

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

Programa de Medicina

Valencia, 2015



**Características y resultado a largo plazo de
pacientes mayores con leucemia promielocítica aguda
tratados con esquemas terapéuticos basados en ATRA
más antraciclinas**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

David Martínez Cuadrón

Dirigida por:

Prof. Miguel A. Sanz Alonso



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

MIGUEL A. SANZ ALONSO, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada: "CARACTERÍSTICAS Y RESULTADO A LARGO PLAZO DE PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA TRATADOS CON ESQUEMAS TERAPÉUTICOS BASADOS EN ATRA MÁS ANTRACICLINAS", ha sido realizada bajo mi dirección por **David Martínez Cuadrón**, Licenciado en Medicina y Cirugía, y reúne a mi juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor**.

Fdo.: Prof. Miguel A. Sanz Alonso

Valencia, Octubre de 2015

AGRADECIMIENTOS

Al director de esta Tesis Doctoral, el Prof. Miguel A. Sanz, por todo lo que me ha enseñado desde el día que entré en el Hospital La Fe y por su disponibilidad continua que ha servido, entre otras, para ayudarme a que este trabajo de tesis haya podido finalizarse.

A Pau Montesinos, por ser como es y decir siempre lo que piensa, aunque no te apetezca oír que "eres un paquete". Sin duda, un experto en sabiduría que hace que cada día sea mejor médico y persona. Por no hablar de todo el tiempo que me ha dedicado.

A Rebeca y a Blanca, por estar ahí y echarme una mano. Sin su ayuda, muchos proyectos serían muy complicados.

A todos los que forman o han formado parte del Servicio de Hematología del Hospital La Fe por contribuir a convertirme en el hematólogo que soy.

A todos los centros, investigadores y *data managers* de PETHEMA que colaboran día a día para mantener el registro y mejorar los resultados en nuestros pacientes. Detrás de trabajos como este, hay muchas más horas de dedicación.

Y muy especialmente, a mi reina y a mis princesas...por todo, por ellas.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	I
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	V
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA	3
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	4
1.3. REGISTRO PETHEMA	5
1.4. AGENTES EMPLEADOS EN EL ESTUDIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LPA .	5
1.4.1. ATRA	5
1.4.2. Idarubicina	6
1.4.3. Mitoxantrone	7
1.4.4. Citarabina.....	8
1.4.5. Metotrexate	9
1.4.6. 6-Mercaptopurina	10
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS.....	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
4.1. PACIENTES	23
4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	23
4.3. CITOMETRÍA DE FLUJO	23
4.4. ANÁLISIS CITOGENÉTICO Y MOLECULAR.....	24
4.5. TRATAMIENTO DE LA LPA	24
4.5.1. Protocolo PETHEMA LPA96.....	24
4.5.2. Protocolo PETHEMA LPA99.....	26
4.5.3. Protocolo PETHEMA LPA2005.....	28
4.6. DEFINICIONES DEL ESTUDIO	29
4.6.1. Evaluación de la respuesta	29
4.6.2. Riesgo de recaída	32
4.6.3. Coagulopatía.....	32
4.6.4. Síndrome de diferenciación.....	32
4.6.5. Toxicidad hematológica.....	33
4.6.6. Cumplimiento terapéutico	33
4.7. TRATAMIENTO DE SOPORTE	34
4.7.1. Coagulopatía.....	34
4.7.2. Síndrome de diferenciación.....	34

4.7.3. Infecciones	35
4.8. RECOGIDA Y REGISTRO DE DATOS.....	35
4.9. CONFIDENCIALIDAD.....	35
4.10. FACTORES PRONÓSTICO	36
4.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
5. RESULTADOS.....	39
5.1. SERIE GLOBAL	41
5.1.1. Características de los pacientes	41
5.1.2. Pacientes elegibles vs no elegibles	50
5.1.3. Pacientes elegibles	59
5.1.4. Respuesta al tratamiento de inducción.....	66
5.1.5. Síndrome de diferenciación durante la inducción.....	68
5.1.6. Resultados post-remisión.....	70
5.1.7. Toxicidad hematológica.....	75
5.1.8. Hospitalización	78
5.1.9. Neoplasia secundaria	78
5.1.10. Mortalidad sin recaída.....	80
5.1.11. Recaída	82
5.1.12. Supervivencia global.....	88
5.1.13. Supervivencia libre de enfermedad	94
5.2. PACIENTES MAYORES	97
5.2.1. Pacientes elegibles vs no elegibles	97
5.2.2. Pacientes mayores elegibles	106
5.2.3. Respuesta al tratamiento de inducción.....	117
5.2.4. Síndrome de diferenciación durante la inducción.....	118
5.2.5. Resultados post-remisión según protocolo.....	121
5.2.6. Toxicidad hematológica.....	123
5.2.7. Hospitalización	129
5.2.8. Mortalidad sin recaída.....	131
5.2.9. Recaída	133
5.2.10. Supervivencia global.....	140
5.2.11. Supervivencia libre de enfermedad	147
6. DISCUSIÓN	153
7. CONCLUSIONES	175
8. BIBLIOGRAFÍA	181

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ATO	Trióxido de Arsénico
ATRA	Ácido holo-trans retinoico
BHE	Barrera hematoencefálica
CID	Coagulopatía intravascular diseminada
CIR	Incidencia Acumulada de Recaída (<i>Cumulative Incidence of Relapse</i>)
CTCAE-NCI	Criterios de Toxicidad de Efectos Adversos Comunes del Instituto Nacional de Cáncer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Fosfatasa alcalina
FAB	French-American-British
FISH	Hibridación <i>in situ</i> fluorescente
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IDA	Idarubicina
IM	Vía intramuscular
IV	Vía intravenosa
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
LPA-s	Leucemia Promielocítica Aguda secundaria
MO	Médula ósea
MSR	Mortalidad sin recaída
MTX	Metotrexate
MTZ	Mitoxantrone
RC	Remisión Completa
RCi	Remisión Completa con recuperación incompleta
RP	Remisión Parcial
SC	Vía subcutánea

SCA	Síndrome coronario agudo
SD	Síndrome de diferenciación
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SMD	Síndrome mielodisplásico
SNC	Sistema Nervioso Central
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TEP	Tromboembolismo pulmonar
VO	Vía oral
WHO	<i>World Health Organization</i>
6-MP	6-Mercaptopurina

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una enfermedad clonal de la célula madre hematopoyética que pertenece al grupo de las leucemias mieloides agudas (LMA) y, como tal, se caracteriza por ocupar la médula ósea (MO) y producir una hematopoyesis ineficaz, que se manifiesta en forma de citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y/o aumento de los leucocitos en la circulación sanguínea. De modo similar, las células leucémicas de la LPA, al igual que el resto de los subgrupos de la LMA, pueden estar presentes en otros tejidos y provocar signos o síntomas derivados de su mal funcionamiento.

El diagnóstico y subclasificación de los diferentes subtipos morfológicos de LMA se realiza de acuerdo con los sistemas de clasificación del grupo FAB (*French-American-British*) y de la WHO (*World Health Organization*), mostrando la LPA unas diferencias particulares que le identifican como una entidad propia que viene definida, biológicamente, por la presencia de la traslocación $t(15;17)(q22;q12)$ y su correspondiente reordenamiento molecular PML/RAR α .¹⁻³ Clínicamente, suele presentarse con leucopenia y estar acompañada de coagulopatía que puede ser la responsable de la muerte del paciente, incluso antes del diagnóstico. No obstante, su buena respuesta al tratamiento con ácido holo- trans retinoico (ATRA) se ha traducido en una importante mejoría de la supervivencia a partir de su introducción, suponiendo una de sus características más satisfactorias.⁴⁻⁶ Su frecuencia se estima en el 10% de todas las LMA y la edad mediana al diagnóstico entre 44 y 54 años, según datos de estudios previos.⁷⁻¹⁰ Debido a todas las complicaciones que pueden surgir, el pronóstico a corto plazo, si no se inicia tratamiento con ATRA ante la mínima sospecha, es deplorable.

Las actuales recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con LPA de nuevo diagnóstico se basan en esquemas adaptados al riesgo que incluyen ATRA en combinación con quimioterapia intensiva (antraciclinas con o sin citarabina)¹¹⁻¹⁵ o, más recientemente, en combinación con trióxido de arsénico (ATO), también administrado en pacientes en los que las antraciclinas pudieran estar contraindicadas.¹⁶⁻²⁰ Estos esquemas basados en el ATO podrían ser considerados de elección para aquellos pacientes con más posibilidades de presentar toxicidades, como podría ser el caso de los pacientes ancianos. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que demuestre la

superioridad del ATO frente a las estrategias que contienen quimioterapia adaptados a la edad.

Independientemente de la elección tomada, es importante la prevención y el manejo de las complicaciones que pueden aparecer, ya sean originadas por el tratamiento o por la misma LPA, como puede ser la toxicidad de la quimioterapia, la coagulopatía o el síndrome de diferenciación, caracterizado por la aparición de signos y síntomas específicos derivados, la mayoría de las veces, del tratamiento con ATRA o ATO, tales como fiebre, ganancia de peso, hipotensión, disnea con infiltrados pulmonares, derrame pericárdico, edema pleural y/o periférico o insuficiencia renal aguda.^{9,21,22}

1.2. Justificación del estudio

Los resultados terapéuticos con esquemas de tratamiento basados en quimioterapia más ATRA en pacientes mayores con LPA han sido comúnmente reportados como menos efectivos que en los pacientes jóvenes.²³⁻²⁸ Además, si se tiene en cuenta que los pacientes mayores suelen ser reportados con menor frecuencia en el contexto de ensayos clínicos a causa de su mal estado general o comorbilidades, estos resultados podrían ser incluso peores.⁸⁻¹⁰

A diferencia de lo que ocurre en otras LMA, existen pocas series comparando las características clínicas y biológicas de pacientes mayores diagnosticados de LPA con respecto a los jóvenes. De hecho, en los escasos estudios poblacionales solo se analizan diferencias relacionadas con el estado general, la muerte temprana o la supervivencia global.⁸⁻¹⁰ Las publicaciones más detalladas se basan en estudios realizados por grupos cooperativos o derivados de ensayos clínicos, donde solo son incluidos los pacientes con un óptimo estado general al diagnóstico y, por tanto, considerados como candidatos a recibir quimioterapia intensiva. En consecuencia, estos estudios aportan una información seleccionada y no representativa debido a los estrictos criterios de inclusión, especialmente en los pacientes mayores, que son excluidos en el momento del diagnóstico por sus comorbilidades concomitantes o situación basal, es decir, considerados desde el inicio como pacientes no candidatos a recibir tratamiento estándar.²³⁻²⁸

Estudios preliminares de los protocolos LPA96 y LPA99 de PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) han mostrado que los pacientes mayores pueden ser tratados con esquemas basados en ATRA más antraciclinas

obteniendo una tasa de respuestas óptima. No obstante, las tasas de mortalidad en inducción y en remisión completa (RC) continúan siendo más elevadas que en los pacientes jóvenes.¹¹⁻¹⁴ Esta observación llevó al desarrollo del protocolo LPA2005, donde se realizó una reducción en la intensidad de la quimioterapia en los pacientes con una edad igual o mayor a 60 años, con la esperanza de disminuir la toxicidad y mantener una tasa de recaída similar a los pacientes jóvenes.

1.3. Registro PETHEMA

Con todos los antecedentes anteriores, la información publicada hasta el momento en referencia a la LPA no representa a la población general. Debido a ello, el grupo cooperativo PETHEMA ha pretendido, en los últimos años, registrar todos los pacientes diagnosticados de LMA, con independencia de la actitud terapéutica adoptada o edad, con el fin de obtener información real sobre las características, resultados y esquemas de tratamiento utilizados. El registro PETHEMA tiene como objetivo principal realizar estudios epidemiológicos para valorar las peculiaridades de los pacientes y su enfermedad. Además, pretende correlacionar los rasgos clínicos y biológicos con los resultados terapéuticos y la evolución de la LMA, tratando de identificar factores de riesgo que puedan ayudar a diseñar protocolos de tratamiento adaptados a cada subgrupo de pacientes.

El desarrollo del registro PETHEMA ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia (centro de referencia).

1.4. Agentes empleados en el estudio para el tratamiento de la LPA

1.4.1. ATRA

También se le conoce como tretinoína o ácido holo-trans retinoico. Está clasificado como agente inductor de la diferenciación.²⁹

El ATRA es un metabolito natural del retinol, estructuralmente relacionado con la vitamina A, que está involucrado en la regulación de varios procesos biológicos. Aunque su mecanismo de acción no es conocido, interviene en la maduración terminal de las células hematopoyéticas, incluidas las células leucémicas de los pacientes diagnosticados con LPA.

De absorción oral, tiene una importante variabilidad inter e intrapaciente y se distribuye rápidamente a los tejidos, alcanzando niveles altos en riñón, hígado e intestino. No atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (>95%). Su metabolismo es, principalmente, hepático (citocromo P450) y se excreta por orina, sobretodo, y por las heces.

Entre los efectos secundarios específicos que deben tenerse en cuenta están:

- cefalea: es el efecto secundario más frecuente. Suele aparecer horas después de la administración de ATRA, es de intensidad moderada y responde al tratamiento con analgésicos. Generalmente es transitoria y desarrolla tolerabilidad con el tratamiento continuado.
- pseudotumor cerebri: se caracteriza por signos y síntomas de hipertensión intracraneal sin evidencia de lesión ocupante de espacio o infección. Suele aparecer días después de iniciar el tratamiento con ATRA y su frecuencia es mayor en niños.
- síndrome de ATRA: también conocido como síndrome de diferenciación (SD). Suele aparecer días después de iniciar el tratamiento con ATRA y, debido a la severidad y mal pronóstico del desarrollo de esta complicación, debe considerarse su prevención en pacientes de riesgo. Ante la aparición de alguno de sus signos o síntomas característicos (fiebre, disnea, hipotensión, insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares, derrame pleural pleural o pericárdico, ganancia de peso, edema, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o fallo multiorgánico), debe iniciarse tratamiento precoz con dexametasona e incluso suspender de forma transitoria el tratamiento con ATRA.

1.4.2. Idarubicina

También se le conoce como 4-Demetoxidaunorubicina, 4-DMDR, IMI 30, SC 33428. Se clasifica como antibiótico antitumoral.³⁰

Es una molécula altamente lipofílica que se transforma en idarubicinol, su metabolito activo. La idarubicina se intercala entre los pares de bases y provoca la ruptura de las hebras de ADN, inhibiendo la topoisomerasa II e interfiriendo en la replicación del ADN y transcripción del ARN.

Su administración en la LPA es intravenosa. Atraviesa la BHE y presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, tanto la idarubicina (97%) como su metabolito activo (94%). Su metabolismo sigue un modelo bi- o tricompartmental, dependiendo de la dosis, y es rápidamente reducido a idarubicinol en plasma. Presenta un amplio reciclaje enterohepático. Su excreción es variable, siendo principalmente la vía biliar para la idarubicina y la urinaria para el idarubicinol. El metabolito activo presenta una mayor vida media (41-69 h) que la idarubicina (11-25 h).

Entre los efectos secundarios específicos que deben tenerse en cuenta están:

- hiperuricemia: derivado de la lisis celular a consecuencia del efecto citotóxico de la quimioterapia. Se caracteriza por la aparición de alteraciones electrolíticas, con o sin insuficiencia renal aguda (síndrome de lisis tumoral).
- cardiotoxicidad: se cree que es debida al daño que los radicales libres producen en el tejido miocárdico. Puede aparecer durante o inmediatamente después de una sola dosis de antraciclina, ya que no es dosis-dependiente, y su aparición no justifica la suspensión del tratamiento (efectos tempranos). Cuando aparece semanas o años después, se define como tardía y depende de la dosis de antraciclinas administrada, considerándose irreversible y refractaria al tratamiento.

1.4.3. Mitoxantrone

También es conocida como DHAD, hidroxiantracenediona dihidrocloruro o mitoxantrona. Está clasificado como antibiótico antitumoral.³¹

Antracenediona sintética de estructura similar a la doxorubicina y daunorubicina, que surgió con el objetivo de reducir la toxicidad por las antraciclinas, en especial la cardiotoxicidad. Al igual que la idarubicina, el mitoxantrone impide la reparación del ADN mediante la inhibición de la topoisomerasa II, dando como resultado la ruptura de las hebras de ADN.

Su administración en la LPA es intravenosa. No atraviesa la BHE en una cantidad significativa y se distribuye por el líquido pleural, riñón, tiroides, hígado, corazón y glóbulos rojos. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (>95%), en su mayoría a la albúmina (76%). Su metabolismo es hepático pero no bien conocido y se excreta por heces y orina, inalterado en una proporción del 65%.

Entre los efectos secundarios específicos que deben tenerse en cuenta están la hiperuricemia (síndrome de lisis tumoral) y cardiotoxicidad, similar a la descrita para la idarubicina.

1.4.4. Citarabina

También es conocida como Ara-C, Arabinosil o arabinósido de citosina y está clasificado como antimetabolito análogo de pirimidinas.³²

Nucleósido pirimidínico sintético que se activa a trifosfato de citarabina en el espacio intracelular por la acción de la deoxicitidina quinasa. Bloquea la síntesis de ADN mediante la inhibición competitiva de la DNA polimerasa debido a la acción del trifosfato de citarabina. Posiblemente, la incorporación de la citarabina al ADN y ARN contribuye a su efecto citotóxico.

Su administración en la LPA puede ser intravenosa o subcutánea. Su distribución es extensa y rápida a los tejidos y fluidos, con una concentración en líquido cefalorraquídeo $\leq 60\%$ con respecto al plasma. La unión a proteínas plasmáticas se estima en un 13%, aproximadamente. Su metabolismo es, principalmente, hepático pero también es metabolizada por la acción de la citidina deaminasa en el riñón, en la mucosa del tracto gastrointestinal, en los granulocitos y otros tejidos. Se excreta a través de la orina hasta en un 80%, inalterado en una proporción del 10% y 90% como arabinósido de uracilo (metabolito inactivo).

Entre los efectos secundarios específicos, generalmente asociados a dosis altas, que deben tenerse en cuenta están:

- síndrome de citarabina: similar a un síndrome gripal, con aparición de fiebre, mialgia rash maculopapular, conjuntivitis, malestar general y, ocasionalmente, dolor torácico. La sintomatología aparece horas después de iniciar la infusión de citarabina y suele resolverse en 24 horas tras su interrupción. Puede aparecer a dosis bajas y podría estar relacionado con mecanismos de hipersensibilidad.
- toxicidad ocular: incluye pérdida de visión, queratitis reversible y conjuntivitis hemorrágica. Aparece 1 o 2 semanas después de iniciar el tratamiento. La profilaxis con corticoides tópicos puede minimizar la toxicidad.

- neurotoxicidad: aparece a los pocos días de iniciar el tratamiento. Principalmente, cerebelosa (dificultad del habla, para la marcha o temblores) y puede acompañarse de disfunción cerebral (somnolencia, confusión, pérdida de memoria, convulsiones, etc.). Suele resolverse a los 5-10 días y recurrente en administraciones posteriores hasta en un 60%. No existe consenso acerca de la interrupción del tratamiento. También se ha descrito neuropatía periférica en las extremidades que sí requieren ajuste de dosis para evitar complicaciones irreversibles.
- toxicidad gastrointestinal: se manifiesta como ulceración intestinal, necrosis o colitis necrotizante, incluyendo neumatosis cistoide intestinal y peritonitis
- toxicidad pulmonar: incluye neumonitis intersticial, edema agudo de pulmón (no cardiogénico) y síndrome de distrés respiratorio agudo grave, con infiltrados alveolo-intersticiales que progresan a edema pulmonar y miocardiopatía. Aparece 1 o semanas tras el inicio de la infusión, generalmente en el primer ciclo, y requiere la discontinuación de la citarabina.
- Síndrome de lisis tumoral: consecuencia del efecto citotóxico de la quimioterapia. Se caracteriza por la aparición de alteraciones electrolíticas, con o sin insuficiencia renal aguda.

Se consideran dosis altas a partir de 2.000-3.000 mg/m².

1.4.5. Metotrexate

También es conocido como ametopterina o MTX y está clasificado como antimetabolito análogo del ácido fólico.³³

Antagonista del folato. El ácido fólico se reduce a su forma activa, el tetrahidrofolato, debido a la acción de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) y así poder intervenir en la síntesis purina y de timidilato. El metotrexate puede inhibir la DHFR debido a su mayor afinidad (disminuyendo la síntesis de ADN, su reparación y la replicación celular), inhibir el timidilato o alterar el transporte del folato reducido (dificultando el transporte al interior celular).

Su administración en la LPA es intramuscular durante el tratamiento de mantenimiento. Se transporta de forma activa a través de la membrana celular a

bajas concentraciones y, de forma pasiva, a altas concentraciones. Tiene una amplia distribución a tejidos y fluidos, como riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Atraviesa la BHE y su metabolismo es hepático e intracelular. Principalmente, la excreción es urinaria por filtración glomerular y, activamente, por secreción tubular.

Entre los efectos secundarios específicos, a las dosis utilizadas en LPA, que deben tenerse en cuenta están:

- hepatotoxicidad: aunque su incidencia es superior a dosis altas, también puede aparecer con administraciones bajas y resultar amenazante para la vida. Las enzimas hepáticas pueden elevarse en cada ciclo y volver a sus valores normales un mes después de suspender la administración. La fibrosis y la cirrosis son más frecuentes con administración crónica de bajas dosis de metotrexate.
- toxicidad pulmonar: aunque su incidencia es superior a dosis altas, también puede aparecer con administraciones bajas y resultar amenazante para la vida. Puede ser asintomática o sintomática y manifestarse como enfermedad inflamatoria pulmonar (neumonitis), pudiendo ser clasificada como aguda, subaguda o crónica. La manifestación subaguda es la más frecuente e incluye fiebre, disnea, tos no productiva, crepitantes, cianosis, fibrosis pulmonar y derrame pleural. Su aparición requiere suspender el tratamiento y se recomienda no volver a introducirlo.

1.4.6.6-Mercaptopurina

También es conocida como 6-MP y está clasificada como antimetabolito análogo de purinas.³⁴

Antagonista de las purinas que se activa a tio-inosina monofosfato (TIMP) en el espacio intracelular por la acción de la hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa (HGPRT). El TIMP se metaboliza de forma secuencial a tioguanina monofosfato y, después, a tioguanosina trifosfato. La incorporación de estos nucleótidos al ADN es la responsable del efecto citotóxico de la mercaptopurina.

Su administración en la LPA es oral, con una absorción variable (5-35%) debido al efecto de primer paso hepático. Además, su absorción puede disminuir por la acción de la xantina oxidasa, presente en la leche de vaca. Atraviesa la BHE en una

proporción insignificante. Su metabolismo es hepático, tanto activación como eliminación, y su excreción mínima a las dosis convencionales.

Rara vez, se presentan efectos secundarios específicos a las dosis utilizadas en LPA.

2.HIPÓTESIS

La LPA es una enfermedad hematológica con una alta tasa de curación. No obstante, los resultados de los pacientes mayores (edad igual o superior a 60 años) continúan siendo inferiores con respecto a los jóvenes, debido a una superior tasa de mortalidad relacionada, principalmente, con la toxicidad del tratamiento. La identificación de características propias de los pacientes mayores o de su enfermedad, en comparación con los pacientes de edad inferior, podría ayudar a diseñar esquemas de tratamiento cada vez más adaptados, sin que se observara una disminución de la eficacia terapéutica. Debido a ello, los pacientes mayores tratados según el esquema PETHEMA LPA2005, menos intensivo, deberían presentar menor toxicidad, manteniendo una incidencia de recaída similar con respecto a los anteriores protocolos de mayor intensidad.

3. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la ausencia de estudios poblacionales que muestren la realidad del tratamiento de los pacientes mayores con LPA y sus diferencias con respecto a los jóvenes, este trabajo de tesis doctoral pretende:

- Estimar la verdadera proporción de pacientes mayores
- Comparar sus características clínicas y biológicas con los pacientes jóvenes, en una población no seleccionada del registro PETHEMA
- Identificar los motivos que impiden que los pacientes sean candidatos a recibir quimioterapia intensiva
- Evaluar y comparar los resultados terapéuticos de los pacientes mayores que fueron incluidos en tres protocolos consecutivos del grupo PETHEMA (LPA96, LPA99 y LPA2005), tratados con esquemas basados en ATRA más quimioterapia según:
 - Tasa de respuesta
 - Toxicidad y mortalidad relacionada con el tratamiento
 - Toxicidad hematológica
 - Días de hospitalización
 - Incidencia de recaída
 - Supervivencia global
- Correlacionar sus características clínico-biológicas con la respuesta y evolución, tratando de identificar y corroborar posibles factores de riesgo relacionados a través de los análisis univariante y multivariante.
- Confirmar la menor toxicidad del protocolo PETHEMA LPA2005 con respecto a los anteriores (LPA96 y LPA99) a la vez que mantiene una tasa de recaída similar.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Pacientes

Han sido incluidos en este estudio todos aquellos pacientes que fueron reportados al registro multicéntrico y multinacional PETHEMA entre el 1 de noviembre de 1996 y el 30 de noviembre de 2014, diagnosticados con LPA y demostración de la t(15;17) o el reordenamiento PML/RAR α , con independencia del tratamiento recibido. Se consideraron jóvenes aquellos pacientes menores de 60 años y mayores aquellos con una edad igual o superior a 60.

4.2. Criterios de elegibilidad

Para el análisis de los resultados terapéuticos de los tres protocolos consecutivos adaptados al riesgo (PETHEMA LPA96, LPA99, and LPA2005), se excluyeron aquellos pacientes que presentaron cualquiera de los siguientes criterios:

1. estado basal según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor de 3
2. disfunción hepática, renal, cardíaca o cualquier otra comorbilidad que limite la administración de quimioterapia en opinión del médico de cada centro
3. antecedentes de neoplasia primaria o tratamiento con algún agente antileucémico anteriormente: estos pacientes fueron clasificados como LPA secundaria (LPA-s)
4. violación de protocolo

El registro epidemiológico PETHEMA, los protocolos y este estudio fueron aprobados por el comité ético del hospital de referencia (Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia). Del mismo modo, era necesario el consentimiento informado por escrito según se establece en la declaración de Helsinki.

4.3. Citometría de flujo

La caracterización citomorfológica se realizó al diagnóstico en muestras de MO, según la práctica habitual de cada centro, ya fuera de forma local o centralizada en laboratorios de referencia. El análisis del inmunofenotipo por citometría de flujo se realizó usando diferentes citómetros, dependiendo del momento del diagnóstico de

cada paciente y su disponibilidad en cada laboratorio. Para ello, se utilizaron anticuerpos monoclonales contra los antígenos de superficie CD2, CD7, CD9, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD56, CD117 y HLA-DR según los procedimientos estándar de inmunofluorescencia. Si los blastos expresaban el antígeno de superficie CD34 en una proporción $\geq 10\%$, la muestra se consideraba positiva. Para el resto de antígenos de superficie, para considerarse una muestra positiva era necesario alcanzar una proporción $\geq 20\%$.³⁵⁻³⁷

4.4. Análisis citogenético y molecular

Al igual que la caracterización citomorfológica, los estudios citogenéticos y moleculares al diagnóstico y durante el seguimiento se realizaron siguiendo los procedimientos estándar según la práctica habitual de cada centro, ya fuera de forma local o centralizada en laboratorios de referencia, previamente establecidos.^{38,39} Para considerar una PCR positiva, debía observarse la banda específica del reordenamiento PML/RAR α en un gel de bromuro de etidio mediante la técnica de RT-PCR cuantitativa, con una sensibilidad de 10^{-4} .^{40,41}

4.5. Tratamiento de la LPA

4.5.1. Protocolo PETHEMA LPA96

En la **Figura 1** se muestra el esquema de tratamiento según el protocolo LPA96 (vigente a partir del 1 de noviembre de 1996). El tratamiento de inducción consistía en ATRA vo ($45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, dividido en 2 dosis) e idarubicina iv ($12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, los días 2, 4, 6 y 8). El tratamiento con ATRA se mantenía hasta alcanzar la RC o hasta 90 días si persistían promielocitos atípicos en la evaluación de la MO. Aquellos pacientes que alcanzaron RC, podían recibir hasta 3 ciclos de consolidación basados en antraciclinas en monoterapia:

- consolidación 1: idarubicina iv ($5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, los días 1 a 4)
- consolidación 2: mitoxantrone iv ($10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, los días 1 a 5)
- consolidación 3: idarubicina iv ($12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, el día 1)

Posteriormente, se administraba el tratamiento de mantenimiento, alternando ATRA vo (45 mg/m²/día, cada 3 meses) con dosis bajas de metotrexate im (15 mg/m²/semanal) y mercaptopurina vo (90 mg/m²/día), durante un periodo de 2 años.

A los pacientes con una edad < 15 años se les administraba una dosis inferior de ATRA (25 mg/m²/día, dividido en 2 dosis).¹¹

Protocolo Terapéutico de la Leucemia Promielocítica Aguda PETHEMA

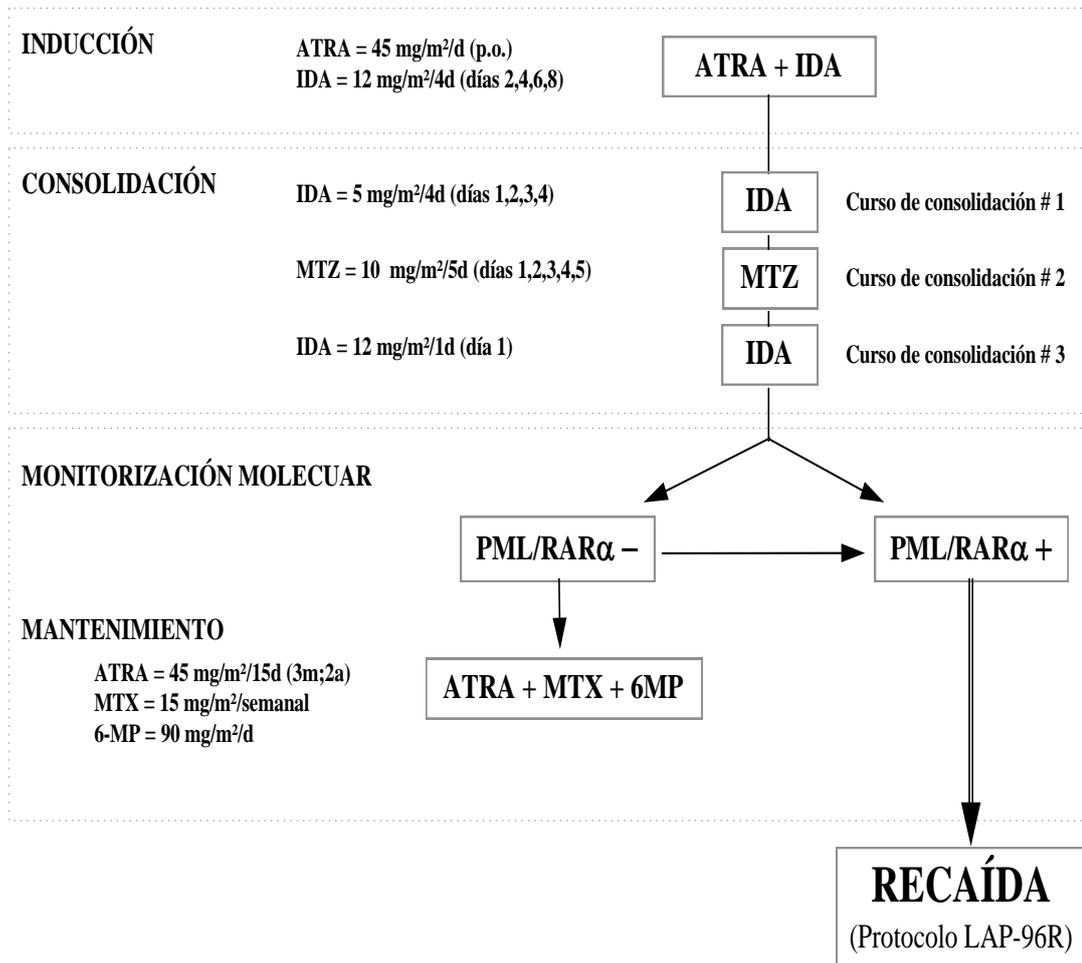


Figura 1. Imagen extraída del protocolo PETHEMA LPA96 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LPA durante el correspondiente periodo de tratamiento.

4.5.2. Protocolo PETHEMA LPA99

En la **Figura 2** se muestra el esquema de tratamiento según el protocolo LPA99 (vigente a partir del 1 de noviembre de 1999). En el ciclo de inducción, la idarubicina administrada en el día 8 no se administraba en los pacientes mayores de 70 años, permaneciendo sin cambios para el resto de los pacientes. La estrategia terapéutica post-remisión dependía del grupo de riesgo asignado en el momento del diagnóstico: favorable (recuentos de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$ y de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$), estándar (recuentos de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$ y de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) o desfavorable (recuentos de leucocitos $> 10 \times 10^9/L$). El tratamiento de consolidación no se modificó en los pacientes de riesgo favorable. No obstante, en los pacientes clasificados como riesgo estándar o desfavorable, la idarubicina fue ligeramente aumentada de 5 a 7 $mg/m^2/día$ durante el ciclo 1 y a 2 días en lugar de 1 durante el tercer ciclo. Además, se añadió ATRA (45 $mg/m^2/día$, los días 1-15) en los 3 ciclos de consolidación. No se realizaron cambios en el mantenimiento.

A los pacientes con una edad < 20 años se les administraba una dosis inferior de ATRA (25 $mg/m^2/día$, dividido en 2 dosis).^{13,14}

Protocolo PETHEMA/LPA99

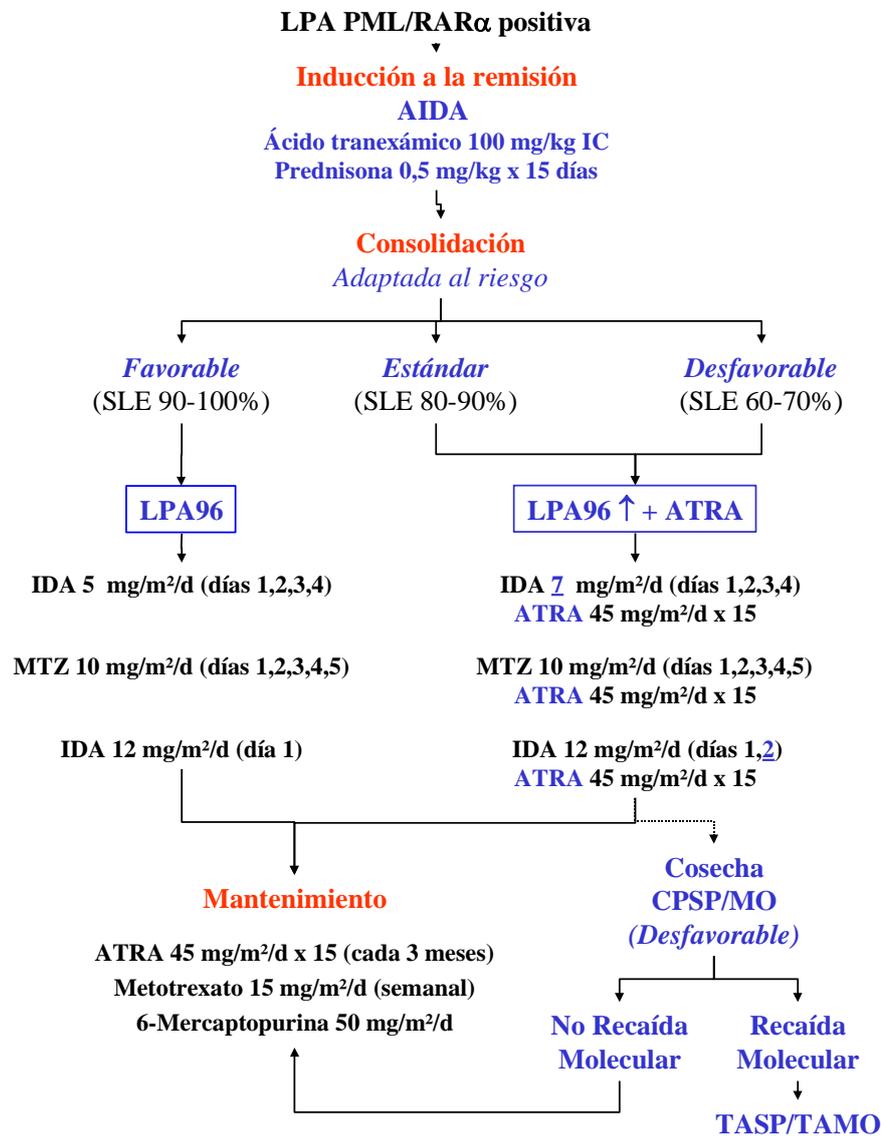


Figura 2. Imagen extraída del protocolo PETHEMA LPA99 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LPA durante el correspondiente periodo de tratamiento.

4.5.3. Protocolo PETHEMA LPA2005

En la **Figura 3** se muestra el esquema de tratamiento según el protocolo LPA2005 (vigente a partir del 1 de julio de 2005). No se modificó la estrategia de inducción a la remisión pero sí se realizaron modificaciones en los ciclos de consolidación. Las antraciclinas se redujeron independientemente de la estratificación del riesgo: en los pacientes de bajo riesgo (recuentos de leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 40 \times 10^9/L$) e intermedio (leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$), se redujo el mitoxantrone a 3 días en lugar de 5 durante el segundo ciclo y en los pacientes de alto riesgo (leucocitos $> 10 \times 10^9/L$), se redujo la idarubicina a 5 mg/m²/día durante el primer ciclo y a 1 día en lugar de 2 durante el tercer ciclo. En los pacientes de bajo riesgo, se añadió ATRA (45 mg/m²/día, los días 1-15) en los tres ciclos de consolidación. La citarabina fue añadida en los pacientes de alto riesgo, en el primer ciclo (1.000 mg/m²/día/iv, los días 1 a 4) y en el tercero (150 mg/m²/8h/sc, los días 1 a 4). Los pacientes de edad ≥ 60 años que presentaban un alto riesgo de recaída fueron tratados como los pacientes de riesgo intermedio. No se realizaron cambios en el mantenimiento.

No se modificó la dosis en los pacientes con una edad < 20 años, a quienes se les continuó administrando una dosis inferior de ATRA (25 mg/m²/día, dividido en 2 dosis).¹⁵

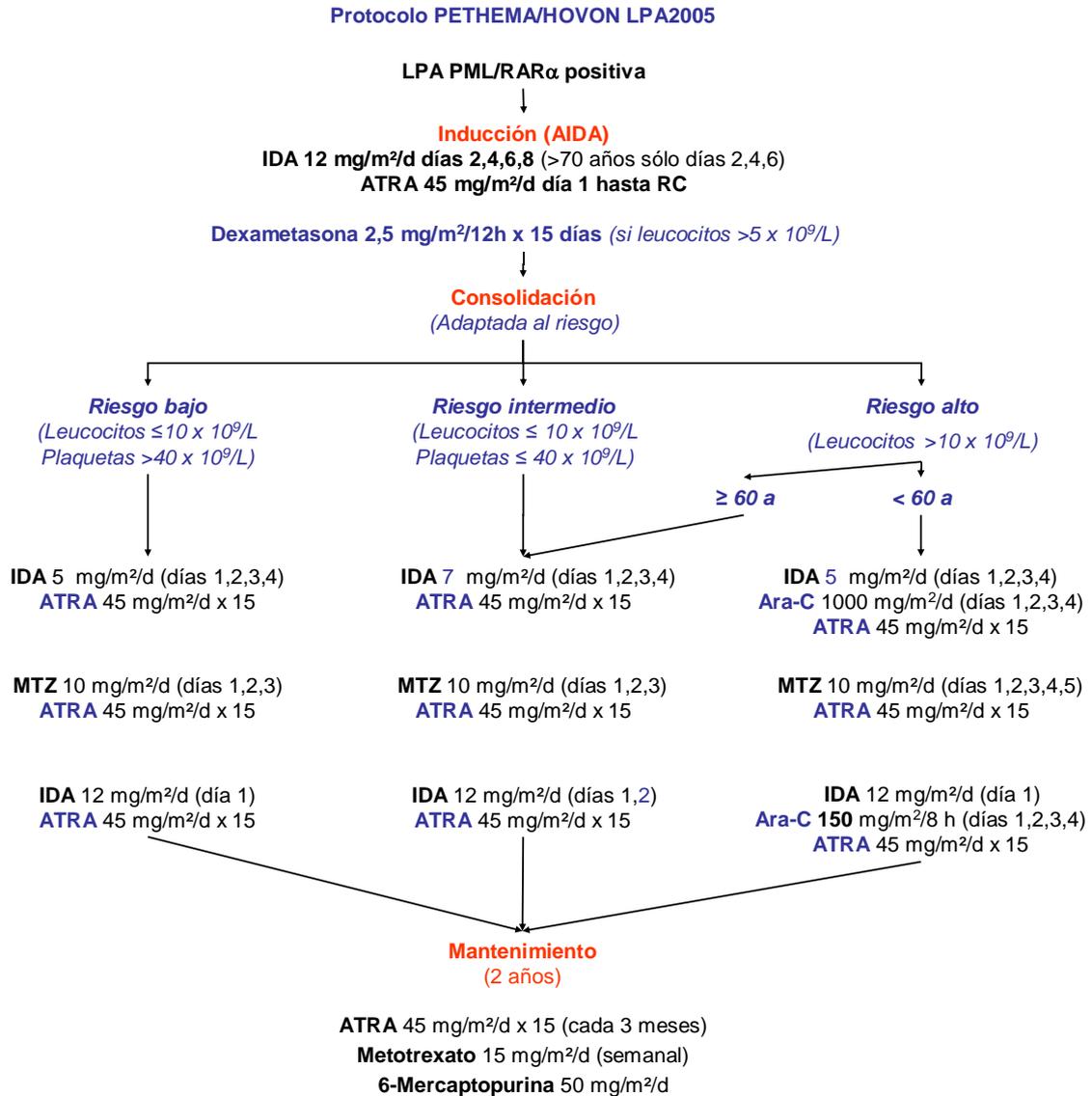


Figura 3. Imagen extraída del protocolo PETHEMA LPA2005 que muestra el esquema terapéutico que recibieron los pacientes diagnosticados de LPA durante el correspondiente periodo de tratamiento.

4.6. Definiciones del estudio

4.6.1. Evaluación de la respuesta

La respuesta al tratamiento se basó en los criterios de Cheson *et al.*⁴² y se resumen a continuación:

4.6.1.1 Remisión completa

Morfológica

Para que un paciente se considerase que había alcanzado una RC morfológica, se requirieron todos los siguientes criterios:

- En sangre periférica:
 - Recuento de neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/L$.
 - Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$.
 - Ausencia de blastos y promielocitos atípicos.
- En aspirado de MO:
 - Celularidad suficiente (no hipoplásico).
 - El porcentaje de blastos y promielocitos atípicos debía ser $\leq 5\%$.
- Ausencia de leucemia extramedular.

Molecular

No detección del reordenamiento PML/RAR α mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) cuantitativa, con una sensibilidad de 10^{-4} , en una muestra de MO.

4.6.1.2 Fracaso terapéutico

Resistencia:

Persistencia de blastos o promielocitos atípicos en un porcentaje $>5\%$ en MO tras el tratamiento de inducción, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden presentar un retraso en la diferenciación terminal que puede persistir hasta 40-50 días después de haber iniciado el tratamiento con ATRA.

Fallo por muerte durante la inducción:

Fallecimiento del paciente tras iniciar el tratamiento de inducción sin que se haya valorado la respuesta al tratamiento y, por tanto, no está documentada la RC o la resistencia.

Persistencia molecular:

Requiere la detección del reordenamiento PML/RAR α (PCR positiva) en dos muestras consecutivas de MO que se hayan obtenido tras finalizar la consolidación, sin que se haya obtenido previamente RC molecular.^{37,40}

4.6.1.3 Recaída

El concepto de recaída requiere que se haya alcanzado la RC, ya fuera morfológica o molecular. Se puede presentar de tres formas diferentes:

Hematológica

Se requiere que esté documentada la presencia > 5% de blastos o promielocitos atípicos en dos aspirados de MO realizados con, al menos, una semana de separación. Cuando el porcentaje de blastos o promielocitos atípicos sea > 20%, será suficiente una única valoración. Al igual que al diagnóstico, se precisa la demostración de la t(15;17), el reordenamiento PML/RAR α o positividad de la tinción con el anticuerpo anti-PML.

Extramedular

Se requiere que esté documentada la presencia de blastos o promielocitos atípicos en un lugar diferente a la MO, ya sea en el líquido cefalorraquídeo, piel, adenopatías u otra localización. Al igual que al diagnóstico, se precisa la demostración de la t(15;17), el reordenamiento PML/RAR α o positividad de la tinción con el anticuerpo anti-PML.³⁷

Molecular:

Requiere la detección del reordenamiento PML/RAR α (PCR positiva) en dos muestras de médula ósea realizadas con 2 semanas de separación, tras alcanzar RC molecular y haber finalizado los ciclos de consolidación.⁴⁰

4.6.2. Riesgo de recaída

Dependiendo de la cifra de plaquetas y leucocitos al diagnóstico, se definen tres grupos de riesgo de recaída que condicionará el tratamiento post-remisión de los pacientes con LPA.⁴⁰

1. Bajo: leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $> 40 \times 10^9/L$.
2. Intermedio: leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$.
3. Alto: leucocitos $> 10 \times 10^9/L$.

4.6.3. Coagulopatía

La valoración de su existencia en un paciente con LPA se establece a partir de las siguientes determinaciones en la hemostasia:

- Tiempo de protrombina (TP) o equivalente (índice de Quick, INR)
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)
- Fibrinógeno
- Dímeros D o equivalente (productos de degradación de la fibrina)

Para establecer el diagnóstico de coagulopatía era necesario, por un lado, el alargamiento del TP y/o alargamiento del TTPA más, por el otro lado, la disminución de los valores de fibrinógeno y/o aumento de los dímeros D.³⁷

4.6.4. Síndrome de diferenciación

En este trabajo de tesis doctoral, los criterios diagnósticos de SD se establecen según los estudios previos publicados por Frankel *et al.* y Montesinos *et al.* y se detallan a continuación:^{22,43}

1. fiebre no relacionada con otras causas

2. disnea
3. hipotensión
4. ganancia de peso mayor a 5 Kg.
5. infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax
6. derrame pleural o pericárdico
7. insuficiencia renal

Para que un paciente fuera diagnosticado de SD era necesario que presentara, al menos, 2 signos o síntomas de los especificados anteriormente. Si el paciente presentaba 2 o 3 era clasificado como grado moderado y si presentaba 4 o más era considerado como severo. En el caso de presentar cualquier otra comorbilidad que pudiera explicar los signos o síntomas, el diagnóstico de SD se descartaba. Para considerar que el SD había sido la causa de la muerte, el paciente debía haber sido diagnosticado de SD severo y no presentar ninguna causa que pudiera explicar el desenlace.

4.6.5. Toxicidad hematológica

La intensidad de la toxicidad hematológica se basó en los Criterios de Toxicidad de Efectos Adversos Comunes (versión 4.0) del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE-NCI) y se resumen a continuación: ⁴⁴

- neutropenia: valores inferiores a $0,5 \times 10^9/L$ (grado 4)
- trombocitopenia: valores inferiores a $50 \times 10^9/L$ (grado 3)

Se consideró como fecha de recuperación el primer día de 3 consecutivos sin necesidad de transfusiones previas. Para valorarla, se tuvo en cuenta los pacientes que se encontraban en situación de RC tras cada ciclo de tratamiento, respectivamente.

4.6.6. Cumplimiento terapéutico

Para valorar el porcentaje de cumplimiento terapéutico, se dividió el número de pacientes que recibió cada ciclo de tratamiento entre el número total de pacientes de los que se disponían datos. En el denominador, también se incluyeron aquellos

pacientes que no continuaron los esquemas de tratamiento por toxicidad o muerte. Se excluyeron los pacientes que habían presentado recaída.

4.7. Tratamiento de soporte

4.7.1. Coagulopatía

Cada protocolo disponía de recomendaciones para el manejo de la coagulopatía. En general, si había sospechaba, se recomendaba la administración de crioprecipitados, plasma fresco congelado y fibrinógeno según las deficiencias observadas en la hemostasia. Las recomendaciones para la transfusión de plaquetas establecían un valor mínimo de $30 \times 10^9/L$, debiéndose mantener este valor hasta la resolución. Una vez resuelta la coagulopatía, o si no se había presentado, la administración de plaquetas se realizaba según los procedimientos estándar establecidos, es decir, en el caso de que existiesen manifestaciones hemorrágicas, infección o para mantener unos valores entre $10-20 \times 10^9/L$, o $> 30 \times 10^9/L$ durante los primeros 10 días. El protocolo LPA2005 recomendaba la transfusión de plaquetas para mantener un valor mínimo de $50 \times 10^9/L$ en los pacientes con mayor riesgo de hemorragia letal según análisis previos (edad >70 años, leucocitos $> 10 \times 10^9/L$ o creatinina $> 1,4$ mg/dL). En el protocolo LPA96 el uso de heparina y fibrinolíticos era opcional, mientras que en LPA99 no se recomendaba el uso de heparina pero sí la administración de ácido tranexámico iv (100 mg/Kg/día) hasta que la cifra de plaquetas fuera superior a $50 \times 10^9/L$ y desaparecieran los signos de coagulopatía. Sin embargo, en el esquema de LPA2005 no se recomendaba el uso de heparina ni fibrinolíticos. En general, la transfusión de concentrados de hematíes se indicaba para mantener un valor superior a 9 g/dL.^{11,13-15,21}

4.7.2. Síndrome de diferenciación

Los pacientes incluidos en el protocolo LPA96 recibían durante 7 días, como profilaxis, 10 mg cada 12 horas de dexametasona iv si presentaban una cifra de leucocitos $> 5 \times 10^9/L$. Esta pauta fue modificada en el LPA99, donde los pacientes recibían una dosis de $0,5$ mg/Kg de prednisona vo desde el día 1 hasta el día 15 de tratamiento, con independencia de la cifra de leucocitos. Posteriormente, en el protocolo LPA2005, los pacientes que presentaban una cifra de leucocitos $> 5 \times 10^9/L$

entre el diagnóstico y hasta el día 15 del tratamiento, recibían dexametasona (2,5 mg/m² cada 12 horas iv) durante 15 días.

Para el tratamiento, en cualquier paciente que presentara signos o síntomas compatibles con SD, se iniciaba tratamiento con dexametasona iv a una dosis de 10 mg cada 12 horas y, en caso de progresión, se acompañaba de la interrupción del ATRA. Estas medidas se mantenían hasta la resolución del cuadro.^{21,22}

4.7.3. Infecciones

Por lo general, los pacientes permanecían hospitalizados durante el tratamiento hasta la resolución de la neutropenia. Sin embargo, no se establecieron recomendaciones específicas en los diferentes protocolos, por lo que la profilaxis y el tratamiento de las infecciones se realizaron siguiendo los procedimientos estándar establecidos en cada institución.²¹

4.8. Recogida y registro de datos

Los datos fueron recogidos y registrados de forma prospectiva a través de formularios específicos, diseñados para recoger las variables de los pacientes, de la leucemia, particulares o no de la LPA, así como de sus complicaciones. La información era enviada por los centros periódicamente o se les solicitaba cuando se requerían datos para un proyecto de interés científico concreto o, simplemente, cuando se consideraba que había pasado un tiempo de seguimiento suficiente para poder valorar nuevos acontecimientos. Para resolver alguna consulta específica, también se solicitaba información al centro de procedencia. Una vez se había recibido la información, eran introducidos regularmente en el sistema de gestión de bases de datos de Microsoft Access (Microsoft Office®), desde donde se podían realizar consultas SQL para controlar la calidad de los datos introducidos y solventar las posibles incoherencias que pudieran aparecer. Para el análisis posterior, el formato de esta base de datos (Microsoft Access®) podía ser leído directamente por el *software* estadístico.

4.9. Confidencialidad

La información documentada en el registro, propiedad de la Fundación PETHEMA, se considera confidencial y es tratada como tal. Los pacientes incluidos

son identificados con un código numérico de siete cifras, en el que las primeras 4 cifras hace referencia al centro y las 3 últimas al paciente. En el procedimiento de disociación de los datos, solo los investigadores de cada centro conocen los datos personales del paciente y, solo ellos, pueden relacionarlo con el número asignado en el registro PETHEMA. Por tanto, no se han recogido datos personales que pudieran identificar al paciente. En todo momento, la confidencialidad de los datos personales de los pacientes cumple la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

4.10. Factores pronóstico

En total, fueron evaluadas 46 características relacionadas con el paciente y con la LPA al diagnóstico, incluidos los valores de las determinaciones de laboratorio en sangre periférica (SP) y MO. Las características que se analizaron se detallan a continuación:

- Características clínicas: sexo, edad, estado basal según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), fiebre, síndrome hemorrágico (signos de sangrado), trombosis, organomegalia, coagulopatía al diagnóstico.
- Determinaciones en SP: leucocitos, plaquetas, hemoglobina, creatinina, urea nitrogenada, ácido úrico, niveles séricos de aspartato aminotransferasa (GOT/AST), alanina aminotransferasa (GPT/ALT), bilirrubina total, albúmina, triglicéridos, colesterol, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa (LDH), fibrinógeno, porcentaje de blastos.
- Determinaciones en MO: reactividad a la peroxidasa, porcentaje de blastos, subtipo morfológico (típica o variante), estado mutacional de FLT3-ITD, citogenética (pacientes con t(15;17) aislada o con alteraciones cromosómicas adicionales), isoforma PML/RAR α y marcadores de los antígenos de superficie CD2, CD7, CD9, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD56, CD117 y HLA-DR.
- Otras: protocolo PETHEMA (LPA96, LPA99 y LPA2005), tipo de LPA (de novo versus secundaria), grupo de riesgo de recaída (bajo, intermedio y alto), causa de no elegibilidad.

4.11. Análisis estadístico

Para describir los diferentes grupos del estudio se emplearon frecuencias, medias y medianas, con sus correspondientes desviaciones e intervalos.

Para analizar las diferencias en la distribución de variables cualitativas entre los diferentes grupos de pacientes, se usó el test de Chi-cuadrado, aplicando la corrección de Yates cuando era necesario (si la frecuencia esperada en alguna de las casillas de la tabla de contingencia era inferior a 5). En caso de variables cuantitativas continuas se les aplicaba el test de normalidad de Shapiro–Wilk y fueron analizadas según el resultado. Para variables que presentaban una distribución normal, se usó la prueba de t de Student y, para variables que no seguían una distribución normal, la prueba U de Mann-Whitney. Para la comparación de varios grupos, se usó el análisis de la varianza (ANOVA).

La evaluación de las variables "tiempo hasta que se produce un evento" se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, teniendo en cuenta la ocurrencia de eventos competitivos.⁴⁵ La probabilidad de recaída (CIR) y la mortalidad sin recaída (MSR) se estimó a través del método de incidencia acumulada.⁴⁶⁻⁴⁸ La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de muerte, incluida a causa de la enfermedad o debida a la toxicidad del tratamiento. Para la estimación de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la CIR y la MSR, se tomó como momento inicial la fecha de obtención de la RC. El momento final para calcular la SLE fue, al igual que en la SG, la fecha de muerte y en la CIR la fecha en la que se produjo la recaída (clínica o molecular). Para obtener la curva de la SLE, la recaída, el desarrollo posterior de una neoplasia hematológica secundaria o la muerte en RC se consideraron eventos no censurados (*uncensored*), según lo que ocurriera primero. Para la estimación de la CIR de recaída, se consideraron eventos competitivos la muerte en RC y el desarrollo de una neoplasia hematológica secundaria. Para la estimación de la MSR, la recaída morfológica, molecular o la persistencia de enfermedad molecular tras los tres ciclos de consolidación, también se consideraron eventos competitivos. Para poder comparar las curvas de supervivencia se usó el test *log-rank*.⁴⁹ El seguimiento de los pacientes se actualizó el 30 de noviembre de 2014 y los pacientes que no habían fallecido hasta este momento fueron censurados en la última fecha en la que se tenía constancia de su supervivencia.

Todas aquellas variables que el análisis univariante mostraban una significación estadística o, simplemente, una posible asociación (valor de $P < 0,1$) y aquellas que habían sido consideradas importantes en estudios previos fueron

seleccionadas para el análisis multivariante. Para su realización, se aplicaron modelos de riesgos proporcionales, Cox para la SG y para la SLE⁵⁰ y Fine and Gray para la CIR y MSR.⁵¹

Todas las pruebas empleadas para el análisis estadístico fueron de dos colas. Los valores no disponibles fueron sustituidos por la media de los valores del resto de pacientes.⁵² El análisis estadístico fue realizado con el *software* estadístico R (versión 2.15.1),⁵³ utilizando los paquetes estadísticos *car* (versión 2.0-10), *survival* (versión 2.35-7), *cmprsk* (versión 2.2-1) y *prodlm* (versión 1.2.1).

5.RESULTADOS

5.1. Serie global

5.1.1. Características de los pacientes

Entre el 1 de noviembre de 1996 y el 30 de noviembre de 2014, 1.823 pacientes procedentes de varias instituciones adheridas al grupo PETHEMA, con diagnóstico genético de LPA, fueron registrados. De estos, 1.434 (79%) pacientes eran jóvenes y 389 (21%) mayores.

A continuación se muestra un listado de nombres de los centros que aportaron pacientes al estudio y el número de ellos que incluyeron.

Centro*	n
Grupo HOVON (Holanda)	138
Grupo PALG (Polonia)	98
Hospital Universitari i Politècnic La Fe	87
Hospital Universitario Central de Asturias	72
Hospital General Universitario de Alicante	54
Hospital Universitario 12 de Octubre	54
Hospital Universitario Virgen del Rocío	44
Hospital Vall d'Hebron	42
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	42
Hospital Clínic de Barcelona	39
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	38
Hospital Clínic San Carlos	37
Hospital Universitario Salamanca	36
Hospital San Pedro de Alcántara	36
C.H.U. Insular-Materno Infantil	35
Hospital Santiago de Compostela	35
Hospital General de Jerez de la Frontera	35
Hospital Clínic Universitario de Valencia	33
Hospital Regional Universitario de Málaga	31
Hospital Maciel (Montevideo, Uruguay)	29
Hospital Universitario A Coruña	27
Hospital Universitario Cruces	26
Hospital Universitario Son Espases	26
Hospital Universitario Reina Sofía	25
Hospital General Universitario Morales Meseguer	25
Hospital General Universitario de Albacete	24
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda	24
HIGA General José de San Martín (La Plata, Buenos Aires, Argentina)	24
Hospital Lucus Augusti	21
Hospital Universitario Ramón y Cajal	21
Hospital Duran i Reynals	21
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín	20

Centro*	n
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII	20
Fundaleu (Buenos Aires, Argentina)	20
Hospital Universitario Dr. Peset	19
Complejo Asistencial de León	19
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	18
Hospital Universitario Puerta del Mar	18
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta	17
Hospital Universitario de Basurto	16
Hospital General de Castelló	16
Hospital Montecelo	16
Hospital Universitario Severo Ochoa	15
Hospital Universitario Infantil Niño Jesús	15
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	14
Hospital del Mar	14
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	14
Hospital Italiano de La Plata (Buenos Aires, Argentina)	14
Hospital de Navarra	13
Brno Faculty Hospital (República Checa)	13
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	12
Hospital Son Llätzer	10
Hospital Universtario Marqués de Valdecilla	9
Hospital Universitario HM Sanchinarro	9
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (infantil)	8
Hospital General de Segovia	8
Hospital Xeral Cies	7
Hospital de La Princesa	7
Consortio Hospital General Universitario de Valencia	7
Hospital San Martin (Paraná, Entre Ríos, Argentina)	7
Hospital Rio Carrión	6
Hospital Vall d'Hebron (Materno-infantil)	6
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	6
Hospital Universitario La Paz	6
Institute of Hematology and Blood Transfusion (Praga, República Checa)	6
C.H.U. Insular-Materno Infantil	5
Hospital Universitario Río Hortega	5
Hospital Universitario Araba	5
Hospital Juan Ramón Jiménez	5
Hospital Virgen del Camino	5
Clínica Foscal (Colombia)	5
Hospital Universitario Médico Quirúrgico de Jaen	4
Hospital General San Jorge	4
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	4
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	4
Hospital General Universitario Santa María del Rosell	4
Hospital universitario de Guadalajara	4
Hospital Povisa	4
Hospital Virgen de la Concha	4
Hospital Rossi (La Plata, Buenos Aires, Argentina)	4

Centro*	n
Hospital Privado (Córdoba, Argentina)	4
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles	3
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (infantil)	3
Hospital Universitario HM Montepríncipe	3
Hospital Universitario La Paz (infantil)	3
Hospital Doctor José Molina Orosa	3
Hospital Tornú (Buenos Aires, Argentina)	3
Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela	2
Hospital do Meixoeiro	2
Hospital Universitario del Aire	2
Hospital Regional Universitario de Málaga (materno-infantil)	2
Clínica San Miguel	2
Hospital Infanta Sofía	2
Univerzitná Nemocnica L. Pasteura (Košice, Slovakia)	2
Hospital de Clínicas José de San Martín (Buenos Aires, Argentina)	2
Hospital de Cuenca	1
Hospital General de Alicante (Oncología Pediátrica)	1
Hospital Mútua Terrasa	1
Hospital Verge de la Cinta	1
Hospital Universitario de Fuenlabrada	1
Hospital Universitario Clínico San Carlos (infantil)	1
Hospital Virgen del Camino (infantil)	1
Hospital Sant Joan de Déu (materno-infantil)	1
Hospital Universitario Virgen Macarena	1
Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez (Rosario, Argentina)	1
Complejo Médico de la Policía Federal Argentina	1
Instituto Privado de Hematología y Hemoterapia (Paraná, Entre Ríos, Argentina)	1
Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez (Buenos Aires, Argentina)	1
Hospital Gobernador Centeno (La Pampa, Argentina)	1
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (Montevideo, Uruguay)	1

*El nombre de los centros está actualizado a su nombre actual.

Comparados con los pacientes jóvenes al diagnóstico, los pacientes mayores se clasificaron más frecuentemente como bajo riesgo ($P<0,001$), presentaron valores de leucocitos más bajos ($P<0,001$) y valores más elevados de plaquetas ($P<0,001$), creatinina ($P<0,001$), urea nitrogenada ($P<0,001$), ácido úrico ($P<0,001$), fibrinógeno ($P<0,001$) y menor albúmina ($P<0,001$). La incidencia de LPA secundaria fue superior en los pacientes mayores. Además, tuvieron peor ECOG ($P<0,001$), menor incidencia de síndrome hemorrágico ($P=0,001$) y menor expresión de CD2 ($P=0,014$) y CD34 ($P=0,002$). No se observaron otras diferencias que mostraran significación estadística. Las características basales demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes y de la LPA según la edad se muestran en las **Tablas 1, 2, 3 y 4**.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con LPA según la edad.

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Global		1434 (100)		389 (100)	
Edad, años	38 (2-59)		68 (60-90)		<0,001
Sexo					
Hombre		725 (51)		188 (48)	0,47
Mujer		709 (49)		201 (52)	
Tipo LPA					
<i>De novo</i>		1360 (95)		316 (81)	<0,001
Secundaria		74 (5)		73 (19)	
ECOG	1 (0-4)		1 (0-4)		<0,001*
0-1		988 (79)		207 (59)	<0,001
2-4		269 (21)		143 (41)	
Hemorragia					
No		259 (19)		96 (27)	0,001
Sí		1108 (81)		262 (73)	
Trombosis					
No		1360 (98)		363 (97)	0,6
Sí		32 (2)		11 (3)	
Fiebre					
No		865 (63)		251 (69)	0,06
Sí		500 (37)		113 (31)	
Organomegalia					
No		925 (89)		249 (93)	0,07
Sí		116 (11)		19 (7)	
Coagulopatía					
No		286 (28)		84 (31)	0,29
Sí		753 (72)		187 (69)	
Protocolo					
LPA96		161 (11)		44 (11)	0,91
LPA99		515 (36)		144 (37)	
LPA2005		758 (53)		201 (52)	
Riesgo					

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Bajo		271 (19)		110 (28) [#]	<0,001
Intermedio		738 (52)		193 (50)	
Alto		419 (29)		83 (21)	
No elegibles⁺ (n=266)					
LPA-s		74 (5)		73 (19)	<0,001
No candidatos a QT		52 (4)		43 (11)	
Violación de protocolo		19 (1)		5 (1)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo; + expresado el porcentaje con respecto al total de pacientes; LPAs: LPA secundaria; QT: quimioterapia.

Tabla 2. Determinaciones en sangre periférica al diagnóstico de los pacientes con LPA según la edad.

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Hemoglobina, g/dL	9,2 (1,9-16,9)		9,5 (4-17,7)		0,04*
≤ 10		911 (64)		229 (59)	0,11
> 10		517 (36)		158 (41)	
Leucocitos, × 10⁹/L	2,7 (0,12-460)		1,8 (0,17-148)		<0,001*
≤ 10		1009 (71)		304 (79)	0,006
10-50		298 (21)		63 (16)	
> 50		121 (8)		20 (5)	
Plaquetas, × 10⁹/L	23 (1-228)		25 (1,5-235)		0,001*
≤ 40		1089 (76)		262 (68)	0,001
> 40		339 (24)		124 (32)	
Creatinina, mg/dL	0,8 (0,1-5,3)		0,9 (0,2-5,7)		<0,001*
≤ 1,3		1300 (97)		313 (89)	<0,001
> 1,3		37 (3)		40 (11)	
BUN, mg/dL	30 (8-182)		37 (11-299)		<0,001*
≤ 50		909 (94)		197 (75)	<0,001
> 50		59 (6)		64 (25)	
Ácido úrico, mg/dL	4 (0,8-11,7)		4,6 (1,1-11,6)		<0,001*
≤ 7		1118 (95)		277 (89)	<0,001
> 7		57 (5)		33 (11)	
Bilirrubina, mg/dL	0,68 (0,1-4,3)		0,7 (0,1-3,6)		0,06*
≤ 1,2		1.115 (87)		286 (85)	0,42
> 1,2		167 (13)		50 (15)	
GOT/AST, U/L	35 (6-262)		35 (5-3.267)		0,27*
≤ 50		1.141 (88)		289 (87)	0,76
> 50		154 (12)		42 (13)	
GPT/ALT, U/L	35 (5-447)		35 (5-1.664)		0,002*
≤ 50		1.091 (84)		292 (88)	0,06
> 50		209 (16)		39 (12)	
FA, U/L	100 (1-1.167)		100 (1-630)		0,72*
≤ 120		1.049 (87)		277 (88)	0,72
> 120		157 (13)		38 (12)	
Triglicéridos, mg/dL	151 (22-850)		163 (45-512)		0,16*
≤ 200		630 (61)		158 (67)	0,28
> 200		259 (29)		78 (33)	

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Colesterol, mg/dL	178 (34-382)		185 (51-1.276)		0,03*
≤ 200		686 (70)		179 (68)	0,53
> 200		297 (30)		86 (32)	
Albúmina, g/dL	4,1 (1,7-6,7)		3,8 (2,0-6,0)		<0,001*
≤ 3.5		206 (18)		107 (35)	<0,001
> 3.5		928 (82)		195 (65)	
LDH, U/L	711 (58-7.260)		773 (108-18.000)		0,30*
≤ 600		541 (43)		139 (43)	0,91
> 600		712 (57)		187 (57)	
Fibrinógeno, mg/dL	166 (0-1277)		200 (0-925)		<0,001*
≤ 170		681 (52)		146 (41)	<0,001
> 170		629 (48)		207 (59)	
Blastos en SP, %	37 (0-100)		31 (0-100)		0,03*
≤ 50		736 (59)		201 (62)	0,39
> 50		515 (41)		125 (38)	

* P compara variables continuas; media de leucocitos 14,5 frente a 10 (P<0,001), media de plaquetas 33 frente a 42 (P<0,001), media de fibrinógeno 195 frente a 235 (P<0,001); FA: Fosfatasa alcalina.

Tabla 3. Determinaciones en MO al diagnóstico de los pacientes con LPA según la edad.

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Blastos en MO, %	85 (0-100)		84 (0-100)		0,12*
≤ 70		276 (22)		90 (27)	0,08
> 70		969 (78)		245 (73)	
Peroxidasa					
Positivo		832 (96)		227 (96)	0,99
Negativo		37 (4)		10 (04)	
Subtipo morfológico (n = 1.695)					
Típica		1.093 (82)		296 (82)	0,88
Variante		239 (18)		67 (18)	
Citogenética					
No disponible		427 (30)		103 (27) [#]	0,57
Normal		97 (7)		23 (6)	
Otra		58 (4)		13 (3)	
t(15;17)		624 (44)		184 (50)	
t(15;17) más otra		220 (15)		62 (16)	
FLT3-ITD (n = 491)					
Positivo		115 (30)		28 (25)	0,40
Negativo		266 (70)		82 (75)	
Isoforma PML/RARα (n = 1.417)					
BCR1/BCR2		651 (58)		160 (53)	0,11
BCR3		464 (42)		142 (47)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo.

Tabla 4. Marcadores de los antígenos de superficie al diagnóstico según la edad.

Antígeno de superficie	< 60 años	≥ 60 años	P
	n (%)	n (%)	
CD2 (n = 953)			
Positivo	199 (26)	36 (18)	0,014
Negativo	552 (73)	166 (82)	
CD7 (n = 928)			
Positivo	51 (7)	9 (5)	0,31
Negativo	682 (93)	186 (95)	
CD9 (n = 324)			
Positivo	105 (41)	27 (40)	0,99
Negativo	152 (59)	40 (60)	
CD11b (n = 796)			
Positivo	77 (12)	19 (12)	0,99
Negativo	557 (88)	143 (88)	
CD13 (n = 1.164)			
Positivo	846 (91)	218 (92)	0,99
Negativo	80 (9)	20 (8)	
CD15 (n = 1.038)			
Positivo	238 (29)	62 (29)	0,97
Negativo	583 (71)	155 (71)	
CD19 (n = 981)			
Positivo	43 (6)	4 (4)	0,39
Negativo	727 (94)	203 (96)	
CD33 (n = 1.168)			
Positivo	868 (93)	221 (94)	0,50
Negativo	66 (7)	13 (6)	
CD34 (n = 1.175)			
Positivo	260 (28)	41 (18)	0,002
Negativo	681 (72)	193 (82)	
CD56 (n = 909)			
Positivo	80 (11)	21 (11)	0,99
Negativo	644 (89)	164 (89)	
CD117 (n = 1.004)			
Positivo	599 (75)	159 (78)	0,50
Negativo	200 (25)	46 (22)	
HLA-DR (n = 1.111)			

Antígeno de superficie	< 60 años	≥ 60 años	P
	n (%)	n (%)	
Positivo	71 (8)	16 (7)	0,65
Negativo	808 (92)	216 (93)	

5.1.2. Pacientes elegibles vs no elegibles

Al diagnóstico, los pacientes no elegibles eran más mayores, con una edad mediana de 57 años (16-90) frente a 42 (2-84) de los pacientes elegibles ($P<0,001$), tuvieron con más frecuencia eventos trombóticos ($P=0,001$) y leucocitos $> 50 \times 10^9/L$ ($P=0,005$). Además, presentaron valores de creatinina ($P=0,002$), BUN ($P<0,001$) y ácido úrico ($P<0,001$) más elevados con respecto a los pacientes elegibles, mayor porcentaje de blastos en SP ($P=0,02$) y un valor de albúmina menor ($P<0,001$). Los pacientes no elegibles, fueron clasificados más frecuentemente como alto riesgo, a expensas de un descenso en el grupo de riesgo intermedio ($P=0,01$) y los pacientes elegibles tuvieron mejor ECOG ($P<0,001$) que los pacientes no elegibles. No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas de interés entre ambos grupos. En las **Tablas 5, 6, 7 y 8** se muestran las diferencias entre los pacientes elegibles y no elegibles.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes elegibles vs a no elegibles.

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Global		1.557 (100)		266 (100)	
Edad, años	42 (2-84)		57 (16-90)		<0,001*
< 60		1.289 (83)		145 (55)	<0,001
≥ 60		268 (17)		121 (45)	
Sexo					
Hombre		781 (50)		132 (50)	0,92
Mujer		776 (50)		134 (50)	
Tipo LPA					
<i>De novo</i>		1.557 (100)		119 (45)	<0,001
Secundaria		0 (0)		147 (55)	
ECOG	1 (0-3)		2 (0-4)		<0,001*
0-1		1.088 (79)		107 (47)	<0,001
2-4		290 (21)		122 (53)	
Hemorragia					
No		310 (21)		45 (20)	0,94
Sí		1.192 (79)		178 (80)	
Trombosis					
No		1.483 (98)		240 (94)	0,001
Sí		29 (2)		14 (6)	
Fiebre					
No		965 (65)		151 (65)	0,99
Sí		530 (35)		83 (35)	
Organomegalia					
No		1.026 (90)		148 (88)	0,55
Sí		115 (10)		20 (12)	
Coagulopatía					
No		314 (27) [#]		56 (33)	0,14
Sí		828 (72)		112 (67)	
Protocolo					
LPA96		176 (11)		29 (11)	0,39
LPA99		572 (37)		87 (33)	
LPA2005		809 (52)		150 (56)	
Riesgo					
Bajo		319 (21)		62 (24)	0,01

Característica	Elegibles		No elegibles		<i>P</i>
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Intermedio		819 (53)		112 (43)	
Alto		415 (27)		87 (33)	

* *P* compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo.

Tabla 6. Determinaciones en sangre periférica al diagnóstico de los pacientes elegibles vs no elegibles.

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Hemoglobina, g/dL	9,3 (2,4-17,7)		9,2 (1,9-15,2)		0,65*
≤ 10		968 (62)		172 (66)	0,34
> 10		585 (38)		90 (34)	
Leucocitos, × 10⁹/L	2,4 (0,2-460)		3 (0,1-217)		0,07*
≤ 10		1.138 (73)		175 (67)	0,005
10-50		307 (20)		54 (21)	
> 50		108 (7)		33 (13)	
Plaquetas, × 10⁹/L	23 (1-235)		26 (2-228)		0,06*
≤ 40		1.167 (75)		184 (70) [#]	0,13
> 40		386 (25)		77 (29)	
Creatinina, mg/dL	0,8(0,15-2,6)		0,9 (0,15-5,7)		0,002*
≤ 1,3		1.422 (97)		191 (88)	<0,001
> 1,3		50 (3)		27 (12)	
BUN, mg/dL	29 (7,8-299)		33 (10-167)		<0,001*
≤ 50		970 (91)		136 (82)	<0,001
> 50		93 (9)		30 (18)	
Ácido úrico, mg/dL	4 (0,8-11,7)		4,6 (1,4-11,6)		<0,001*
≤ 7		1240 (95)		155 (89)	0,007
> 7		71 (5)		19 (11)	
Bilirrubina, mg/dL	0,7 (0,1-4,3)		0,7 (0,1-3,9)		0,61*
≤ 1,2		1.233 (87)		168 (83)	0,16
> 1,2		183 (13)		34 (17)	
GOT/AST, U/L	35 (5-509)		35 (8-3.267)		0,9*
≤ 50		1.260 (89)		170 (82)	0,008
> 50		159 (11)		37 (18)	
GPT/ALT, U/L	35 (5-447)		35 (7-1.664)		0,17*
≤ 50		1.205 (85)		178 (86)	0,56
> 50		220 (15)		28 (14)	
FA, U/L	100 (6-1.167)		100 (33-630)		0,53*
≤ 120		1.178 (88)		148 (85)	0,33
> 120		168 (12)		27 (15)	
Triglicéridos, mg/dL	153 (22-850)		166 (39-512)		0,2*
≤ 200		698 (71)		90 (65)	0,17

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
> 200		288 (29)		49 (35)	
Colesterol, mg/dL	179 (47-1.276)		178 (34-382)		0,31*
≤ 200		758 (69)		107 (70)	0,83
> 200		338 (31)		45 (30)	
Albúmina, g/dL	4 (1,8-5,7)		3,8 (1,7-6,7)		<0,001*
≤ 3.5		254 (20)		59 (35)	<0,001
> 3.5		1.013 (80)		110 (65)	
LDH, U/L	448 (58-7.260)		534 (108-18.000)		0,11*
≤ 600		794 (58)		105 (52)	0,15
> 600		583 (42)		97 (48)	
Fibrinógeno, mg/dL	169 (0-1.277)		200 (0-925)		0,01*
≤ 170		735 (51)		92 (43)	0,11
> 170		715 (49)		121 (57)	
Blastos en SP, %	32 (0-100)		53 (0-100)		0,02*
≤ 50		838 (61)		99 (48)	<0,001
> 50		533 (39)		107 (52)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo; FA: Fosfatasa alcalina.

Tabla 7. Determinaciones en MO al diagnóstico de los pacientes elegibles versus no elegibles.

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Blastos en MO, %	85 (0-100)		87 (0-100)		0,88
≤ 70		312 (23)		54 (27)	0,17
> 70		1.070 (77)		144 (73)	
Peroxidasa					
Positivo		928 (95)		131 (98)	0,15
Negativo		45 (5)		2 (2)	
Subtipo morfológico (n = 1.695)					
Típica		1.209 (82)		180 (79)	0,19
Variante		257 (18)		49 (21)	
Citogenética					
No disponible		458 (29) [#]		72 (28) [#]	0,16
Normal		109 (7)		11 (4)	
Otra		65 (4)		6 (2)	
t(15;17)		690 (44)		118 (46)	
t(15;17) más otra		234 (15)		48 (19)	
FLT3-ITD (n = 491)					
Positivo		119 (28)		24 (34)	0,43
Negativo		301 (72)		47 (66)	
Isoforma PML/RARα (n = 1.417)					
BCR1/BCR2		719 (58)		92 (51)	0,06
BCR3		516 (42)		90 (49)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo.

Tabla 8. Marcadores de los antígenos de superficie de los pacientes elegibles vs no elegibles.

Antígeno de superficie	Elegibles	No elegibles	P
	n (%)	n (%)	
CD2 (n = 953)			
Positivo	211 (25)	24 (22)	0,61
Negativo	634 (75)	84 (78)	
CD7 (n = 928)			
Positivo	53 (6)	7 (6)	0,99
Negativo	767 (94)	101 (94)	
CD9 (n = 324)			
Positivo	113 (40)	19 (44)	0,74
Negativo	168 (60)	24 (56)	
CD11b (n = 796)			
Positivo	86 (12)	10 (11)	0,75
Negativo	615 (88)	85 (89)	
CD13 (n = 1.164)			
Positivo	937 (91)	127 (93)	0,68
Negativo	90 (9)	10 (7)	
CD15 (n = 1.038)			
Positivo	267(29)	33 (28)	0,8
Negativo	651 (71)	87 (72)	
CD19 (n = 981)			
Positivo	44 (5)	7 (6)	0,85
Negativo	820 (95)	110 (94)	
CD33 (n = 1.168)			
Positivo	965 (93)	124 (93)	0,87
Negativo	69 (7)	10 (7)	
CD34 (n = 1.175)			
Positivo	262 (25)	39 (29)	0,44
Negativo	777 (75)	97 (71)	
CD56 (n = 909)			
Positivo	86 (11)	15 (15)	0,29
Negativo	721 (89)	87 (85)	
CD117 (n = 1.004)			
Positivo	671 (75)	87 (77)	0,78
Negativo	220 (25)	26 (23)	
HLA-DR (n = 1.111)			

Antígeno de superficie	Elegibles	No elegibles	P
	n (%)	n (%)	
Positivo	72 (7)	15 (12)	0,13
Negativo	910 (93)	114 (88)	

En general, el 31% de los pacientes mayores no fueron candidatos a participar en los protocolos PETHEMA frente al 10% de los pacientes jóvenes.

Pacientes mayores

Setenta y tres pacientes (19%) fueron considerados no elegibles por diagnosticarse de LPA secundaria y 43 (11%) fueron considerados no candidatos a quimioterapia intensiva debido a edad extrema, comorbilidades previas o a importantes complicaciones relacionadas con la LPA. En 1 de estos últimos pacientes, la complicación ocurrió tras el diagnóstico y falleció debido a hemorragia pulmonar. En la **Tabla 9** se muestran, detalladamente, las causas de no elegibilidad para tratamiento intensivo en los pacientes mayores diagnosticados de LPA.

Tabla 9. Causas de no elegibilidad para tratamiento intensivo en los pacientes mayores.

Antecedentes	Número de pacientes
Edad extrema	10
Comorbilidades previas	12
Disfunción cardiaca	3
Enfermedades pulmonares	2
Insuficiencia renal crónica	1
Varias enfermedades concomitantes	6
Complicaciones relacionadas con la LPA	21
Hemorragia en SNC	10
Hemorragia pulmonar	2
Importantes eventos trombóticos	4
Insuficiencia renal aguda	2

Antecedentes	Número de pacientes
Infección	2
Trastorno hepático	1

Cinco pacientes (1%) no fueron evaluados debido a violaciones de protocolo: 3 pacientes recibieron citarabina durante la inducción, 1 recibió daunorrubicina en lugar de idarrubicina y 1 fue tratado con otro esquema terapéutico.

Un total de 268 pacientes mayores fueron evaluables e incluidos en el estudio como elegibles, lo cual representa un 14,7% de todos los pacientes registrados hasta noviembre de 2014.

Pacientes jóvenes

Los pacientes no elegibles por tratarse de LPA secundaria fueron 74 (5%) y los que fueron considerados no candidatos a quimioterapia intensiva 52 (4%). En la **Tabla 10** se muestran, detalladamente, las causas de no elegibilidad para tratamiento intensivo en los pacientes jóvenes diagnosticados de LPA. En resumen, las causas fueron debidas a la presencia de comorbilidades previas y a importantes complicaciones relacionadas con la LPA que, en 9 pacientes, se presentaron tras el diagnóstico y provocaron la muerte de los pacientes (6 pacientes con hemorragia en el SNC, 1 evento trombótico en SNC, 1 con insuficiencia respiratoria y otro de causa desconocida pero relacionado con coagulopatía).

Tabla 10. Causas de no elegibilidad para tratamiento intensivo en los pacientes jóvenes diagnosticados de LPA.

Antecedentes	Número de pacientes
Comorbilidades previas	11
Disfunción cardiaca	4
Cirrosis hepática	1
Insuficiencia renal crónica	1
Varias enfermedades concomitantes	5

Antecedentes	Número de pacientes
Complicaciones relacionadas con la LPA	32
Hemorragia en SNC	19
Hemorragia pulmonar	5
Hemoperitoneo (hemorragia ovárica)	1
Importantes eventos trombóticos	2
Insuficiencia renal aguda	1
Infección	2
Citólisis hepática	1
Mal estado general no especificado	1

Debido a violación de protocolo, 19 pacientes (1%) no fueron evaluados: a 7 pacientes se les añadió citarabina en la inducción, 6 recibieron daunorrubicina y 1 mitoxantrone en lugar de idarrubicina y 5 fueron tratados según un esquema diferente.

Un total de 1.289 (71%) pacientes jóvenes registrados hasta el 30 de noviembre de 2014 fueron evaluables e incluidos en el estudio como elegibles.

5.1.3. Pacientes elegibles

Pacientes mayores vs jóvenes

Al diagnóstico, los pacientes mayores presentaron peor ECOG ($P < 0,001$), tuvieron menos eventos hemorrágicos ($P = 0,002$), peores valores de creatinina, BUN, ácido úrico y albúmina y superiores de fibrinógeno (todas las $P < 0,001$), con un valor de colesterol más elevado ($P = 0,03$). Además, se presentaron con cifras menores de leucocitos ($P < 0,001$) y más pacientes presentaban valores de plaquetas superiores a $40 \times 10^9/L$ ($P = 0,001$), siendo clasificados como riesgo bajo de recaída más frecuentemente ($P < 0,001$). El porcentaje de blastos en SP también fue menor entre los mayores ($P = 0,03$). Los pacientes jóvenes expresaron más frecuentemente los antígenos CD2 y CD34 ($P = 0,03$ y $P = 0,004$,

respectivamente). No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas de interés entre ambos grupos. En las **Tablas 11, 12, 13 y 14**, se muestran las diferencias entre los pacientes elegibles según la edad.

Tabla 11. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes elegibles según la edad.

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Global		1.289 (100)		268 (100)	
Edad	38 (2-60)		67 (60-84)		
Sexo					
Hombre		655 (51)		126 (47)	0,29
Mujer		634 (49)		142 (53)	
ECOG	1 (0-3)		1 (0-3)		<0,001*
0-1		926 (82)		162 (67)	<0,001
2-3		210 (18)		80 (33)	
Hemorragia					
No		238 (19)		72 (28)	0,002
Sí		1.008 (81)		184 (72)	
Trombosis					
No		1.231 (98)		252 (98)	0,99
Sí		24 (2)		5 (2)	
Fiebre					
No		787 (63)		178 (70)	0,06
Sí		453 (37)		77 (30)	
Organomegalia					
No		843 (89)		183 (93)	0,1
Sí		102 (11)		13 (7)	
Coagulopatía					
No		253 (27)		61 (31)	0,27
Sí		692 (73)		136 (69)	
Protocolo					
LPA96		146 (11) [#]		30 (11)	0,65
LPA99		467 (36)		105 (39)	
LPA2005		676 (52)		133 (50)	
Riesgo					
Bajo		240 (19)		79 (29)	<0,001
Intermedio		685 (53)		134 (50)	
Alto		360 (28)		55 (21)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo.

Tabla 12. Determinaciones en sangre periférica al diagnóstico de los pacientes elegibles según la edad.

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Hemoglobina, g/dL	9,3 (2,4-16,9)		9,5 (4,0 – 17,7)		0,09*
≤ 10		812 (63)		156 (58)	0,14
> 10		473 (37)		112 (42)	
Leucocitos, × 10⁹/L	2,6 (0,2-460)		1,6 (0,2 – 122,3)		<0,001*
≤ 10		925 (72)		213 (79) [#]	0,03
10-50		264 (21)		43 (16)	
> 50		96 (7)		12 (4)	
Plaquetas, × 10⁹/L	23 (1-222)		25 (2 – 235)		0,02*
≤ 40		987 (77)		180 (67)	0,001
> 40		298 (23)		88 (33)	
Creatinina, mg/dL	0,8 (0,1-2,6)		0,9 (0,3 – 2,4)		<0,001*
≤ 1,3		1.192 (98)		230 (92)	<0,001
> 1,3		30 (2)		20 (8)	
BUN, mg/dL	27 (8-182)		42 (11 – 299)		<0,001*
≤ 50		825 (94)		145 (77)	<0,001
> 50		50 (6)		43 (23)	
Ácido úrico, mg/dL	3,9 (0,8-11,7)		4,5 (1,1 – 10,5)		<0,001*
≤ 7		1.034 (95)		206 (91)	0,02
> 7		51 (5)		20 (9)	
Bilirrubina, mg/dL	0,7 (0,1-4,3)		0,7 (0,1-3,6)		0,02*
≤ 1,2		1.026 (87)		207 (86)	0,5
> 1,2		148 (13)		35 (14)	
GOT/AST, U/L	35 (6-250)		35 (5-509)		0,63*
≤ 50		1.050 (89)		210 (89)	0,99
> 50		132 (11)		27 (11)	
GPT/ALT, U/L	35 (5-447)		35 (5 – 432)		0,11*
≤ 50		998 (84)		207 (87)	0,3
> 50		189 (16)		31 (13)	
FA, U/L	100 (22-1.167)		100 (25-383)		0,22*
≤ 120		974 (88)		204 (88)	0,99
> 120		139 (12)		29 (12)	
Triglicéridos, mg/dL	151 (22-850)		162 (45-495)		0,28*
≤ 200		577 (71)		121 (70)	0,86

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
> 200		236 (29)		52 (30)	
Colesterol, mg/dL	178 (47-355)		185 (94-1.276)		0,03*
≤ 200		627 (70)		131 (68)	0,65
> 200		275 (30)		63 (32)	
Albúmina, g/dL	4,1 (1,7-6,7)		3,6 (2,0 – 6,0)		<0,001*
≤ 3.5		182 (17)		72 (33)	<0,001
> 3.5		866 (83)		147 (67)	
LDH, U/L	451 (99-7.260)		430 (110-18.000)		0,41*
≤ 600				132 (57)	0,79
> 600				101 (43)	
Fibrinógeno, mg/dL	165 (10-1.277)		200 (0 – 890)		<0,001*
≤ 170		632 (53)		103 (41)	0,004
> 170		598 (47)		147 (59)	
Blastos en SP, %	35 (0-100)		27 (0-100)		0,03*
≤ 50		686 (60)		152 (65)	0,25
> 50		450 (40)		83 (35)	

* P compara variables continuas; media de leucocitos 2,6 frente a 1,6 (P<0,001), media de plaquetas 33 frente a 25 (P=0,02), media de creatinina 0,8 y 1 (P<0,001), media de bilirrubina 0,78 versus 0,81 (P=0,02); FA: Fosfatasa alcalina.

Tabla 13. Determinaciones en MO al diagnóstico de los pacientes elegibles según la edad.

Característica	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Blastos en MO, %	85 (0-100)		85 (0-100)		0,2*
≤ 70		250 (22)		62 (26)	0,25
> 70		890 (78)		180 (74)	
Peroxidasa					
Positivo		761 (95)		167 (95)	0,99
Negativo		37 (5)		8 (5)	
Subtipo morfológico (n =1.466)					
Típica		999 (83)		210 (82)	0,91
Variante		211 (17)		46 (18)	
Citogenética					
No disponible		388 (30)		70 (26) [#]	0,67
Normal		91 (7)		18 (7)	
Otra		55 (4)		10 (4)	
t(15;17)		562 (44)		128 (48)	
t(15;17) más otra		192 (15)		42 (16)	
FLT3-ITD (n =420)					
Positivo		104 (30)		15 (21)	0,16
Negativo		244 (70)		57 (79)	
Isoforma PML/RARα (n =1.235)					
BCR1/BCR2		600 (58)		119 (57)	0,74
BCR3		426 (42)		90 (43)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo.

Tabla 14. Marcadores de los antígenos de superficie al diagnóstico de los pacientes elegibles según la edad.

Antígeno de superficie	< 60 años	≥ 60 años	P
	n (%)	n (%)	
CD2 (n =845)			
Positivo	184 (27)	27 (18)	0,03
Negativo	510 (73)	124 (82)	
CD7 (n =820)			
Positivo	44 (7)	9 (6)	0,94
Negativo	626 (93)	141 (94)	
CD9 (n =281)			
Positivo	91 (39)	22 (47)	0,4
Negativo	143 (61)	25 (53)	
CD11b (n =701)			
Positivo	72 (12)	14 (12)	0,92
Negativo	508 (88)	107 (88)	
CD13 (n =1.027)			
Positivo	775 (91)	162 (91)	0,99
Negativo	74 (9)	16 (9)	
CD15 (n =918)			
Positivo	223 (29)	44 (27)	0,62
Negativo	533 (70)	118 (73)	
CD19 (n =864)			
Positivo	39 (6)	5 (3)	0,32
Negativo	668 (94)	152 (97)	
CD33 (n =1.034)			
Positivo	800 (93)	165 (94)	0,7
Negativo	59 (7)	10 (6)	
CD34 (n =1.039)			
Positivo	234 (27)	28 (16)	0,004
Negativo	632 (73)	145 (84)	
CD56 (n =807)			
Positivo	68 (10)	18 (13)	0,42
Negativo	600 (90)	121 (87)	
CD117 (n =891)			
Positivo	553 (75)	118 (77)	0,75
Negativo	184 (25)	36 (23)	
HLA-DR (n =982)			

Antígeno de superficie	< 60 años	≥ 60 años	P
	n (%)	n (%)	
Positivo	63 (8)	9 (5)	0,3
Negativo	745 (92)	165 (95)	

5.1.4. Respuesta al tratamiento de inducción

La tasa de RC en los 1.557 pacientes elegibles fue de 91%.

Pacientes mayores

Como se puede ver en la **Tabla 15**, de los 268 pacientes elegibles e incluidos en los protocolos PETHEMA, 216 alcanzaron RC (80,6%). Los 52 pacientes que no alcanzaron RC fallecieron durante la inducción (19%), siendo la hemorragia la principal causa de muerte (42%): 14 fueron en el SNC, 5 en pulmones, 2 en ambas localizaciones y 1 en tracto digestivo; seguida de infecciones (33%): 7 sepsis, 7 por neumonía y 3 por infección fúngica invasiva; SD en 7 pacientes (13%) y 6 (12%) debido a otras causas: 3 por síndrome coronario agudo (SCA), 2 por tromboembolismo pulmonar (TEP) y 1 por síndrome de distrés respiratorio agudo en un paciente diagnosticado previamente de coagulopatía intravascular diseminada (CID) con eventos tromboisquémicos en miembros inferiores (ver **Figura 1**). No se observó ninguna resistencia.

Si tenemos en cuenta los pacientes >70 años, la tasa de RC fue de 75%, con una tasa de muerte en inducción de 25%.

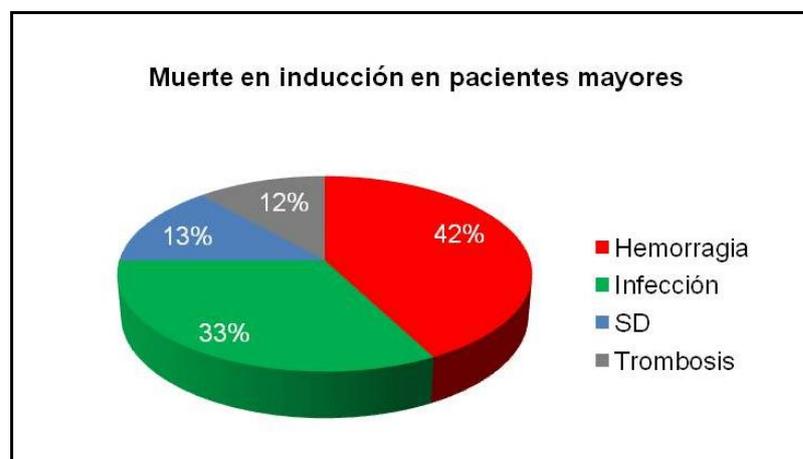


Figura 1. Causas de muerte en los pacientes mayores durante el ciclo de inducción.

Pacientes jóvenes

Entre los pacientes jóvenes, 77 fallecieron durante la inducción (6%) y la principal causa de muerte fue, como en los mayores, hemorragia (57%): 33 en el SNC, 9 en los pulmones, 1 en el tracto digestivo y 1 pulmonar e intestinal, simultáneamente); seguida de infecciones (18%): 9 sepsis, 2 por neumonía, 2 por aspergilosis pulmonar invasiva y 1 fallo respiratorio debido a infección por virus influenza A. El SD fue la causa de muerte en 10 pacientes (13%) y 9 pacientes (12%) fallecieron a causa de otras complicaciones (4 debido a ictus isquémico, 2 con síndrome de Budd-Chiari, 1 por síndrome de distrés respiratorio agudo, 1 por síndrome coronario agudo y 1 por fallo cardíaco súbito) (ver **Figura 2**). Seis pacientes (0,4%) fueron considerados resistentes.

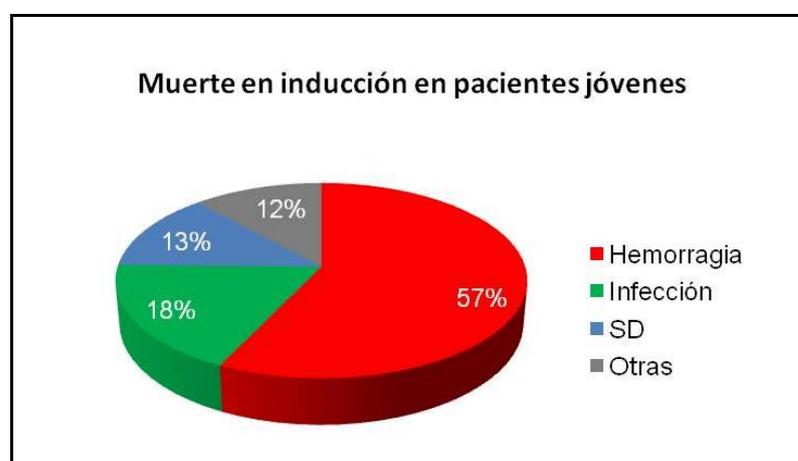


Figura 2. Causas de muerte en los pacientes jóvenes durante el ciclo de inducción.

Al comparar las causas de muerte en inducción entre pacientes mayores y jóvenes, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la hemorragia ($P=0,03$) y la muerte debida a otras causas ($P<0,001$). En el análisis multivariante, el valor de creatinina $>1,3$ mg/dL ($P=0,04$), la edad ($P=0,03$), el riesgo de recaída intermedio ($P=0,004$) y leucocitos $>10 \times 10^9/L$ ($P<0,001$) fueron seleccionados como factores pronóstico adversos para muerte en inducción. En la **Figura 3** y en la **Figura 4** se detalla la localización de la hemorragia en los pacientes mayores y en los jóvenes, respectivamente.

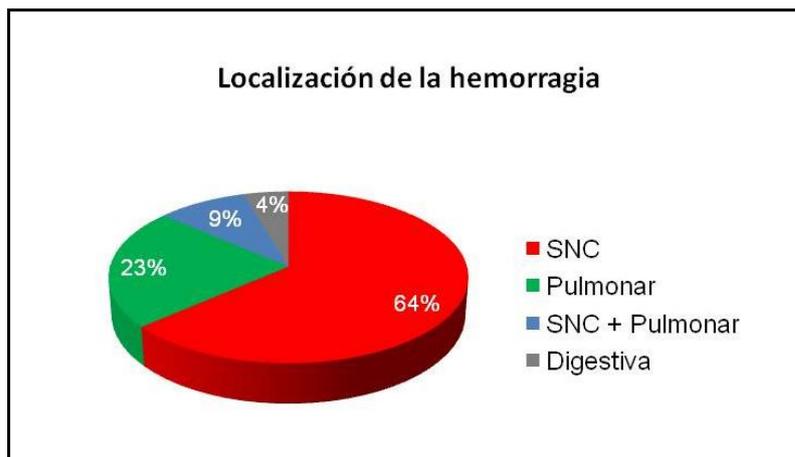


Figura 3. Localización de la hemorragia que ocasiona la muerte durante la inducción en los pacientes mayores.



Figura 4. Localización de la hemorragia que ocasiona la muerte durante la inducción en los pacientes jóvenes.

5.1.5. Síndrome de diferenciación durante la inducción

En la **Tabla 15** se muestra la frecuencia de SD de los pacientes elegibles según la edad, donde se observa que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes.

Pacientes mayores

El SD pudo evaluarse en 233 pacientes mayores. Se consideró severo en 36 (15%), y moderado en 24 (10%). En 10 pacientes (4%) no se estableció el diagnóstico de SD debido a la existencia de complicaciones que podían explicar los signos o síntomas que se presentaron. En total, se consideró que en 173 pacientes (74%) no apareció SD (ver **Figura 5**).

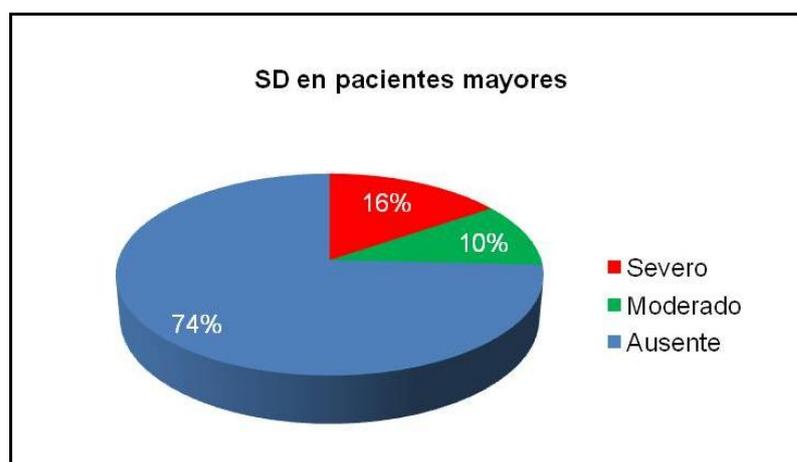


Figura 5. Incidencia de SD en los pacientes mayores durante el ciclo de inducción.

Pacientes jóvenes

Con respecto a los pacientes jóvenes, el SD pudo ser evaluado en 1.141. De ellos, en 151 (13%) se clasificó como severo y en 80 como moderado (7%). Los pacientes en los que los signos o síntomas podían estar relacionados con otra causa subyacente fueron 37 (3%) (ver **Figura 6**).

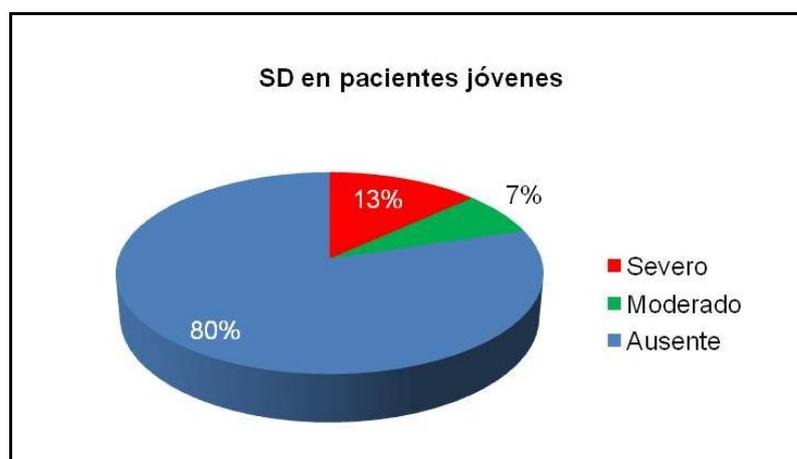


Figura 6. Incidencia de SD en los pacientes jóvenes durante el ciclo de inducción.

Tabla 15. Respuesta al tratamiento de inducción y frecuencia de SD de los pacientes elegibles según la edad.

Respuesta	< 60 años		≥ 60 años		P
	n	%	n	%	
Global	1.289	100	268	100	
Respuesta					
RC	1.206	93,6	216	80,6 [#]	<0,001
Muerte		6		19,3	
Hemorragia	44	3,4	22	8,2	0,03
Infección	14	1,1	17	6,3	0,09
Síndrome de diferenciación	10	0,8	7	2,6	0,99
Otras	9*	0,7	6	2,2	<0,001
Resistencia	6	0,4	0	0	
Síndrome de diferenciación**					
Severo	151	13	36	15	0,12
Moderado	80	7	24	10	
Ausente	910	80	173	74	

*7 fueron eventos isquémicos; **1.374 (1.141 Vs 233) pacientes fueron evaluados para SD.

5.1.6. Resultados post-remisión

En la **Figura 7** se muestra el diagrama de flujo que describe la adhesión al tratamiento de los pacientes según la edad.

5.1.6.1 Toxicidad, causas de muerte y cumplimiento terapéutico

Pacientes mayores

La **Figura 8** muestra las causas de abandono terapéutico en los pacientes mayores. De los 216 pacientes que alcanzaron la RC, 1 falleció antes de iniciar el primer ciclo de consolidación debido a complicaciones derivadas de un vólvulo intestinal y otros 3 fueron considerados como no candidatos a recibir más quimioterapia intensiva (2 a causa de comorbilidades previas y 1 debido a una infección cutánea grave durante el tratamiento de inducción). Estos 3 pacientes continuaron según el esquema de mantenimiento. Los datos sobre el tratamiento posterior no estaban disponibles en 19 pacientes.

- Primera consolidación: se administró en 193 pacientes (97,9%). Durante el ciclo, un paciente falleció de shock cardiogénico y, tras finalizar, 3 pacientes abandonaron el protocolo por desarrollo de comorbilidades (1 por fallo cardiaco y respiratorio, 1 por empeoramiento de miopatía secundaria a tetraparesia aguda diagnosticada durante la inducción y 1 por toxicidad hematológica y hepatopatía crónica). Estos pacientes continuaron con el esquema de mantenimiento. Los datos sobre un paciente no estaban disponibles a partir del siguiente ciclo de consolidación.
- Segunda consolidación: 188 pacientes recibieron el siguiente curso de tratamiento (95,9%). Durante su transcurso, 2 pacientes fallecieron a consecuencia de hemorragia e infección fúngica invasiva, respectivamente, ambas en SNC. Tras este ciclo, 5 pacientes continuaron con el tratamiento de mantenimiento por considerarse no candidatos a recibir más quimioterapia intensiva (4 por toxicidad grave y otro por decisión médica al tener en cuenta la dosis de antraciclina recibida hasta el momento). En 4 pacientes, no se disponían de datos al finalizar este ciclo.
- Tercera consolidación: fue administrada en 177 pacientes (92,2%). De ellos, 2 pacientes fallecieron tras finalizarla y antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento debido a infecciones.
- Mantenimiento: se inició en 175 pacientes (91,1%). Durante su administración, fallecieron 4 pacientes (3 por neumonía y 1 de causa desconocida) y recayeron 8 (1 recaída molecular y 7 clínica).

En resumen, durante el tratamiento, un 10% de pacientes mayores abandonaron el esquema terapéutico previamente establecido debido a toxicidad o muerte sin enfermedad. Posteriormente, de los 163 que completaron los protocolos, 3 fallecieron años después de finalizar el tratamiento (1 por complicaciones quirúrgicas tras la implantación de una prótesis de cadera, 1 por traumatismo craneoencefálico (TCE) tras caída y otro de causa desconocida), 7 recayeron (2 molecular y 5 clínica) y 21 se diagnosticaron de neoplasia secundaria.



Figura 8. Causas de abandono del tratamiento en los pacientes mayores.

Pacientes jóvenes

La **Figura 9** muestra las causas de abandono terapéutico en los pacientes jóvenes. De los 1.206 pacientes que alcanzaron RC tras el primer ciclo, se excluyeron 4 para continuar en el protocolo correspondiente debido a disfunción cardíaca durante la inducción (2 recibieron ATO en consolidación, 1 tratamiento de soporte y 1 fue tratado, directamente, según el esquema de mantenimiento) y otros 52 por falta de información sobre los ciclos posteriores de tratamiento.

- Primera consolidación: 1.150 pacientes (99,7%) recibieron este primer curso de terapia post-remisión. Durante este tratamiento, 3 pacientes fallecieron por infecciones (2 por sepsis y 1 por neumonía) y, posteriormente, 2 se retiraron del esquema de PETHEMA antes del siguiente ciclo (1 por citopenias prolongadas y otro por complicaciones neurológicas secundarias a una hemorragia previa en el SNC). No habían más datos disponibles en 20 pacientes.
- Segunda consolidación: fue recibida por 1.125 pacientes (99,2%). Tres pacientes fallecieron (2 por sepsis y 1 por infección respiratoria) y 11 no continuaron con el esquema establecido (4 por complicaciones durante este ciclo, 1 por citopenias prolongadas, 2 por recaída, 1 por embarazo, 1 porque se diagnosticó de neoplasia secundaria, 1 por error y otro por aumento de leucocitos). De estos 10 pacientes, 5 continuaron con mantenimiento y, por otro lado, 19 se perdieron por no existir documentación de su seguimiento.
- Tercera consolidación: la recibieron 1.092 pacientes (98,1%) y, durante la cual, 3 fallecieron a consecuencia de fallo hepático, hemorragia en el SNC y encefalitis y

5 recayeron.

- **Mantenimiento:** la iniciaron 1.084 pacientes (97,8%) y la finalizaron 1.001. Las causas de no completar el esquema de tratamiento fue recaída en 80 pacientes (29 de tipo molecular y 51 clínica) y fallecimiento en situación de RC en 3 (insuficiencia renal, neumonía y estatus convulsivo secundario a hemorragia intracraneal en la inducción en otro, respectivamente).

En resumen, durante el tratamiento, un 2% de pacientes jóvenes abandonaron el esquema terapéutico previamente establecido debido a toxicidad o muerte sin enfermedad. Tras el mantenimiento, 41 pacientes fueron diagnosticados de neoplasia secundaria, 45 presentaron recaída (6 molecular y 39 clínica). Otros 5 pacientes fallecieron años después de concluir el protocolo debido a insuficiencia cardíaca, peritonitis, TCE, muerte súbita y hemorragia cerebral sin relación aparente con el proceso hematológico.

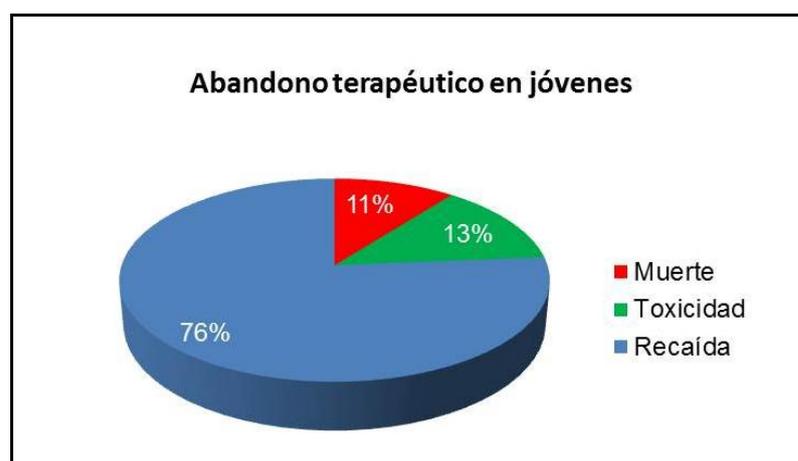


Figura 9. Causas de abandono del tratamiento en los pacientes jóvenes.

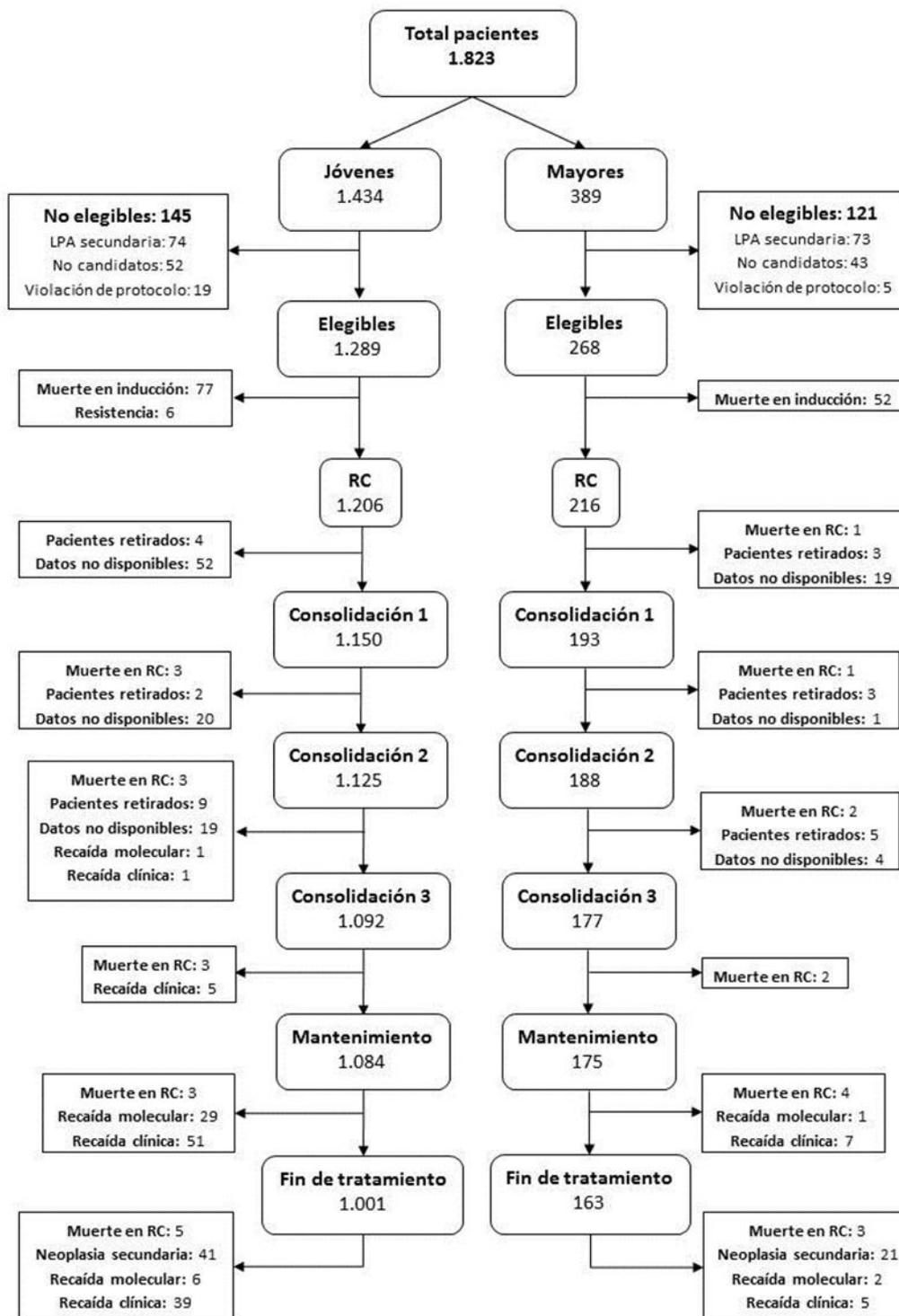


Figura 7. Diagrama de flujo que describe cumplimiento terapéutico y los resultados post-remisión de los pacientes.

5.1.7. Toxicidad hematológica

Tras recibir el tratamiento de inducción, los pacientes mayores alcanzaron valores de recuentos de neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/L$ con una mediana de 22 días (0-53) frente a 21 (0-50) ($P=0,04$) en los pacientes jóvenes y plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ con una media de 19 días (0-53) y 19 (0-80), respectivamente ($P=0,21$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de neutrófilos y plaquetas tras el primer ciclo de consolidación. En el segundo ciclo, no se encontraron diferencias en lo que respecta a la cifra de neutrófilos pero sí hubieron diferencias en la recuperación de la cifra de plaquetas: una mediana de 16 días (0-72) en los pacientes mayores frente a 19 (0-102) en los jóvenes ($P=0,04$), y con una frecuencia de la trombocitopenia > 15 días de 61% en los pacientes jóvenes frente a 52% en los pacientes mayores ($P=0,03$). En el tercer ciclo de consolidación, los tiempos de recuperación fueron inferiores en los pacientes mayores con respecto a los jóvenes, siendo para los neutrófilos 0 días (0-72) y 0 (0-72) para las plaquetas frente a 18 (0-90) y 16 (0-90) en los pacientes menores de 60 años, respectivamente, ambas diferencias con significación estadística, ($P=0,02$) y ($P=0,01$). El porcentaje de pacientes mayores con neutropenia > 15 días fue inferior que en los jóvenes, con una frecuencia de 44% versus 54% ($P=0,02$). El porcentaje de pacientes mayores con trombocitopenia > 15 días también fue inferior que en los jóvenes, 49% frente a 50% ($P=0,007$). En la **Tabla 16** se puede observar más detalladamente las diferencias en la recuperación de los valores en sangre periférica.

Tabla 16. Toxicidad hematológica en los pacientes que alcanzaron RC tras la inducción según la edad.

Ciclo de tratamiento	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Inducción					
Neutropenia grado 4	21 (0-50)		22 (0-43)		0,04*
≤15 días		300 (27)		40 (20)	0,07
>15 días		820 (73)		157 (80)	
Trombocitopenia grado 3	19 (0-80)		19 (0-53)		0,21*
≤15 días		194 (17)		27 (14)	0,26
>15 días		919 (83)		168 (86)	
Consolidación 1					
Neutropenia grado 4	16 (0-63)		17 (0-46)		0,29*
≤15 días		524 (49)		87 (47)	0,61
>15 días		549 (51)		100 (53)	
Trombocitopenia grado 3	8 (0-52)		0 (0-45)		0,55*
≤15 días		608 (57)		111 (60)	0,52
>15 días		462 (43)		75 (40)	
Consolidación 2					
Neutropenia grado 4	20 (0-78)		20 (0-45)		0,13*
≤15 días		26 (25)		55 (30)	0,22
>15 días		788 (75)		129 (70)	
Trombocitopenia grado 3	19 (0-102)		16 (0-72)		0,04*
≤15 días		406 (39)		87 (48)	0,03

Ciclo de tratamiento	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
>15 días		642 (61)		95 (52)	
Consolidación 3					
Neutropenia grado 4	18 (0-90)		0 (0-72)		0,02*
≤15 días		460 (46)		93 (56)	0,02
>15 días		550 (54)		73 (44)	
Trombocitopenia grado 3	16 (0-90)		0 (0-72)		0,01*
≤15 días		499 (50)		102 (61)	0,007
>15 días		503 (50)		64 (39)	

* P compara variables continuas.

5.1.8. Hospitalización

Salvo en la primera consolidación, la hospitalización de los pacientes mayores fue menor que la de los pacientes jóvenes. Aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos durante los dos primeros ciclos de consolidación, sí se encontraron diferencias en los días de hospitalización durante la inducción, con menor porcentaje de pacientes mayores que estuvieron ingresados más de 10 días, 93% frente a 97% en los jóvenes ($P=0,01$) y en el tercer ciclo de consolidación, que fue de 13% versus 21% ($P=0,03$), respectivamente. La media de días hospitalización en este tercer curso fue menor en los pacientes mayores que en los pacientes jóvenes, 3,9 y 5,8 respectivamente ($P=0,04$).

En la **Tabla 17** se muestra detalladamente los días de hospitalización según la edad de los pacientes.

Tabla 17. Duración de la hospitalización durante los ciclos de tratamiento según la edad.

Ciclo de tratamiento	< 60 años		≥ 60 años		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Inducción	34 (1-107)		34 (1-87)		0,51*
≤10 días		26 (3)		13 (7)	0,01
>10 días		906 (97)		178 (93)	
Consolidación 1	4 (0-136)		5 (0-38)		0,63*
≤10 días		726 (71)		125 (71)	0,94
>10 días		293 (29)		52 (29)	
Consolidación 2	7 (0-49)		5 (0-36)		0,21*
≤10 días		619 (64)		114 (65)	0,85
>10 días		353 (36)		62 (35)	
Consolidación 3[#]	0 (0-64)		0 (0-39)		0,04*
≤10 días		757 (79)		144 (87)	0,03
>10 días		197 (21)		21 (13)	

* P compara variables continuas; # Las medias son 5,8 días para los pacientes jóvenes y 3,9 para los mayores.

5.1.9. Neoplasia secundaria

Tras alcanzar RC, 21 pacientes mayores (8%) desarrollaron una neoplasia secundaria (13 fueron tumores sólidos y 8 hematológicas) frente a 41 (3%) de los pacientes jóvenes, (15 fueron tumores sólidos y 26 hematológicos), siendo esta

diferencia, significativa ($P<0,001$). La mediana de tiempo para el desarrollo de una neoplasia, desde el inicio del tratamiento hasta la fecha del diagnóstico de la neoplasia, fue de 45 meses (extremos, 5-135), siendo para los pacientes mayores de 47 (extremos, 6-112) y para los jóvenes de 44 (extremos, 5-135). Casi todas las neoplasias hematológicas se correspondían con síndromes mielodisplásicos (SMD) o LMA, salvo en 2 pacientes menores de 60 años que fueron diagnosticados de síndrome mieloproliferativo crónico y otros 2, también jóvenes, que desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda (uno de tipo B y otro T). En este subgrupo, la mediana se estimó en 41 meses (extremos, 5-112), siendo superior en el caso de los pacientes mayores e inferior en los jóvenes [47 (extremos, 32-112) versus 39 (extremos, 5-78)]. En cuanto a los tumores sólidos, la localización fue variada (ver **Tabla 18**) y la mediana de tiempo para el desarrollo de una neoplasia sólida fue de 53 meses (extremos, 6-135), siendo inferior en los pacientes mayores y superior para los jóvenes [45 (extremos, 6-112) versus 54 (extremos, 16-135)].

Tabla 18. Localización de las neoplasias sólidas según la edad y el esquema terapéutico.

Protocolo	Mayores	Jóvenes
LPA96	Colon (2)	Mama (2) Pulmón Colon
LPA99	Pulmón (3) Laringe Páncreas Cérvix Intestino Neuroendocrino	Mama (2) Tiroides Pulmón Piel (melanoma)
LPA2005	Endometrio Pulmón Gástrico	Colon (2) Mama Gástrico Próstata Neuroendocrino

Entre paréntesis, el número de pacientes cuando no sea 1.

En la **Figura 10** y en la **Figura 11** se muestran la distribución de las neoplasias secundarias según el protocolo administrado.

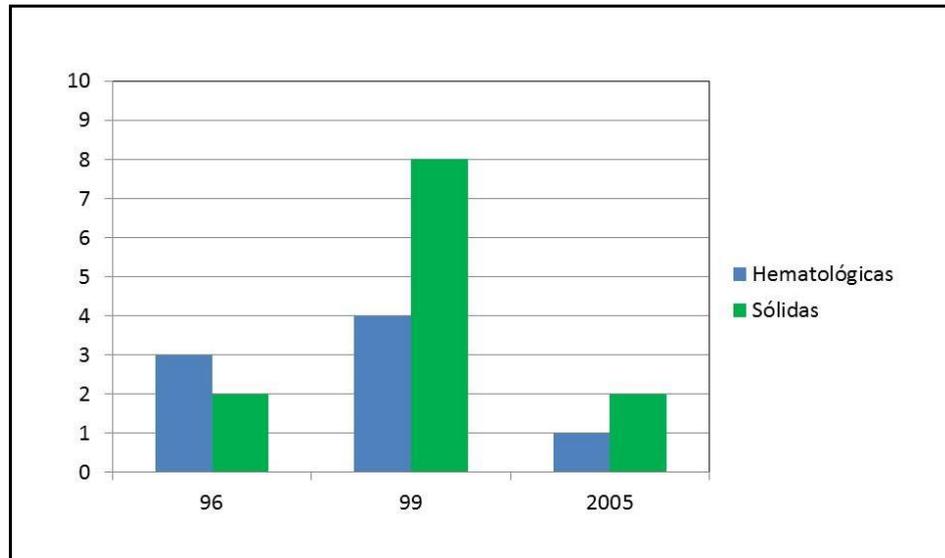


Figura 10. Distribución de neoplasias secundarias en los pacientes mayores según el protocolo administrado.

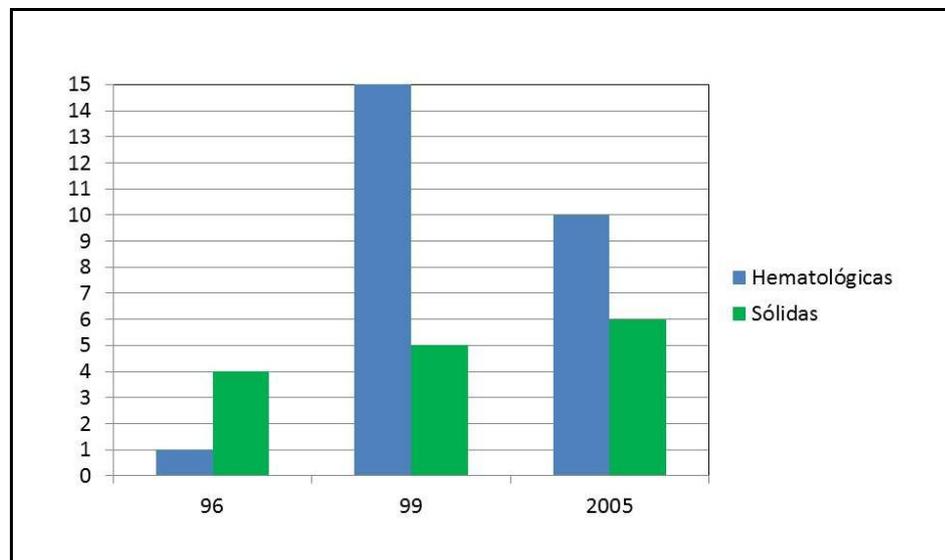


Figura 11. Distribución de neoplasias secundarias en los pacientes jóvenes según el protocolo administrado.

5.1.10. Mortalidad sin recaída

Entre los pacientes mayores, 13 pacientes fallecieron en RC. De los cuales, 10 lo hicieron durante el tratamiento, con una edad mediana de 72 años (extremos, 62-81). Uno tras la inducción y antes de iniciar el siguiente ciclo, 5 lo hicieron en consolidación y 4 durante en el mantenimiento. Tres fallecieron años después de finalizar el esquema terapéutico por causas no relacionadas con la LPA ni con el tratamiento. Con respecto al grupo de pacientes jóvenes, 16 pacientes fallecieron en

RC. De ellos, 12 lo hicieron en el transcurso del tratamiento, con una edad mediana de 38 años (extremos, 4-58). Nueve durante la consolidación y 3 durante el mantenimiento. Tras finalizar el tratamiento de mantenimiento, 4 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la enfermedad.

La mediana de tiempo desde el momento de la remisión hasta la muerte en los pacientes que fallecieron sin haber recaído fue de 7 meses (extremos, 0-96) en los pacientes mayores versus 5 meses (extremos, 0-101) en los pacientes jóvenes.

La MSR global a los 2, 5 y 10 años fue de 2% (IC 95%, 1,7-3,4), 5% (IC 95%, 4-6,7) y 7% (IC 95%, 5,5-8,9) (**Figura 12**).

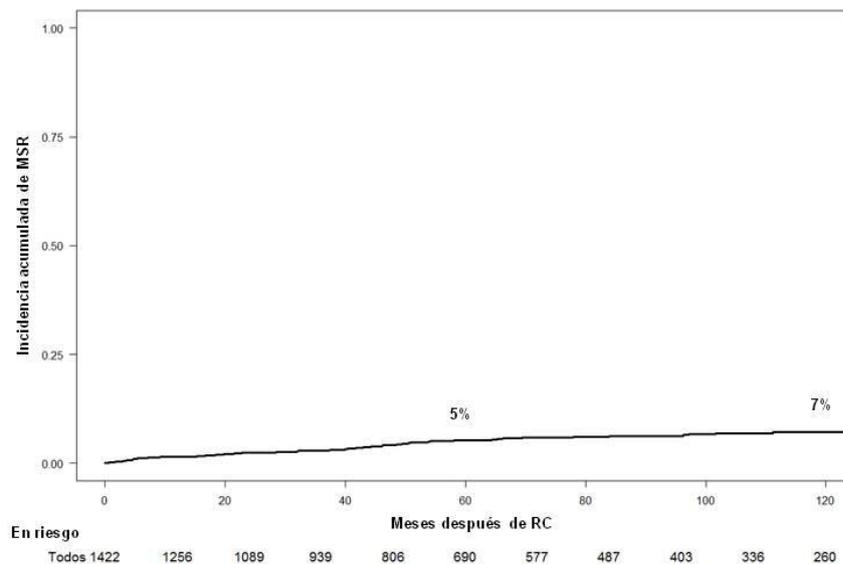


Figura 12. Mortalidad sin recaída de todos los pacientes de la serie global.

En la **Tabla 19** se muestra el análisis univariante y multivariante de la MSR. De las tres variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, mostraron un valor pronóstico independiente las siguientes:

- Edad ($P < 0,001$): los pacientes mayores presentaron mayor mortalidad no relacionada con la recaída y representó un factor pronóstico desfavorable. La MSR de los pacientes mayores a los 2, 5 y 10 años fue de 6%, 13% y 23%, frente al 2%, 4% y 4% de los pacientes jóvenes respectivamente.

Tabla 19. Análisis univariante y multivariante de MSR en la serie global.

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis Multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	≥60 años	4 vs 13	<0,001	3,6 (2,0-6,5)	<0,001
Plaquetas	Más de 40 x 10 ⁹ /L	8 vs 4	0,03		
Riesgo	Alto > Intermedio > Bajo	4 vs 5 vs 9	0,06		

La Figura 13 muestra la MSR según la edad, que se mantuvo como factor pronóstico desfavorable tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

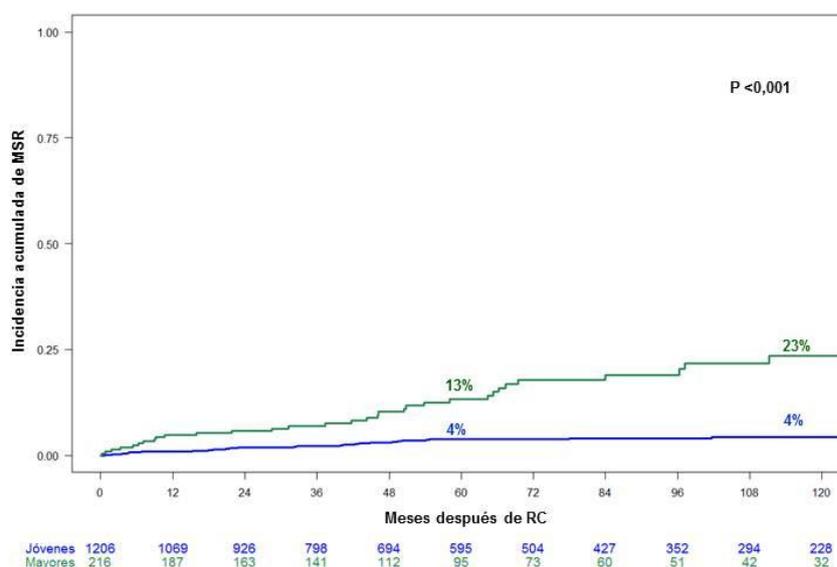


Figura 13. Mortalidad sin recaída de la serie global según la edad al diagnóstico.

5.1.11. Recaída

La CIR de todos los pacientes a los 2, 5 y 10 años fue de 8%, 13% y 14%, respectivamente (**Figura 14**). En el grupo de pacientes mayores, 3 pacientes presentaron una recaída molecular (1 durante el tratamiento de mantenimiento y 2 tras finalizarlo) y en 15, la recaída fue clínica (12 en MO y 3 en el SNC). En 3 pacientes con recaída morfológica, se detectó enfermedad a nivel molecular, al menos, un mes antes. Entre los jóvenes, se detectaron 36 pacientes con recaída molecular (1 tras la segunda consolidación, 29 durante el mantenimiento y 6 tras finalizarlo) y 97 con

recaída clínica (74 en MO, 14 en el SNC, 6 en ambos, 1 en piel, 1 en el tracto gastrointestinal y 1 en la mastoides). El momento del diagnóstico de la recaída clínica fue tras la segunda consolidación en 1 paciente, tras la tercera en 5, durante el mantenimiento en 51 y 39 tras finalizarlo. Un paciente no recibió la tercera consolidación y se trató, directamente, con el esquema de mantenimiento, presentando recaída tras finalizar este ciclo. En 12 pacientes con recaída morfológica, se detectó enfermedad a nivel molecular, al menos, un mes antes.

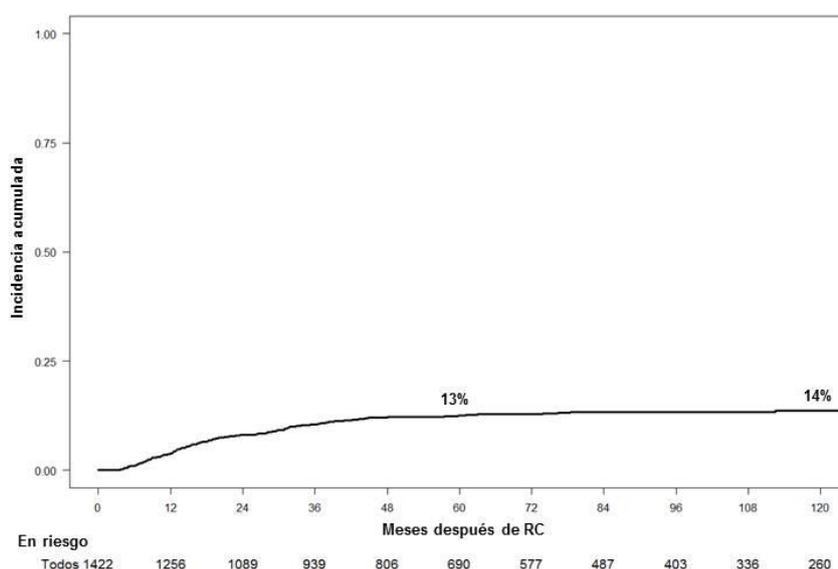


Figura 14. Incidencia acumulada de recaída de todos los pacientes de la serie global.

La mediana de tiempo desde el momento de la RC hasta la recaída clínica fue de 26 meses (extremos, 4-44) en los pacientes mayores versus 19 meses (extremos, 3-112) en los pacientes jóvenes. En los pacientes mayores, se registraron 3 pacientes que tuvieron una recaída molecular (a los 10, 11 y 16 meses). En los pacientes jóvenes, la mediana de tiempo desde el momento de la RC hasta la recaída molecular fue de 14 meses (extremos, 5-64).

La CIR de los pacientes mayores a los 2, 5 y 10 años fue de 5%, 10% y 10%, respectivamente, frente al 9%, 13% y 14% de los pacientes jóvenes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P=0,19$) (**Figura 15**).

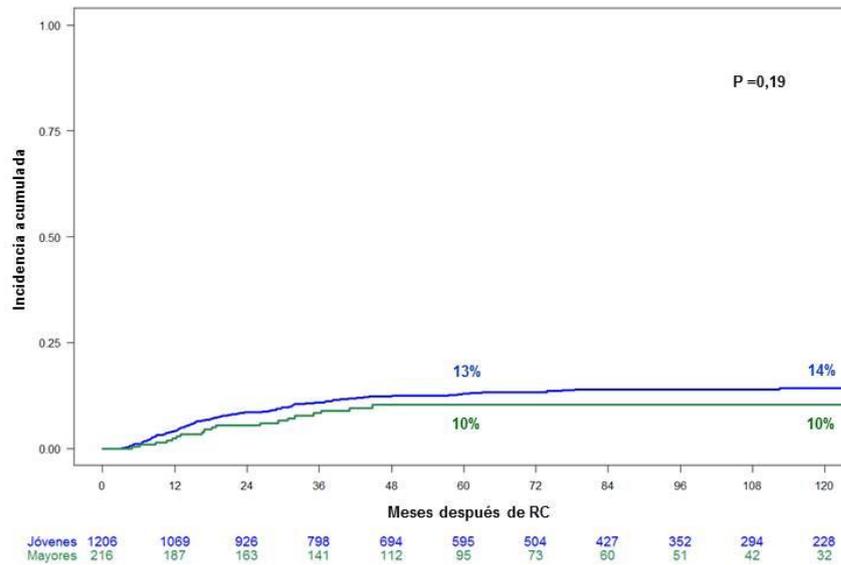


Figura 15. Incidencia acumulada de recaída de la serie global según la edad al diagnóstico.

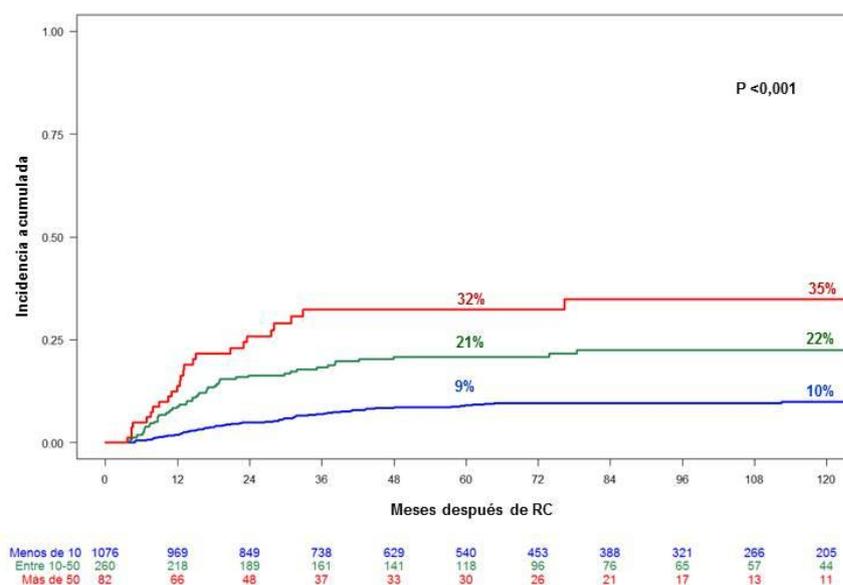
En la **Tabla 20** se muestra el análisis univariante y multivariante de la CIR. Entre las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, mostraron un valor pronóstico desfavorable e independiente las siguientes:

- Leucocitos ($P < 0,001$): los pacientes que presentaron un recuento de leucocitos superior a $50 \times 10^9/L$, tuvieron una mayor incidencia de recaída que los pacientes con unos valores entre 10 y $50 \times 10^9/L$ y estos, a su vez, mayor que los pacientes con recuentos inferiores a $10 \times 10^9/L$.
- Expresión de CD56 ($P < 0,001$): aquellos pacientes con positividad para CD56, tuvieron una mayor incidencia de recaída que aquellos que eran negativos.

Tabla 20. Análisis univariante y multivariante de CIR en la serie global.

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis Multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	Hombre	16 vs 9	<0,001		
Leucocitos	Más de 50 >10-50 <10	32 vs 21 vs 9	<0,001	2,4 (1,8-3,1)	<0,001
Riesgo	Alto > Intermedio > Bajo	24 vs 9 vs 8	<0,001		
Subtipo morfológico	Variante > Típica	19 vs 11	<0,001		
Isoforma PML/RAR α	BCR 3	20 vs 10	<0,001		
CD56	Positivo	32 vs 11	<0,001	3,4 (2,1-5,6)	<0,001
CD34	Positivo	19 vs 10	<0,001		
Protocolo	96 >99 >2005	20 vs 13 vs 10	0,02		
FLT3-ITD	Positivo	25 vs 12	<0,001		

La **Figura 16** y la **Figura 17** muestran la CIR según el recuento de leucocitos y la positividad de CD56, que persistieron con valor pronóstico desfavorable tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

**Figura 16.** Incidencia acumulada de recaída la serie global según la cifra de leucocitos.

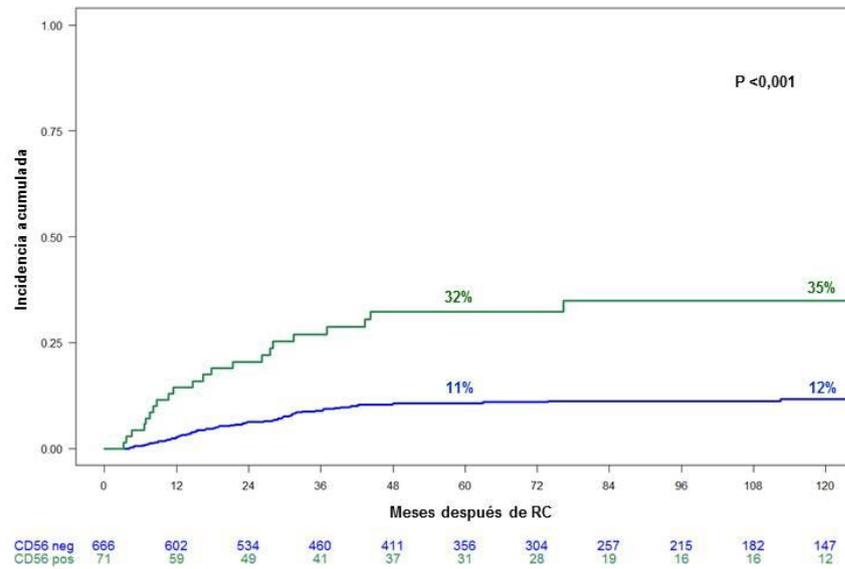


Figura 17. Incidencia acumulada de recaída de la serie global según la positividad de CD56.

En la **Figura 18** se muestra la CIR según el sexo, como variable de interés que no mantuvo un valor pronóstico independiente en el modelo de regresión de riesgos competitivos ($P=0,07$) a pesar de alcanzar significación estadística en el análisis univariante, mostrando los pacientes varones una mayor CIR:

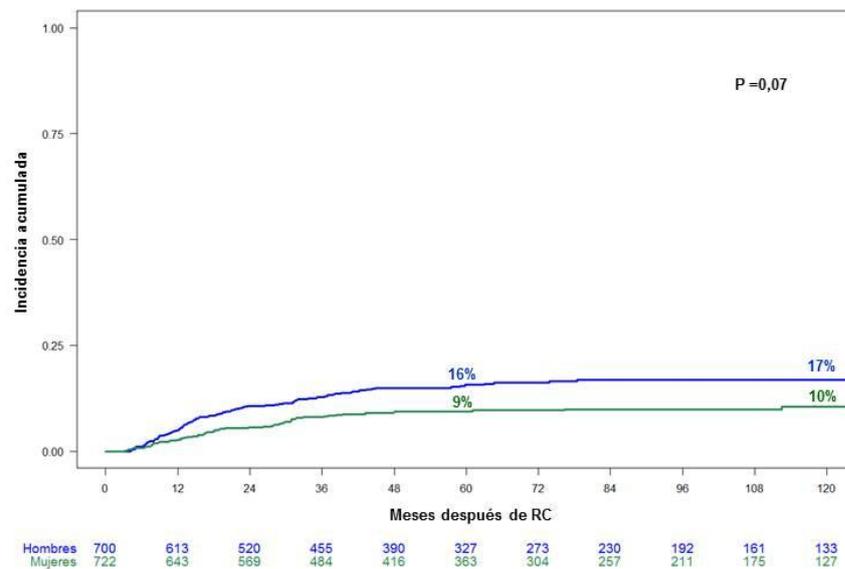


Figura 18. Incidencia acumulada de recaída la serie global según el sexo.

La **Figura 19**, la **Figura 20** y la **Figura 21** muestran la CIR según la edad en los diferentes grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo). En ningún caso, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante ($P=0,54$, $P=0,8$ y $P=0,29$, respectivamente):

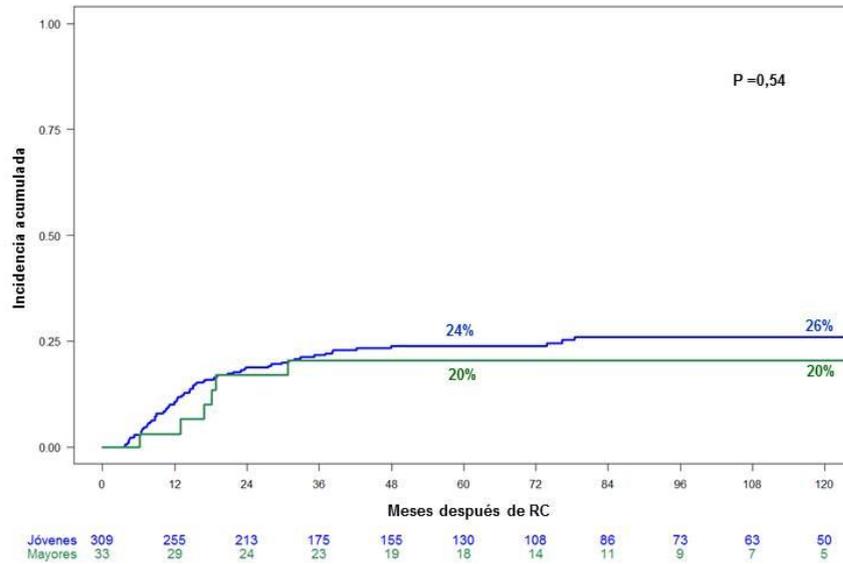


Figura 19. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes de alto riesgo de la serie global según la edad.

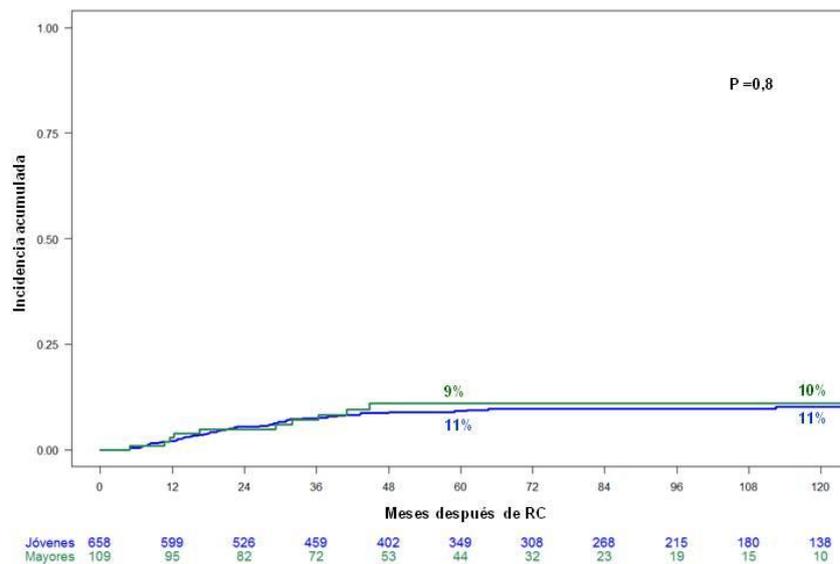


Figura 20. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes de riesgo intermedio de la serie global según la edad.

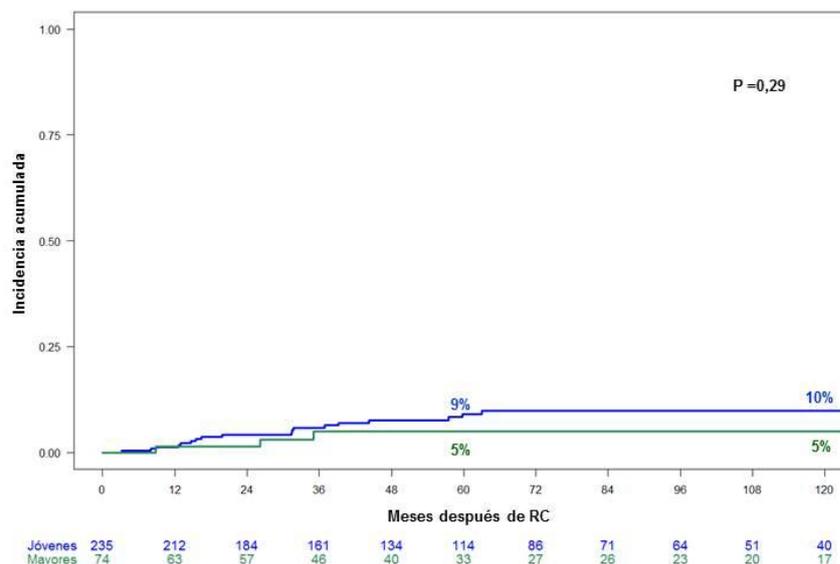


Figura 21. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes de bajo riesgo de la serie global según la edad.

5.1.12. Supervivencia global

De los 1.557 pacientes incluidos, 1.280 pacientes continuaban vivos con una mediana de tiempo de seguimiento de 70 meses (extremos, 1-216). En el grupo de pacientes jóvenes, 1.112 pacientes estaban vivos, con una mediana de tiempo de seguimiento de 71 meses (extremos, 1-216) y en el grupo de pacientes mayores fueron 168, con una mediana de seguimiento de 62 meses (extremos, 2-191). La mediana de supervivencia global, no se ha alcanzado para el total de los pacientes (jóvenes y mayores) y tampoco para el grupo de pacientes jóvenes. Para los pacientes mayores, la mediana de supervivencia se alcanzó a los 148 meses.

La probabilidad de SG en la serie completa a los 2, 5 y 10 años fue de 88% (IC 95%, 86-90), 82% (IC 95%, 80-84) y 79% (IC 95%, 76-81) (**Figura 22**). Según la edad, en los pacientes de edad ≥ 60 años fue de 74% (IC 95%, 68-79), 66% (IC 95%, 60-72) y 55% (IC 95%, 48-63) frente a 91% (IC 95%, 89-93), 86% (IC 95%, 84-88) y 84% (IC 95%, 81-86) de los pacientes jóvenes, respectivamente ($P < 0,001$).

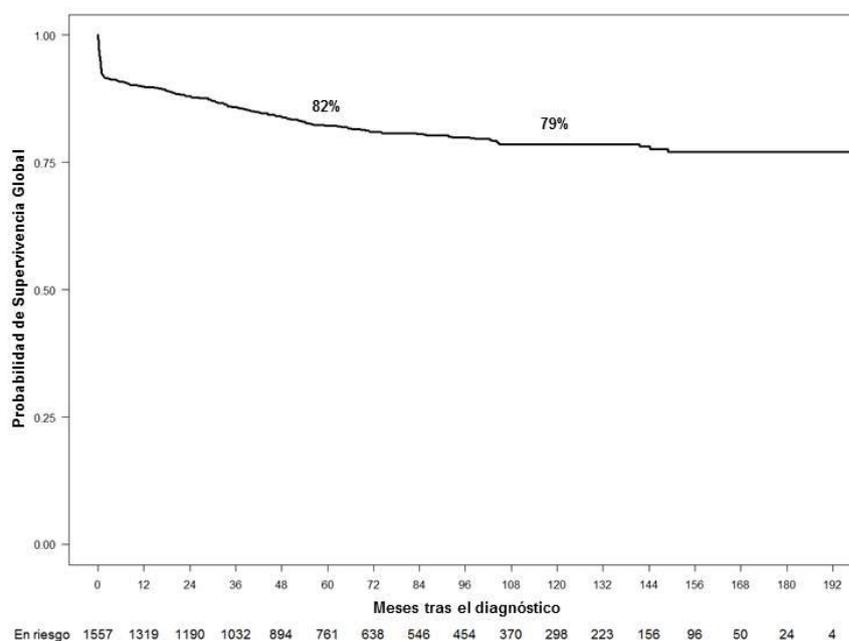


Figura 22. Supervivencia de la serie global.

En la **Tabla 21** se muestra el análisis univariante y multivariante de la SG. Entre las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, mostraron un valor pronóstico independiente las siguientes:

- Edad ($P < 0,001$): los pacientes mayores presentaron menor supervivencia y representó un factor pronóstico desfavorable.
- ECOG ($P = 0,001$): los pacientes con un estado basal ECOG 2-3 tuvieron un peor pronóstico que aquellos con ECOG < 2 .
- Leucocitos ($P = 0,008$): los pacientes que presentaron un recuento de leucocitos superior a $50 \times 10^9/L$, tuvieron un peor pronóstico que los pacientes con unos valores entre 10 y $50 \times 10^9/L$ y estos, a su vez, peor que los pacientes con recuentos inferiores a $10 \times 10^9/L$.
- Protocolo ($P = 0,004$): aquellos pacientes que recibieron el esquema de tratamiento según LPA96 presentaron una supervivencia inferior a aquellos que fueron tratados según LPA99 y LPA2005.
- Expresión de CD34 ($P = 0,007$): aquellos pacientes con positividad para CD34, tuvieron un peor pronóstico que aquellos que eran negativos.

- Creatinina ($P < 0,001$): los pacientes con valores de creatinina $> 1,3$ mg/dL presentaron menor supervivencia, lo que significó un factor pronóstico desfavorable.

Tabla 21. Análisis univariante y multivariante de la SG en la serie global.

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis Multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	Mayores	66 vs 86	<0,001	3,3 (2,6-4,3)	<0,001
ECOG	2-3	71 vs 84	<0,001	1,6 (1,2-2,0)	0,001
Leucocitos	Más de $50 \times 10^9/L$	61 vs 74 vs 86	<0,001	2,2 (1,2-3,9)	0,008
Riesgo	Alto	71 vs 86 vs 87	<0,001		
Protocolo	LPA96	76 vs 80 vs 86	0,004	1,7 (1,2-2,4)	0,004
Isoforma PML/RAR α	BCR 3	78 vs 84	0,01		
Subtipo morfológico	Variante	72 vs 84	<0,001		
CD34	Positivo	77 vs 85	<0,001	1,6 (1,1-2,2)	0,007
CD56	Positivo	77 vs 83	0,08		
FLT3-ITD	Positivo	71 vs 83	0,002		
Creatinina	$> 1,3$ mg/dL	19 vs 10	<0,001	3,3 (2,2-5,0)	<0,001

La **Figura 23**, la **Figura 24**, la **Figura 25**, la **Figura 26**, la **Figura 27** y la **Figura 28** muestran la SG según la edad, el ECOG, la cifra de leucocitos, el protocolo recibido, la positividad para CD34 y el valor de creatinina, respectivamente, que persistieron como factor pronóstico desfavorable tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

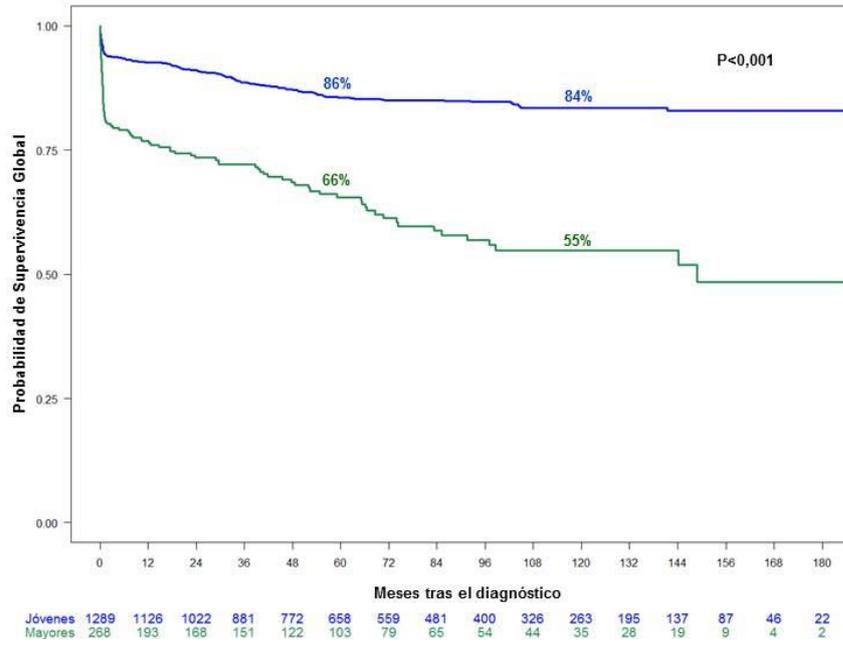


Figura 23. Supervivencia de la serie global según la edad.

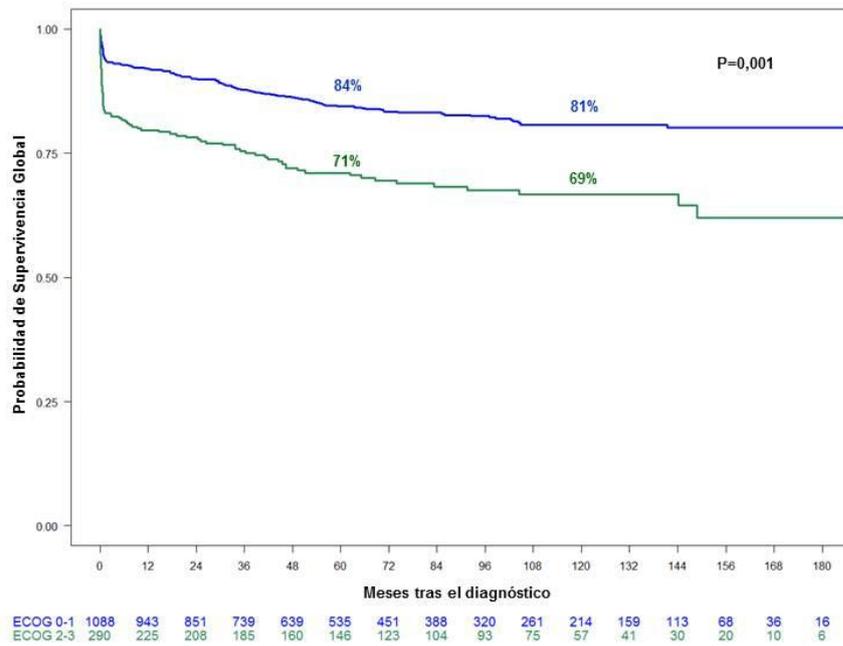


Figura 24. Supervivencia de la serie global según el ECOG.

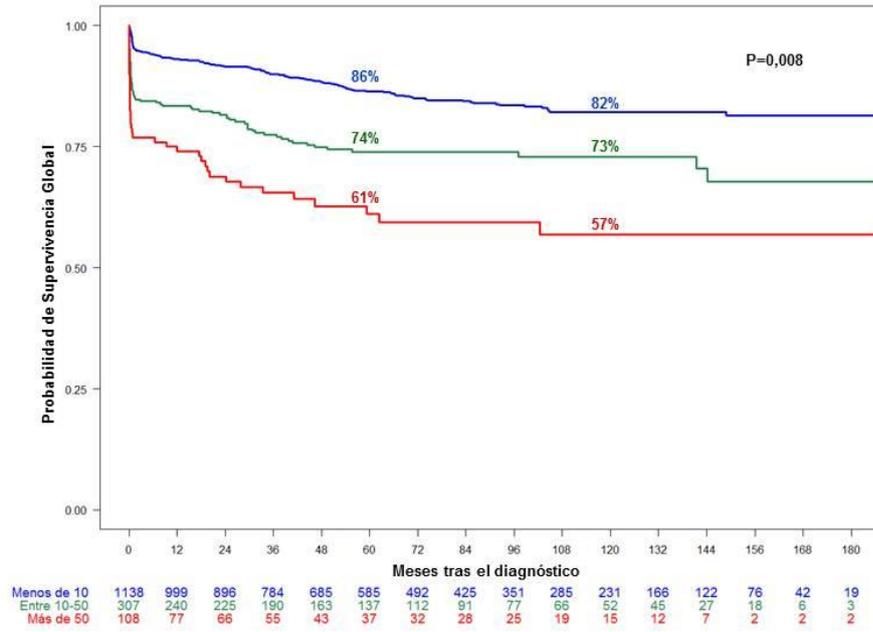


Figura 25. Supervivencia de la serie global según la cifra de leucocitos.

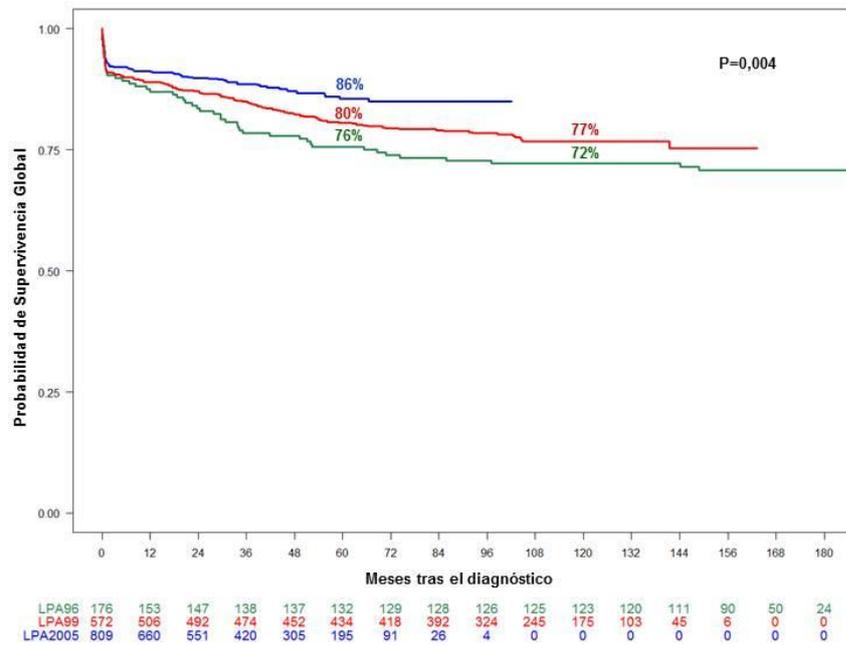


Figura 26. Supervivencia de la serie global según el protocolo recibido.

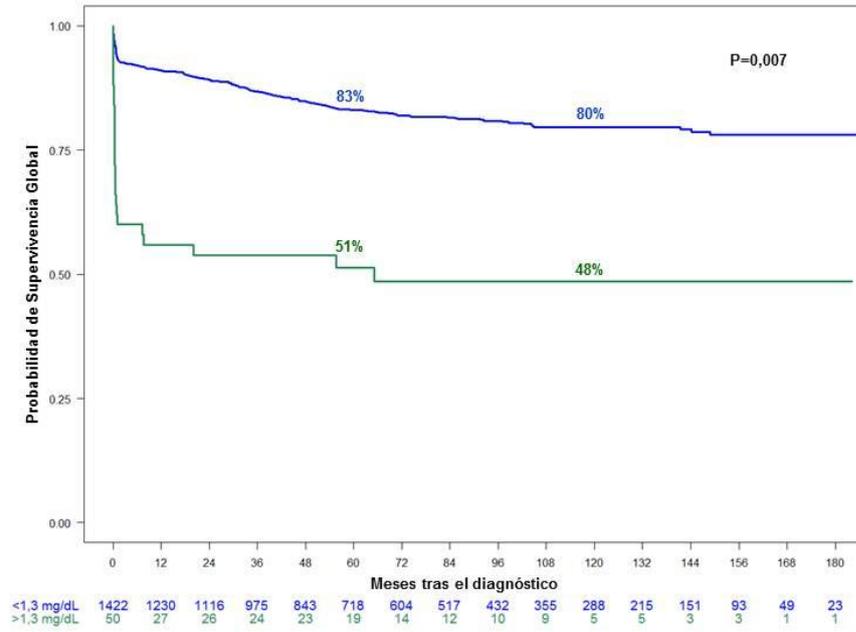


Figura 27. Supervivencia de la serie global según la cifra de creatinina.

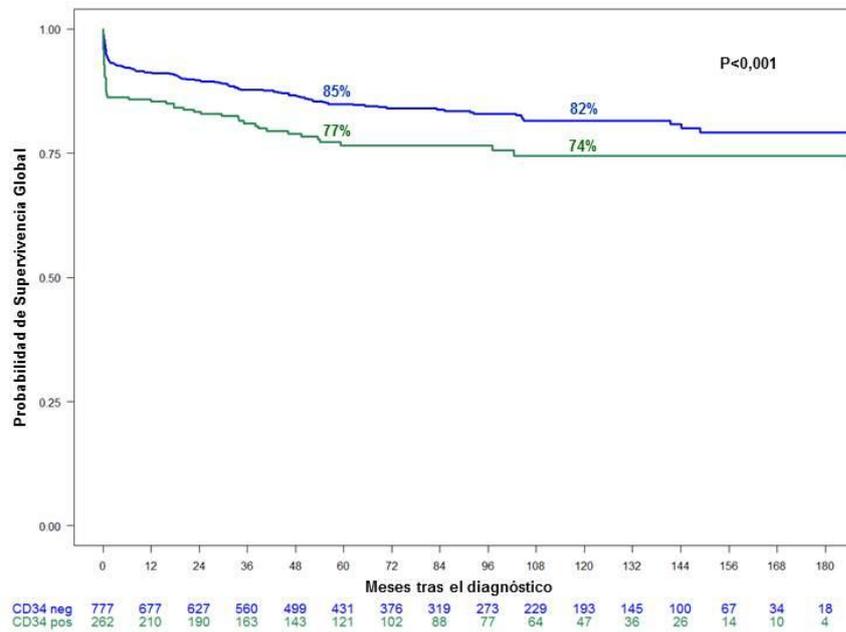


Figura 28. Supervivencia de la serie global según la positividad para CD34.

5.1.13. Supervivencia libre de enfermedad

De los 1.422 pacientes incluidos, 1.203 pacientes continuaban vivos y sin enfermedad con una mediana de tiempo de seguimiento de 69 meses (extremos, 0-215). En el grupo de pacientes jóvenes, 1.038 pacientes estaban vivos, con una mediana de tiempo de seguimiento de 70 meses (extremos, 0-215) y en el grupo de pacientes mayores, fueron 165, con una mediana de seguimiento de 61 meses (extremos, 1-189). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE), no se ha alcanzado para ningún grupo de pacientes (global, jóvenes o mayores) (**Figura 29**).

La SLE global a los 2, 5 y 10 años fue de 89% (IC 95%, 88-91), 82% (IC 95%, 80-84) y 79% (IC 95%, 77-82).

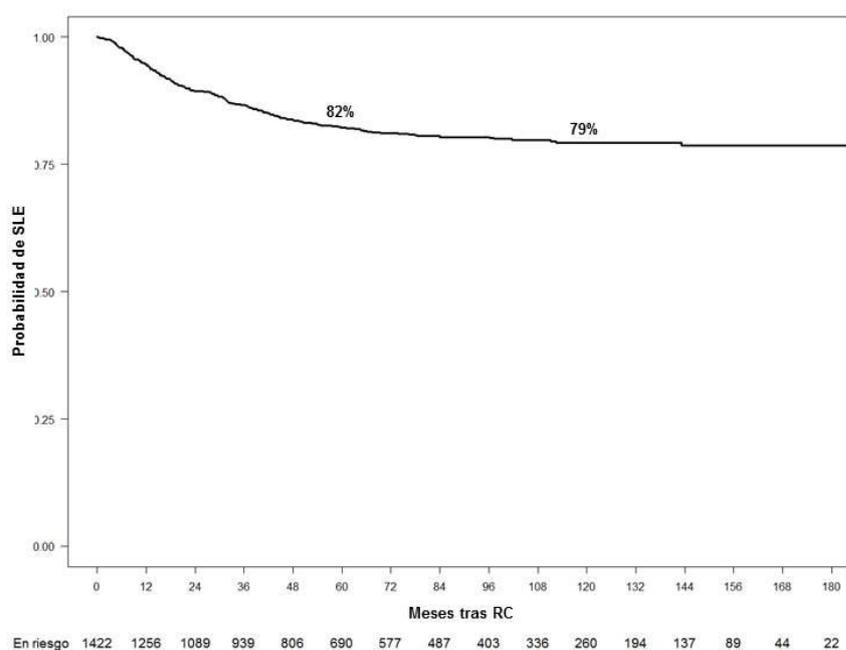


Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad la serie global.

En la **Tabla 22** se muestra el análisis univariante y multivariante de la SLE. Entre las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, mostraron un valor pronóstico independiente las siguientes:

- Edad ($P < 0,001$): los pacientes mayores presentaron una menor SLE que aquellos pacientes con una edad inferior a 60 años.
- Leucocitos ($P < 0,001$): los pacientes con una cifra de leucocitos superior a $50 \times 10^9/L$ tuvieron una menor supervivencia sin enfermedad que aquellos pacientes con unos recuentos entre 10 y $50 \times 10^9/L$ y estos, a su vez,

menor supervivencia que los pacientes con recuentos menores de $10 \times 10^9/L$.

- Protocolo ($P < 0,001$): los pacientes que fueron tratados según el protocolo LPA96 tuvieron una menor SLE que aquellos tratados con LPA99 ($P = 0,01$) y, a su vez, aquellos pacientes tratados según el protocolo LPA99 tuvieron una menor SLE que aquellos tratados con LPA2005 ($P = 0,04$).

Tabla 22. Análisis univariante y multivariante de la SLE en la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	Mayores	76 vs 83	0,001	3,1 (2,2-4,4)	<0,001
Sexo	Hombre	79 vs 85	0,004		
ECOG	ECOG 2-3	79 vs 83	0,02		
Leucocitos	Más de $50 \times 10^9/L$	64 vs 75 vs 85	<0,001	2,5 [#] (1,5-4,3)	<0,001
Riesgo	Alto	73 vs 86 vs 83	<0,001		
Protocolo	96 > 99 > 2005	75 vs 81 vs 85	0,009	2,3* (1,4-3,8)	<0,001
Isoforma PML/RAR α	BCR 3	76 vs 83	0,001		
Subtipo morfológico	Variante	75 vs 83	<0,001		
CD34	Positivo	77 vs 84	0,005		
CD56	Positivo	64 vs 84	<0,001		
FLT3-ITD	Positivo	70 vs 80	0,005		

para leucocitos entre $10 - 50 \times 10^9/L$: 1,6 (1,04-2,3) $P = 0,03$; *LPA96; para LPA99: 1,6 (1,01-2,4) ($P = 0,04$).

La **Figura 30**, la **Figura 31** y la **Figura 32** muestran la SLE según la edad, la cifra de leucocitos y el protocolo recibido, respectivamente, que persistieron como factores pronósticos desfavorables tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

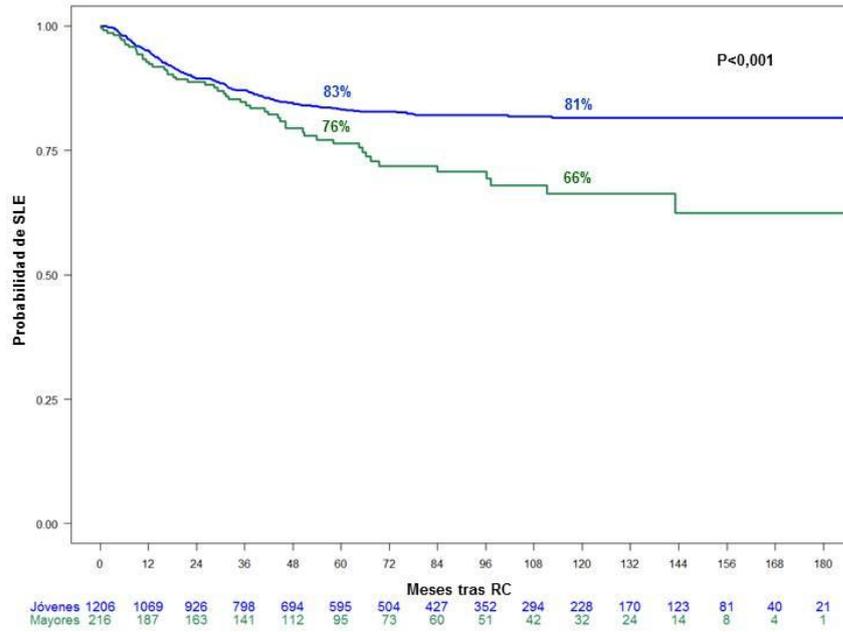


Figura 30. Supervivencia libre de enfermedad la serie global según la edad.

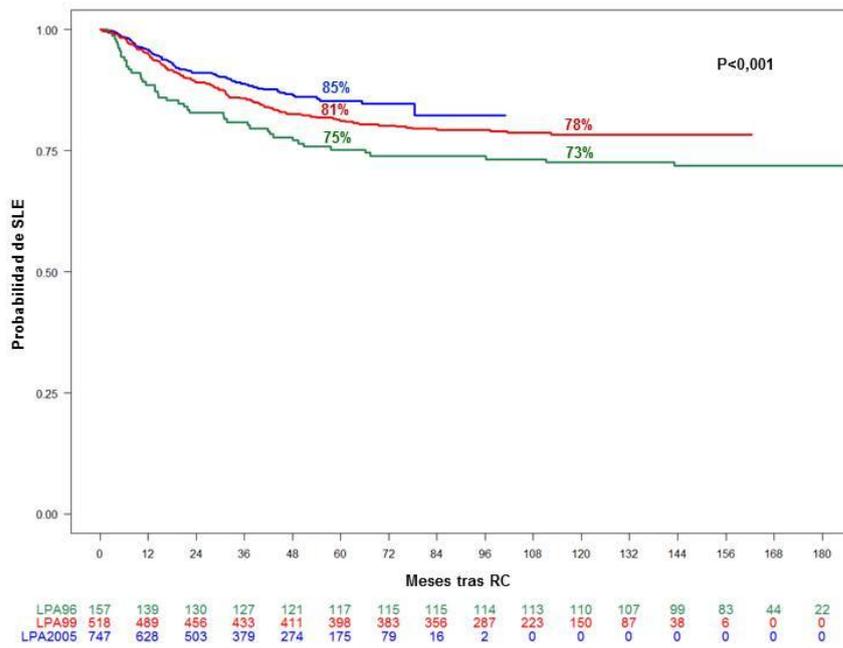


Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad de la serie global según el protocolo recibido.

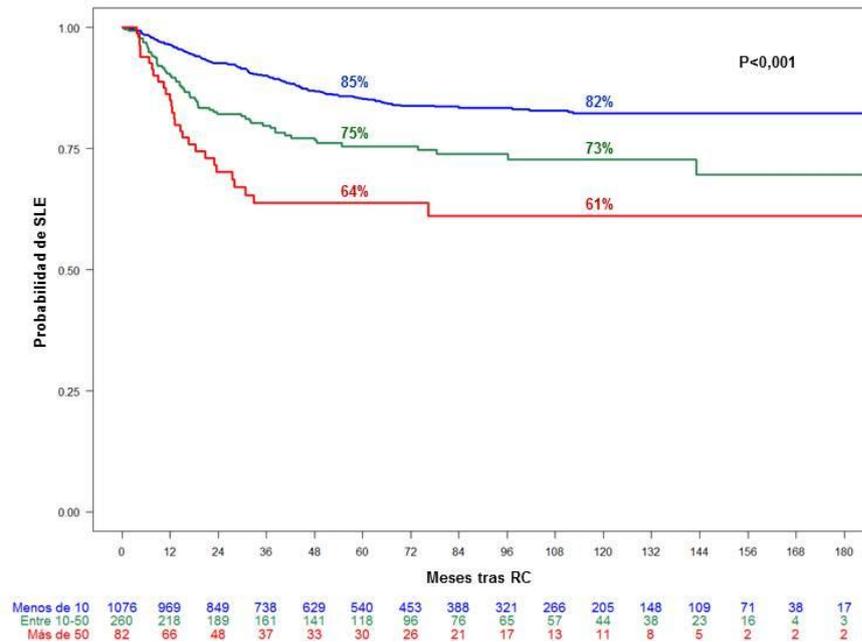


Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad de la serie global según la cifra de leucocitos.

5.2. Pacientes mayores

5.2.1. Pacientes elegibles vs no elegibles

Hubo 268 pacientes elegibles y 121 no elegibles. Los pacientes elegibles eran más jóvenes, con una mediana de edad de 67 (extremos, 60 - 84) frente a 69 años (extremos, 60 - 90) de los pacientes no elegibles ($P < 0,001$), tenían mejor ECOG ($P < 0,001$), un valor menor de ácido úrico ($P = 0,02$), más albúmina ($P = 0,02$) y GOT/AST más elevado ($P = 0,03$). Los pacientes con un valor de creatinina $> 1,3$ mg/dL fueron más frecuentes en el grupo de los no elegibles que en los elegibles (19 % vs 8%) ($P = 0,004$). No fueron observadas otras diferencias con significación estadística de interés. Las características basales demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes mayores incluidos en el estudio se muestran de forma detallada en las **Tablas 23, 24, 25 y 26**.

Tabla 23. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes mayores elegibles frente a no elegibles.

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Global		268 (100)		121 (100)	
Edad, años	67 (60 – 84) [#]		69 (60 – 90) [#]		<0,001*
60-70		184 (69)		64 (53)	0,004
>70		84 (31)		57 (47)	
Sexo					
Hombre		126 (47)		62 (51)	0,51
Mujer		142 (53)		59 (49)	
Tipo LPA					
<i>De novo</i>		268 (100)		48 (40)	<0,001
Secundaria		0 (0)		73 (60)	
ECOG	1 (0 – 3)		2 (0 -4)		<0,001*
0-1		162 (67)		45 (42)	<0,001
2-4		80 (33)		63 (58)	
Hemorragia					
No		72 (28)		24 (24)	0,45
Sí		184 (72)		78 (76)	
Trombosis					
No		252 (98)		111 (95)	0,17
Sí		5 (2)		6 (5)	
Fiebre					
No		178 (70)		73 (67)	0,68
Sí		77 (30)		36 (33)	
Organomegalia					
No		183 (93)		66 (92)	0,83
Sí		13 (7)		6 (8)	
Coagulopatía					
No		61 (31)		23 (92)	0,99
Sí		136 (69)		51 (8)	
Protocolo					
LPA96		30 (11)		14 (12)	0,41
LPA99		105 (39)		39 (32)	
LPA2005		133 (50)		68 (56)	
Riesgo					

Característica	Elegibles		No elegibles		<i>P</i>
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Bajo		79 (29)		31 (26)	0,71
Intermedio		134 (50)		59 (50)	
Alto		55 (21)		28 (24)	

* *P* compara variables continuas; # media de edad: 67,8 y 70,4, respectivamente.

Tabla 24. Determinaciones en sangre periférica al diagnóstico de los pacientes mayores elegibles vs no elegibles.

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Hemoglobina, g/dL	9,5 (4,0 – 17,7)		9,3 (4,5 – 15,2)		0,79*
≤ 10		156 (58)		73 (61)	0,64
> 10		112 (42)		46 (39)	
Leucocitos, × 10⁹/L	1,6 (0,2 – 122,3)		1,9 (0,2 -148,0)		0,23*
≤ 10		213 (79) [#]		91 (76)	0,63
10-50		43 (16)		20 (17)	
> 50		12 (4)		8 (7)	
Plaquetas, × 10⁹/L	25 (2,0 – 235,0)		26 (1,5 – 168,0)		0,55*
≤ 40		180 (67)		82 (69)	0,74
> 40		88 (33)		36 (31)	
Creatinina, mg/dL	0,9 (0,3 – 2,4)		1 (0,2 – 5,7)		0,27*
≤ 1,3		230 (92)		83 (81)	0,004
> 1,3		20 (8)		20 (19)	
BUN, mg/dL	42 (11 – 299)		48 (15 – 167)		0,14*
≤ 50		145 (77)		52 (71)	0,40
> 50		43 (23)		21 (29)	
Ácido úrico, mg/dL	4,5 (1,1 – 10,5)		5 (1,9 – 11,6)		0,02*
≤ 7		206 (91)		71 (85)	0,14
> 7		20 (9)		13 (15)	
Bilirrubina, mg/dL	0,7 (0,1-3,6)		0,7 (0,1-2,9)		0,27*
≤ 1,2		207 (86)		79 (84)	0,86
> 1,2		35 (14)		15 (16)	
GOT/AST, U/L	35 (5-509)		35 (8-3.267)		0,42*
≤ 50		210 (89)		79 (84)	0,35
> 50		27 (11)		15 (16)	
GPT/ALT, U/L	35 (5 – 432)		35 (7 – 1.664)		0,03*
≤ 50		207 (87)		85 (91)	0,35
> 50		31 (13)		8 (9)	
FA, U/L	100 (25-383)		100 (33-630)		0,12*
≤ 120		204 (88)		73 (89)	0,88
> 120		29 (12)		9 (11)	
Triglicéridos, mg/dL	162 (45-495)		173 (67-512)		0,55*

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
≤ 200		121 (70)		37 (59)	0,14
> 200		52 (30)		26 (41)	
Colesterol, mg/dL	185 (94-1.276)		183 (51-311)		0,36*
≤ 200		131 (68)		48 (68)	0,99
> 200		63 (32)		23 (32)	
Albúmina, g/dL	3,6 (2,0 – 6,0)		3,9 (2,3 – 5,5)		0,02*
≤ 3.5		72 (33)		35 (42)	0,17
> 3.5		147 (67)		48 (58)	
LDH, U/L	430 (110-18.000)		400 (108-4.178)		0,74
≤ 600		132 (57)		55 (59)	0,77
> 600		101 (43)		38 (41)	
Fibrinógeno, mg/dL	200 (0 – 890)		200 (55-925)		0,72*
≤ 170		103 (41)		43 (42)	0,99
> 170		147 (59)		60 (58)	
Blastos en SP, %	27 (0-100)		39 (0-100)		0,4*
≤ 50		152 (65)		49 (54)	0,09
> 50		83 (35)		42 (46)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo, FA: Fosfatasa alcalina.

Tabla 25. Determinaciones en MO al diagnóstico de los pacientes mayores elegibles vs no elegibles.

Característica	Elegibles		No elegibles		P
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	
Blastos en MO, %	85 (0-100)		83 (20-100)		0,98
≤ 70		62 (26)		28 (30)	0,49
> 70		180 (74)		65 (70)	
Peroxidasa (n=237)					
Positivo		167 (95)		60 (97)	0,93
Negativo		8 (5)		2 (3)	
Subtipo morfológico (n =363)					
Típica		210 (82)		86 (80)	0,82
Variante		46 (18)		21 (20)	
Citogenética					
No disponible		70 (26) [#]		33 (28)	0,85
Normal		18 (7)		5 (4)	
Otra		10 (4)		3 (3)	
t(15;17)		128 (48)		56 (48)	
t(15;17) más otra		42 (16)		20 (17)	
FLT3-ITD (n =110)					
Positivo		15 (21)		13 (34)	0,19
Negativo		57 (79)		25 (66)	
Isoforma PML/RARα (n =302)					
BCR1/BCR2		119 (43)		41 (44)	0,05
BCR3		90 (57)		52 (56)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por redondeo.

Tabla 26. Marcadores de los antígenos de superficie de los pacientes mayores elegibles vs no elegibles.

Antígeno de superficie	Elegibles	No elegibles	P
	n (%)	n (%)	
CD2 (n =202)			
Positivo	27 (18)	9 (18)	0,99
Negativo	124 (82)	42 (82)	
CD7 (n =195)			
Positivo	9 (6)	0 (0)	0,2
Negativo	141 (94)	45 (100)	
CD9 (n =67)			
Positivo	22 (47)	5 (25)	0,16
Negativo	25 (53)	15 (75)	
CD11b (n =162)			
Positivo	14 (12)	5 (12)	0,99
Negativo	107 (88)	36 (88)	
CD13 (n =238)			
Positivo	162 (91)	56 (93)	0,77
Negativo	16 (9)	4 (7)	
CD15 (n =217)			
Positivo	44 (27)	18 (33)	0,54
Negativo	118 (73)	37 (67)	
CD19 (n =211)			
Positivo	5 (3)	3 (6)	0,71
Negativo	152 (97)	51 (94)	
CD33 (n =234)			
Positivo	165 (94)	56 (95)	0,99
Negativo	10 (6)	3 (5)	
CD34 (n =234)			
Positivo	28 (16)	13 (21)	0,48
Negativo	145 (84)	48 (79)	
CD56 (n =185)			
Positivo	18 (13)	3 (7)	0,36
Negativo	121 (87)	43 (93)	
CD117 (n =205)			
Positivo	118 (77)	41 (80)	0,71
Negativo	36 (23)	10 (20)	

Antígeno de superficie	Elegibles	No elegibles	P
	n (%)	n (%)	
HLA-DR (n =232)			
Positivo	9 (5)	7 (12)	0,13
Negativo	165 (95)	51 (88)	

Del 31% de pacientes mayores que fueron considerados como no elegibles, 14 (12%) eran candidatos a participar en el protocolo PETHEMA LPA96, 39 (32%) en el de LPA99 y 68 (56%) en el de LPA2005.

LPA96

Nueve pacientes no fueron elegibles por tratarse de LPA secundaria, 4 no fueron considerados candidatos a recibir quimioterapia intensiva: 2 por edad extrema, 1 por insuficiencia renal aguda al diagnóstico y 1 por ECOG 4 debido a encamamiento permanente previo. Otro paciente no se consideró por haberse tratado con citarabina durante la inducción.

LPA99

Fueron diagnosticados de LPA secundaria un total de 24 pacientes y 14 fueron considerados no aptos para iniciar el tratamiento de inducción: 1 por edad extrema, 2 cardiopatía severa, 1 por insuficiencia renal crónica previa, 1 por varias comorbilidades concomitantes previas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, ictus de repetición y fibrilación auricular), 7 presentaban hemorragia en el SNC, 1 por infarto agudo de miocardio al diagnóstico y otro por neumonía previa al diagnóstico. Un paciente fue tratado según el protocolo PETHEMA LPA96 (violación de protocolo).

LPA2005

De los 68 pacientes no elegibles candidatos a participar en el protocolo PETHEMA LPA2005, 40 fueron diagnosticados de LPA secundaria y 25 no recibieron quimioterapia intensiva según los protocolos PETHEMA correspondientes: 7 por edad extrema, 1 por cardiopatía, 2 por enfermedad pulmonar previa (neumoconiosis y EPOC grado IV), 4 por enfermedades concomitantes previas (1 con demencia y 3 sin especificar), 3 por hemorragia en el SNC, 2 por hemorragia pulmonar (en uno, la

complicación ocurrió tras el diagnóstico de LPA), 3 por eventos isquémicos (2 síndromes coronarios agudos y 1 ictus trombótico extenso con graves secuelas neurológicas), 1 por insuficiencia renal aguda al diagnóstico, 1 por sepsis e insuficiencia cardíaca y otro por disfunción hepática no filiada. En 3 pacientes se consideró que se había producido una violación de protocolo y fueron excluidos (dos recibieron citarabina durante la inducción y daunorrubicina en lugar de idarrubicina).

En la **Tabla 27** se muestran las causas de no elegibilidad para tratamiento intensivo en los pacientes mayores diagnosticados de LPA según protocolo.

Tabla 27. Causas de no elegibilidad para tratamiento intensivo en los pacientes mayores según protocolo.

Antecedentes	Número de pacientes			
	Total	LPA96	LPA99	LPA2005
Protocolo				
Edad extrema	10	2	1	7
Comorbilidades previas	12	1	4	7
Disfunción cardíaca	3		2	1
Enfermedades pulmonares	2			2
Insuficiencia renal crónica	1		1	
Varias enfermedades concomitantes	6	1	1	4
Complicaciones relacionadas con la LPA	21	1	9	11
Hemorragia en SNC	10		7	3
Hemorragia pulmonar	2			2
Importantes eventos trombóticos	4		1	3
Insuficiencia renal aguda	2	1		1
Infección	2		1	1
Trastorno hepático	1			1

5.2.2. Pacientes mayores elegibles

LPA96 vs LPA99 vs LPA2005

Los pacientes elegible fueron incluidos en los protocolos PETHEMA LPA96 (11%), LPA99 (39%) y LPA2005 (50%). Las 3 cohortes eran comparables para todas las variables excepto para la presencia de coagulopatía al diagnóstico (87% en el LPA96, 70% en el LPA99 y 60% en el LPA2005) ($P=0,03$), ácido úrico [LPA96 mediana 3,6 mg/dl (extremos 1,2-7,4) vs LPA99 4,2 (1,4-10,1) vs LPA2005 4,9 (1,1-10,5)] ($P=0,01$) y niveles de albúmina [LPA96 mediana 4 mg/dl (extremos 2,2-4,9) vs LPA99 3,7 (2,3-6,0) vs LPA2005 4 (2,0-6,0)] ($P=0,03$), valores superiores a 120 U/L de fosfatasa alcalina [LPA96 7% vs LPA99 4% vs LPA2005 22%] ($P<0,001$), valores superiores a 600 U/L de LDH [LPA96 63% vs LPA99 49% vs LPA2005 32%] ($P=0,003$) y positividad para CD9 [LPA96 17% vs LPA99 71% vs LPA2005 38%] ($P<0,03$). No se observaron otras características estadísticamente significativas. En las **Tablas 28, 29, 30 y 31** se detallan las diferencias en las características basales demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes mayores elegibles según protocolo.

LPA96/99 vs LPA2005

Los pacientes elegibles fueron incluidos en los protocolos PETHEMA LPA96 y LPA99 (50%) y LPA2005 (50%). Los 2 grupos continuaron mostrando diferencias en los valores de ácido úrico [LPA96/99 mediana 4,2 mg/dl (extremos, 1,2-10,1) vs LPA2005 4,9 (1,1-10,5)] ($P=0,005$) y niveles de albúmina [LPA96/99 mediana 3,7 mg/dl (extremos 2,2-6,0) vs LPA2005 4 (2,0-6,0)] ($P=0,01$), valores superiores a 120 U/L de fosfatasa alcalina [LPA96/99 5% vs LPA2005 22%] ($P<0,001$), valores superiores a 600 U/L de LDH [LPA96/99 53% vs LPA2005 32%] ($P=0,002$), con una mediana de 750 U/L (248-2.500) en los pacientes tratados según LPA96 y LPA99 frente a 393 (110-4.178) según LPA2005 ($P<0,001$). También hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fiebre al diagnóstico (37% vs 23) ($P=0,03$), en los valores de GOT/AST, con una mediana de 35 U/L (extremos, 5-100) versus 23 (6-509) ($P<0,001$), GPT/ALT, mediana de 35 U/L (11-200) vs 22 (5-432) ($P<0,001$) y triglicéridos 151 mg/dL (45-443) vs 169 (53-495) ($P=0,012$) entre los grupos de LPA96/99 y LPA2005, respectivamente. No se observaron otras características estadísticamente significativas. En las **Tablas 28, 29, 30 y 31** se detallan las diferencias en las características basales demográficas, clínicas y

biológicas de los pacientes mayores elegibles según protocolo (LPA96 vs LPA99 vs LPA2005 y LPA96/99 vs LPA2005).

Tabla 28. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes mayores elegibles según protocolo.

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
Global		30 (100)		105 (100)		133 (100)			135 (100)	
Edad, años	68 (60-78)		67 (60-83)		67 (60-84)		0,93	68 (60-83)		0,92*
60-70		20 (567)		71 (68)		93 (70)	0,9		91 (67)	0,75
>70		10 (433)		34 (32)		40 (30)			44 (33)	
Sexo										
Hombre		18 (60)		45 (43)		63 (47)	0,25		63 (47)	0,99
Mujer		12 (40)		60 (57)		70 (53)			72 (53)	
ECOG	1 (0-3)		1 (0-3)		1 (0-3)		0,76	1 (0-3)		0,79*
0-1		19 (68)		66 (35)		77 (69)	0,82		85 (65)	0,68
2-3		9 (32)		36 (65)		35 (31)			45 (35)	
Hemorragia										
No		6 (20)		27 (26)		39 (68)	0,32		33 (24)	0,21
Sí		24 (80)		78 (74)		82 (32)			102 (76)	
Trombosis										
No		30 (100)		101 (98)		121 (98)	0,69		131 (98) [#]	0,94
Sí		0 (0)		2 (2)		3 (2)			2 (1)	
Fiebre										
No		18 (60)		67 (64)		93 (77)	0,06		85 (63)	0,03
Sí		12 (40)		37 (36)		28 (23)			49 (37)	

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
Organomegalia										
No		26 (93)		96 (95)		61 (91)	0,59		7 (5)	0,52
Sí		2 (7)		5 (5)		6 (9)			122 (95)	
Coagulopatía										
No		4 (13)		32 (30)		25 (40)	0,03		36 (27)	0,09
Sí		26 (87)		73 (70)		37 (60)			99 (73)	
Riesgo										
Bajo		8 (27)		34 (32)		37 (28)	0,68		42 (31)	0,38
Intermedio		15 (50)		47 (45)		72 (54)			62 (46)	
Alto		7 (23)		24 (23)		24 (18)			31 (23)	

* P compara variables continuas; # no suma 100 por el redondeo; **LPA96/99 Vs LPA2005.

Tabla 29. Determinaciones en sangre periférica al diagnóstico de los pacientes mayores elegibles según protocolo.

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
Hemoglobina, g/dL	7,9 (4,3-15,2)		9,5 (4-14,1)		9,7 (4,3-17,7)		0,17*	9,3 (4-15,2)		0,29*
≤ 10		21 (70)		61 (58)		74 (56)	0,35		82 (61)	0,47
> 10		9 (30)		44 (42)		59 (44)			53 (39)	
Leucocitos, x 10⁹/L	1,5 (0,3-84,1)		2 (0,2-122,3)		1,5 (0,3-112,4)		0,4*	1,9 (0,2-122,3)		0,29*
≤ 10		23 (77)		81 (77)		109 (82)	0,49		104 (77)	0,44
10-50		4 (13)		19 (18)		20 (15)			23 (17)	
> 50		3 (10)		5 (5)		4 (3)			8 (6)	
Plaquetas, x 10⁹/L	25 (2-156)		19 (3-207)		25 (2,4-235)		0,43*	25 (2-207)		0,96*
≤ 40		21 (70)		67 (64)		92 (69)	0,64		88 (65)	0,57
> 40		9 (30)		38 (36)		41 (31)			47 (35)	
Creatinina, mg/dL	0,95 (0,6-1,7)		0,99 (0,3-2,4)		0,9 (0,5-9)		0,47*	1 (0,3-2,4)		0,21*
≤ 1,3		28 (93)		90 (91)		112 (93)	0,87		118 (91)	0,93
> 1,3		2 (7)		9 (9)		9 (7)			11 (9)	
BUN, mg/dL	38 (15-80)		35 (11-299)		37 (12-103)		0,38*	36 (11-299)		0,86*
≤ 50		18 (69)		56 (75)		71 (82)	0,34		74 (73)	0,24

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
> 50		8 (31)		19 (25)		16 (18)			27 (27)	
Ácido úrico, mg/dL	3.6 (1.2-7.4)		4.2 (1.4-10.1)		4,9 (1,1-10,5)		0,01*	4,2 (1,2-10,1)		0,005*
≤ 7		28 (97)		80 (93)		98 (88)	0,28		108 (94)	0,21
> 7		1 (3)		6 (7)		13 (12)			7 (6)	
Bilirrubina, mg/dL	0,8 (0,2-2,1)		0,7 (0,2-1,9)		0,7 (0,1-3,6)		0,18*	0,8 (0,2-2,1)		0,15*
≤ 1,2		22 (73)		80 (86)		105 (88)	0,11		102 (83)	0,32
> 1,2		8 (27)		13 (14)		14 (12)			21 (17)	
GOT/AST, U/L	35 (5-100)		35 (35-100)		23 (6-509)		0,62*	35 (5-100)		<0,001*
≤ 50		24 (80)		93 (92)		93 (88)	0,17		117 (89)	0,86
> 50		6 (20)		8 (8)		13 (12)			14 (11)	
GPT/ALT, U/L	35 (11-100)		35 (35-200)		22 (5-432)		0,68*	35 (11-200)		<0,001*
≤ 50		23 (77)		92 (91)		92 (86)	0,11		115 (88)	0,83
> 50		7 (23)		9 (9)		15 (14)			16 (12)	
FA, U/L	100 (100-242)		100 (100-200)		73 (25-383)		0,05	100 (100-242)		<0,001*
≤ 120		27 (93)		94 (96)		83 (78)	< 0,001		121 (95)	<0,001
> 120		2 (7)		4 (4)		23 (22)			6 (5)	

Resultados

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
Triglicéridos, mg/dL	154 (52-296)		152 (45—443)		169 (53-495)		0,05*	151 (45-443)		0,012*
≤ 200		15 (83)		52 (74)		54 (64)	0,15		67 (76)	0,1
> 200		3 (17)		18 (26)		31 (36)			21 (24)	
Colesterol, mg/dL	183 (105-338)		185 (94-1.276)		185 (113-310)		0,41*	185 (94-1.276)		0,75*
≤ 200		13 (59)		50 (67)		68 (70)	0,6		63 (65)	0,54
> 200		9 (41)		25 (33)		29 (30)			34 (35)	
Albúmina, g/dL	4 (2.2-4.9)		3.7 (2.3-6.0)		4 (2-6)		0,03*	3,7 (2,2-6)		0,01*
≤ 3.5		9 (36)		33 (39)		30 (27)	0,2		42 (39)	0,11
> 3.5		16 (64)		51 (61)		80 (73)			67 (61)	
LDH, U/L	750 (248-1.200)		400 (400-2.500)		393 (110-4.178)		0,06	750 (248-2.500)		<0,001*
≤ 600		11 (37)		49 (51)		72 (68)	0,003		60 (47)	0,002
> 600		19 (63)		48 (49)		34 (32)			67 (53)	
Fibrinógeno, mg/dL	166 (35-627)		178 (0-720)		210 (20-890)		0,71*	175 (0-720)		0,31*
≤ 170		15 (50)		45 (45)		43 (64)	0,23		60 (46)	0,13
> 170		15 (50)		55 (55)		77 (36)			70 (54)	
Blastos en SP, %	31 (0-96)		28 (0-100)		21(0-100)		0,44	29 (0-100)		0,45*

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
≤ 50		20 (69)		58 (62)		74 (65)	0,79		44 (36)	0,91
> 50		9 (31)		35 (38)		39 (35)			78 (64)	

* P compara variables continuas; FA: Fosfatasa alcalina; ** LPA96/99 Vs LPA2005.

Tabla 30. Determinaciones en MO al diagnóstico de los pacientes mayores elegibles según protocolo.

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
Blastos en MO, %	89 (43-99)		87 (0-100)		80 (12-100)		0,48*	88 (0-100)		0,38*
≤ 70		5 (19)		27 (27)		30 (26)	0,65		32 (25)	0,99
> 70		22 (81)		72 (73)		86 (74)			94 (75)	
Peroxidasa (n=175)										
Positivo		22 (96)		73 (94)		72 (97)	0,55		95 (94)	0,52
Negativo		1 (4)		5 (6)		2 (3)			6 (6)	
S. Morfológico (n =256)										
Típica		22 (73)		86 (82)		102 (84)	0,37		108 (80)	0,46
Variante		8 (27)		19 (18)		19 (16)			27 (20)	
Citogenética										
No disponible		8 (27)		29 (28) [#]		33 (25) [#]	0,1		37 (27)	0,36
Normal		4 (13)		4 (4)		10 (8)			8 (6)	
Otra		0 (0)		4 (4)		6 (5)			4 (3)	
t(15;17)		11 (37)		59 (56)		58 (44)			70 (52)	
t(15;17) más otra		7 (23)		9 (9)		26 (20)			16 (12)	
FLT3-ITD (n =72)										
Positivo		2 (22)		9 (19)		4 (27)	0,8		11 (19)	0,79
Negativo		7 (78)		39 (81)		11 (73)			46 (81)	
PML/RARα (n =209)***										

Característica	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
BCR1/BCR2		17 (59)		54 (57)		48 (56)	0,96		71 (58)	0,89
BCR3		12 (41)		40 (43)		38 (44)			52 (42)	

* P compara variables continuas, # no suma 100 por el redondeo; ** LPA96/99 Vs LPA2005; ***Isoforma PML/RAR α .

Tabla 31. Marcadores de los antígenos de superficie al diagnóstico de los pacientes mayores elegibles según protocolo.

Antígeno de superficie	LPA96	LPA99	LPA2005	P	LPA96/99	P**
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	
CD2 (n =151)						
Positivo	3 (20)	12 (18)	12 (17)	0,95	15 (19)	0,93
Negativo	12 (80)	53 (82)	57 (83)		65 (81)	
CD7 (n =150)						
Positivo	0 (0)	5 (8)	4 (5)	0,44	5 (7)	0,99
Negativo	16 (100)	55 (92)	70 (95)		71 (93)	
CD9 (n =47)						
Positivo	1 (17)	12 (71)	9 (38)	0,03	13 (57)	0,31
Negativo	5 (83)	5 (29)	15 (62)		10 (43)	
CD11b (n =121)						
Positivo	1 (10)	8 (16)	5 (8)	0,44	9 (15)	0,38
Negativo	9 (90)	42 (84)	56 (92)		51 (85)	
CD13 (n =178)						
Positivo	0 (0)	69 (91)	71 (89)	0,26	91 (93)	0,49
Negativo	22 (100)	7 (9)	9 (11)		7 (7)	
CD15 (n =162)						
Positivo	4 (21)	23 (32)	17 (24)	0,41	27 (30)	0,46
Negativo	15 (79)	48 (68)	55 (76)		63 (70)	
CD19 (n =157)						
Positivo	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0,07	0 (0)	0,06
Negativo	14 (100)	66 (100)	72 (94)		80 (100)	
CD33 (n =175)						
Positivo	20 (95)	72 (94)	73 (95)	0,92	92 (94)	0,99
Negativo	1 (1)	5 (6)	4 (5)		6 (6)	
CD34 (n =173)						
Positivo	4 (22)	8 (11)	16 (20)	0,24	12 (13)	0,32
Negativo	14 (78)	66 (89)	65 (80)		80 (87)	
CD56 (n =139)						
Positivo	0 (0)	13 (20)	5 (8)	0,06	13 (17)	0,18
Negativo	10 (100)	53 (80)	58 (92)		63 (83)	
CD117 (n =154)						
Positivo	9 (75)	48 (74)	61 (79)	0,75	57 (74)	0,57
Negativo	3 (25)	17 (26)	16 (21)		20 (26)	

Antígeno de superficie	LPA96	LPA99	LPA2005	P	LPA96/99	P**
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	
HLA-DR (n =174)						
Positivo	0 (0)	6 (8)	3 (4)	0,21	6 (7)	0,61
Negativo	21 (100)	65 (92)	79 (96)		86 (93)	

** LPA96/99 Vs LPA2005.

5.2.3. Respuesta al tratamiento de inducción

Los resultados de los pacientes mayores elegibles según el esquema recibido se detallan en la **Tabla 32**. La tasa global de RC de los 268 pacientes mayores elegibles fue de 81%.

LPA96

Veinticuatro pacientes alcanzaron RC. De los 6 pacientes que fallecieron durante la inducción, 3 lo hicieron debido a hemorragia en el SNC, 2 por infecciones (neumonía y shock séptico, respectivamente) y uno por SD.

LPA99

De los 105 pacientes que fueron elegibles, 81 alcanzó RC y 24 fallecieron durante el primer ciclo de tratamiento: 10 por complicaciones hemorrágicas (5 en el SNC, 4 en pulmones y 1 en ambos), 9 por infecciones (5 por sepsis, 3 por neumonía y 1 por candidiasis), 3 por SD y 2 por eventos tromboticos (en ambos casos, por SCA).

LPA2005

De los 22 pacientes que no alcanzaron RC, 9 fallecieron por causa hemorrágica (7 en el SNC, 1 pulmonar y 1 en el tracto digestivo), 6 por infección (1 por sepsis, 3 por neumonía, 1 por meningitis y 1 por aspergilosis), 3 por SD y 4 debido a eventos tromboticos (2 por TEP, 1 por SCA y 1 por distrés respiratorio agudo en un paciente diagnosticado previamente de CID).

LPA96 vs LPA99 vs LPA2005

Diferenciándolo según el protocolo en el que fue incluido el paciente, la tasa de RC fue superior en los pacientes que recibieron el protocolo LPA2005 (84%), seguido del LPA96 (80%) y LPA99 (77%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($P=0,47$). No se registraron resistencias entre los pacientes mayores elegibles que recibieron tratamiento según los protocolos PETHEMA.

No se identificaron diferencias con respecto a las causas de muerte durante la inducción debidas a hemorragia, infección o SD. Sí se encontraron diferencias en los pacientes que fallecieron debido a eventos trómbóticos o isquémicos ($P=0,007$).

LPA96/99 vs LPA2005

Al considerar en un solo grupo a los pacientes tratados según LPA96 y LPA99, no se apreciaron cambios en lo que se refiere a diferencias entre ambas cohortes, es decir, no se identificaron diferencias con respecto a las causas de muerte durante la inducción debidas a hemorragia, infección o SD pero sí se encontraron diferencias en los pacientes que fallecieron debido a eventos trómbóticos o isquémicos, con una mayor significación estadística ($P=0,005$).

5.2.4. Síndrome de diferenciación durante la inducción

En la **Tabla 32** se muestra la frecuencia de SD de los pacientes mayores elegibles según el protocolo recibido.

LPA96

El SD pudo evaluarse en 28 pacientes mayores incluidos en el protocolo LPA96. Se consideró severo en 6 (21%), y moderado en 4 (14%). En 18 pacientes (64%) no se estableció el diagnóstico de SD.

LPA99

El SD pudo evaluarse en 95 pacientes mayores incluidos en el protocolo LPA99. Se consideró severo en 14 (15%), y moderado en 5 (5%). En 76 pacientes (80%) no se estableció el diagnóstico de SD.

LPA2005

El SD pudo evaluarse en 110 pacientes mayores incluidos en el protocolo LPA2005. Se consideró severo en 16 (15%), y moderado en 15 (14%). En 79 pacientes (72%) no se estableció el diagnóstico de SD.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P=0,23$) entre los 3 grupos de tratamiento ni tampoco al considerar en un solo grupo a los pacientes tratados según LPA96 y LPA99 frente a LPA2005 ($P=0,28$).

Tabla 32. Resultados del tratamiento en pacientes mayores según protocolo.

	Total		LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	
Global	268	100	30	100	105	100	133	100		135	100	
Respuesta												
RC	216	80,6 [#]	24	80	81	77,1	111	83,5	0,47	105	77,8	0,31
Muerte		19,3		20		22,9		16,5			22,2	
Hemorragia	22	8,2	3	10	10	9,5	9	6,7	0,92	13	9,6	0,99
Infección	17	6,3	2	6,7	9	8,6	6	4,5	0,76	11	8,1	0,68
SD	7	2,6	1	3,3	3	2,9	3	2,3	0,96	4	3	0,99
Trombosis	6	2,2	0	0	2	1,9	4	3	0,007	2	1,5	0,005
SD (n=233)												
Severo	36	15	6	21	14	15	16	15	0,23	20	16	0,28
Moderado	24	10	4	14	5	5	15	14		9	7	
Ausente	173	74	18	64	76	80	79	72		94	76	

SD: síndrome de diferenciación; *valor de *P* al comparar los grupos LPA96/99 versus LPA2005, # no suma 100 por el redondeo.

5.2.5. Resultados post-remisión según protocolo

En la **Figura 33** se muestra el diagrama de flujo que describe la adhesión al tratamiento de los pacientes mayores según el protocolo recibido.

5.2.5.1 Toxicidad, causas de muerte y cumplimiento terapéutico

LPA96

De los 30 pacientes que recibieron el tratamiento de inducción, 24 alcanzaron RC. De estos 24, 1 paciente falleció antes de iniciar el primer ciclo de consolidación (debido a complicaciones derivadas de un vólvulo intestinal) y no se disponía de datos de otro paciente a partir de la respuesta a la inducción.

- Primera consolidación: se administró en 22 pacientes (96%). Ningún paciente abandonó el tratamiento ni falleció durante su administración ni en la recuperación posterior.
- Segunda consolidación: se administró en 22 pacientes (96%). Ningún paciente abandonó el tratamiento ni falleció durante su administración ni en la recuperación posterior.
- Tercera consolidación: se administró en 22 pacientes (96%). Ningún paciente abandonó el tratamiento ni falleció durante su administración ni en la recuperación posterior.
- Mantenimiento: fue iniciada por 22 pacientes (96%). Un paciente falleció durante su curso, sin conocerse la causa, y otro recayó.

Posteriormente, de los 20 pacientes que finalizaron el tratamiento, 1 falleció años después por comorbilidades no asociadas a la LPA ni a su tratamiento y otro presentó una recaída.

LPA99

De los 105 pacientes elegibles, 81 alcanzaron RC y ningún paciente abandonó el tratamiento tras la inducción.

- Primera consolidación: 81 pacientes (100%) recibieron el primer ciclo de consolidación. De estos, 1 falleció por disfunción del ventrículo izquierdo y

shock cardiogénico y 2 abandonaron el tratamiento por complicaciones (uno por empeoramiento de una miopatía secundaria a tetraparesia aguda diagnosticada durante la inducción y otro por complicaciones cardiorrespiratorias durante los dos ciclos anteriores. Ambos inician mantenimiento pero el primero lo abandona por las complicaciones cardiorrespiratorias.

- Segunda consolidación: se administró en 78 pacientes (96%). Durante su evolución, 2 pacientes fallecieron (1 por hemorragia en el contexto de una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* y 1 por aspergilosis, ambas complicaciones ocurrieron en el SNC). Tres pacientes abandonaron el protocolo: uno por toxicidad neurológica en los ciclos anteriores, uno por empeoramiento de su estado general y otro por decisión médica. De ellos, 2 recibieron directamente el tratamiento de mantenimiento.
- Tercera consolidación: la iniciaron 73 pacientes (90%). Antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento, un paciente falleció por insuficiencia respiratoria de origen infeccioso no aclarado.
- Mantenimiento: fue recibida por 72 pacientes (89%). Durante su administración, 2 pacientes fallecieron por neumonía y 5 presentaron una recaída.

Finalmente, 65 pacientes completaron el tratamiento de mantenimiento. De ellos, 2 fallecieron años después por causa no relacionadas con la LPA (uno por complicaciones quirúrgicas y otro por TCE) y 4 pacientes recayeron.

LPA2005

De los 133 pacientes elegibles, 111 alcanzaron RC y 3 abandonaron el esquema de tratamiento y pasaron directamente al ciclo de mantenimiento (uno por mal estado general, probablemente relacionado con edad, otro porque se consideró no candidato a recibir más quimioterapia intensiva al presentar varias comorbilidades concomitantes basales y otro por infección cutánea importante durante la inducción). No se encontraron datos disponibles en 18 pacientes a partir de este primer ciclo de tratamiento.

- Primera consolidación: 90 pacientes (97%) recibieron el primer ciclo de consolidación. De estos, 1 se retiró por toxicidad hematológica y hepatopatía crónica previa y en otro no se reportaron más datos.
- Segunda consolidación: se administró en 88 pacientes (96%). Tras finalizarla, 2 pacientes abandonaron el protocolo y recibieron el tratamiento de mantenimiento (uno por desarrollar síndrome de distrés respiratorio y síndrome confusional agudo y otro por mala tolerancia, en ambos casos durante este último curso). Los datos de 4 pacientes no estaban disponibles para el siguiente ciclo.
- Tercera consolidación: la iniciaron 82 pacientes (93%). Tras la recuperación hematopoyética, un paciente falleció debido a meningitis y hemorragia subaracnoidea e intraventricular.
- Mantenimiento: fue recibida por 81 pacientes (92%). En su transcurso, 1 paciente previamente diagnosticado de EPOC falleció por neumonía y 2 recayeron.

Finalmente, 78 pacientes completaron el tratamiento de mantenimiento. De ellos, 2 recayeron y ninguno falleció hasta el momento en el que se cerró la base de datos.

5.2.6. Toxicidad hematológica

LPA96 vs LPA99 vs LPA2005

Los datos referentes a la toxicidad hematológica en los pacientes mayores según protocolo se detallan en la **Tabla 33**.

Inducción:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes protocolos.

Consolidación 1:

La mediana de recuperación de los valores de neutrófilos en los pacientes que recibieron el esquema de tratamiento según PETHEMA LPA2005 fue 18 días (0-43) versus 0 (0-28) y 16 (0-46) en los protocolos LPA96 y LPA99, respectivamente ($P=0,02$). Con respecto a la cifra de plaquetas, la mediana de recuperación fue de 16 días (0-45) versus 0 (0-23) en LPA96 y 0 (0-43) en LPA99 ($P<0,001$). La neutropenia > 15 días y trombocitopenia > 15 días fue más frecuente en el grupo de LPA2005 que en los anteriores protocolos ($P=0,02$ y $P<0,001$, respectivamente).

Consolidación 2:

En LPA2005, la mediana de recuperación de neutrófilos fue 17 días (0-38) frente a 22 (0-42) en LPA96 y 20 (0-45) en LPA99 ($P=0,001$) y la mediana de recuperación de plaquetas fue de 0 (0-72), 21 (0-68) y 21 días (0-63) en LPA2005, LPA96 y LPA99, respectivamente ($P<0,001$). Hubieron menos pacientes con neutropenia > 15 días y trombocitopenia > 15 días en LPA2005 que en LPA96 y LPA99 ($P=0,003$ y $P<0,001$).

Consolidación 3:

El número de pacientes con neutropenia > 15 días y trombocitopenia > 15 días fue superior en LPA2005 comparado con los pacientes tratados según LPA96 y LPA99 ($P=0,04$ y $P=0,03$), respectivamente.

LPA96/99 Vs LPA2005

Los datos referentes a la toxicidad hematológica al comparar los pacientes que fueron tratados según los protocolos anteriores (LPA 96 y LPA99) frente a los que fueron tratados según el esquema del protocolo LPA2005, se detallan en la **Tabla 33**.

Inducción:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Consolidación 1:

La mediana de recuperación de los valores de neutrófilos en los pacientes que recibieron el esquema de tratamiento según PETHEMA LPA2005 fue 18 días (0-43) versus 12 (0-46) en los protocolos LPA96/99, respectivamente ($P=0,03$). Con respecto a la cifra de plaquetas, la mediana de recuperación fue de 16 días (0-45) versus 0 (0-43) en LPA96/99 ($P=0,002$). La neutropenia > 15 días y trombocitopenia > 15 días fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados de acuerdo al esquema LPA2005 que en los anteriores ($P=0,04$ y $P=0,004$, respectivamente).

Consolidación 2:

En LPA2005, la mediana de recuperación de neutrófilos fue 17 días (0-38) frente a 22 (0-45) en LPA96/99 ($P<0,001$) y la mediana de recuperación de plaquetas fue de 0 (0-72) frente a 21 (0-68), respectivamente ($P<0,001$). Hubieron menos pacientes con neutropenia > 15 días y trombocitopenia > 15 días en LPA2005 que en LPA96/99 ($P=0,002$ y $P<0,001$).

Consolidación 3:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

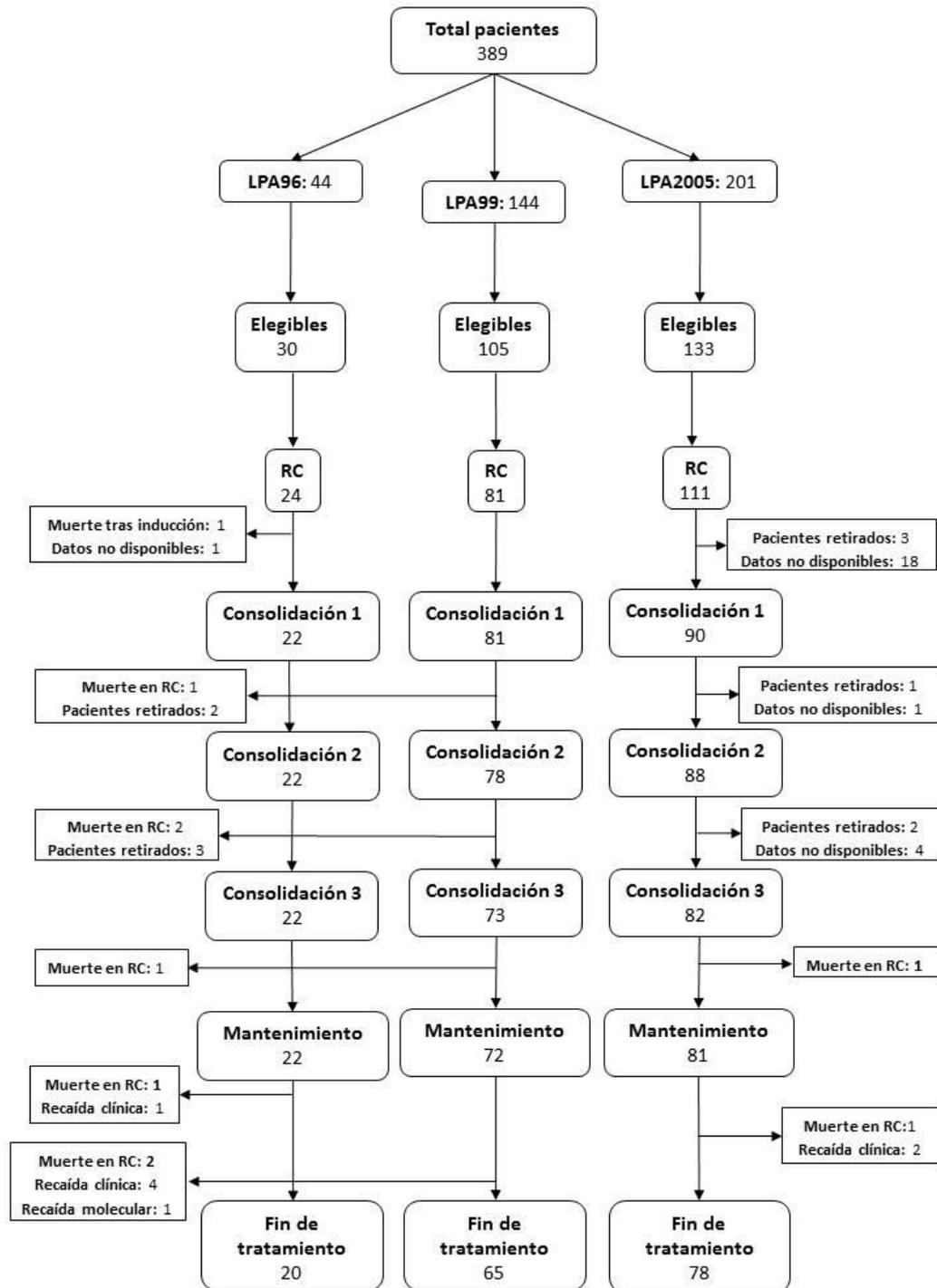


Figura 33. Diagrama de flujo que describe el cumplimiento terapéutico y los resultados post-remisión de los pacientes mayores según el protocolo.

Tabla 33. Toxicidad hematológica en los pacientes mayores que alcanzaron RC tras la inducción según protocolo.

Ciclo de tratamiento	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	mediana (extremos)	n (%)	mediana (extremos)	n (%)		mediana (extremos)	n (%)	
Inducción										
Neutropenia grado 4	21 (12-33)		21 (5-43)		23 (0-43)		0,36*	21 (5-43)		0,07*
≤15 días		2 (8)		17 (22)		21 (22)	0,3		19 (19)	0,78
>15 días		22 (92)		59 (78)		76 (78)			81 (81)	
Trombocitopenia grado 3	19 (14-27)		19 (4-33)		19 (0-53)		0,55*	19 (4-33)		0,41*
≤15 días		2 (8)		7 (9)		18 (19)	0,15		9 (9)	0,08
>15 días		22 (92)		68 (91)		78 (81)			90 (91)	
Consolidación 1										
Neutropenia grado 4	0 (0-28)		16 (0-46)		18 (0-43)		0,02*	12 (0-46)		0,03*
≤15 días		16 (70)		37 (49)		34 (38)	0,02		53 (54)	0,04
>15 días		7 (30)		38 (51)		55 (62)			45 (46)	
Trombocitopenia grado 3	0 (0-23)		0 (0-43)		16 (0-45)		<0,001*	0 (0-43)		0,002*
≤15 días		22 (96)		46 (62)		43 (48)	<0,001		68 (70)	0,004
>15 días		1 (4)		28 (38)		46 (52)			29 (30)	
Consolidación 2										
Neutropenia grado 4	22 (0-42)		20 (0-45)		17 (0-38)		0,001*	22 (0-45)		<0,001*

Ciclo de tratamiento	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	mediana (extremos)	n (%)	mediana (extremos)	n (%)		mediana (extremos)	n (%)	
≤15 días		6 (25)		13 (18)		36 (42)	0,003		19 (19)	0,002
>15 días		18 (75)		61 (83)		50 (58)			79 (81)	
Trombocitopenia grado 3	21 (0-68)		21 (0-63)		0 (0-72)		<0,001*	21 (0-68)		<0,001*
≤15 días		7 (30)		20 (28)		60 (69)	<0,001		27 (28)	<0,001
>15 días		16 (70)		52 (72)		27 (31)			68 (72)	
Consolidación 3										
Neutropenia grado 4	0 (0-70)		5 (0-55)		16 (0-52)		0,20*	0 (0-70)		0,18*
≤15 días		17 (77)		38 (58)		38 (48)	0,04		55 (63)	0,07
>15 días		5 (23)		27 (42)		41 (52)			32 (37)	
Trombocitopenia grado 3	0 (0-60)		0 (0-62)		0 (0-72)		0,17*	0 (0-62)		0,29*
≤15 días		18 (86)		41 (63)		43 (54)	0,03		59 (31)	0,07
>15 días		3 (14)		24 (37)		37 (46)			27 (69)	

* P compara variables continuas; **LPA96/99 versus LPA2005.

5.2.7. Hospitalización

LPA96 vs LPA99 vs LPA2005

La **Tabla 34** muestra los datos referentes a la hospitalización en los pacientes mayores según el protocolo recibido. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la segunda consolidación. Así, los pacientes que recibieron el esquema de tratamiento según LPA2005 tuvieron una mediana de hospitalización de 2 días (0-36) frente a 10 (0-25) en LPA96 y 7 (0-36) en LPA99 ($P=0,04$). Del mismo modo, hubieron menos pacientes con una hospitalización más prolongada (> 10 días) en LPA2005 (26%) versus LPA96 (50%) y LPA99 (42%) ($P=0,03$).

LPA96/99 versus LPA2005

Los datos referentes a la hospitalización al comparar los pacientes que fueron tratados según los protocolos anteriores (LPA 96 y LPA99) frente a los que fueron tratados según el esquema del protocolo LPA2005, se detallan en la **Tabla 34**.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la segunda y tercera consolidación. Durante la consolidación 2, los pacientes que recibieron el esquema de tratamiento establecido en LPA2005 tuvieron una mediana de hospitalización de 7 días (0-36) frente a 9 (0-36) en LPA96/99 ($P=0,02$) y tuvieron menos frecuentemente una hospitalización prolongada (>10 días): 26% versus 44%, respectivamente ($P=0,02$). Durante la consolidación 3, los pacientes del grupo de LPA2005 presentaron más días de hospitalización ($P=0,04$).

Tabla 34. Duración de la hospitalización durante los ciclos de tratamiento en los pacientes mayores según protocolo.

Ciclo de tratamiento	LPA96		LPA99		LPA2005		P	LPA96/99		P**
	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)	Mediana (extremos)	n (%)		Mediana (extremos)	n (%)	
Inducción										
Hospitalización	34 (6-53)		34 (3-65)		34 (1-87)		0,45*	34 (3-65)		0,56*
≤10 días		2 (7)		8 (8)		3 (5)	0,86		10 (7)	0,84
>10 días		28 (93)		97 (92)		53 (95)			125 (93)	
Consolidación 1										
Hospitalización	0 (0-26)		5 (0-35)		6 (0-38)		0,16*	5 (0-35)		0,45*
≤10 días		18 (95)		49 (68)		58 (67)	0,05		67 (74)	0,46
>10 días		1 (5)		23 (32)		28 (33)			24 (26)	
Consolidación 2										
Hospitalización	10 (0-25)		7 (0-36)		2 (0-36)		0,04*	9 (0-36)		0,02*
≤10 días		11 (50)		42 (58)		61 (74)	0,03		53 (56)	0,02
>10 días		11 (50)		30 (42)		21 (26)			41 (44)	
Consolidación 3[#]										
Hospitalización	0 (0-8)		0 (0-34)		0 (0-39)		0,07*	0 (0-34)		0,04*
≤10 días		20 (100)		55 (87)		69 (84)	0,16			0,34
>10 días		0 (0)		8 (13)		13 (16)				

* P compara variables continuas; **LPA96/99 versus LPA2005; # La media de hospitalización fue de 2,7 en LPA96/99 y 5,2 días en LPA2005.

5.2.8. Mortalidad sin recaída

La edad mediana de los 13 pacientes que fallecieron en RC fue de 72 años (extremos, 62-81). De ellos, 10 lo hicieron durante el tratamiento (8 fueron tratados según los protocolos LPA96 y LPA99 y 2 según LPA2005).

La mediana de tiempo desde el momento de la RC hasta la muerte fue de 7 meses (extremos, 0-96). En los pacientes tratados según LPA96/99 la mediana fue 8 meses (extremos, 0-96). Dos pacientes tratados según el esquema de LPA2005 fallecieron a los 5 y 6 meses de obtener la RC.

La MSR en los pacientes mayores a los 2, 5 y 10 años fue de 6% (IC 95%, 3-10), 13% (IC 95%, 9-19) y 23% (IC 95%, 16-32) (**Figura 34**).

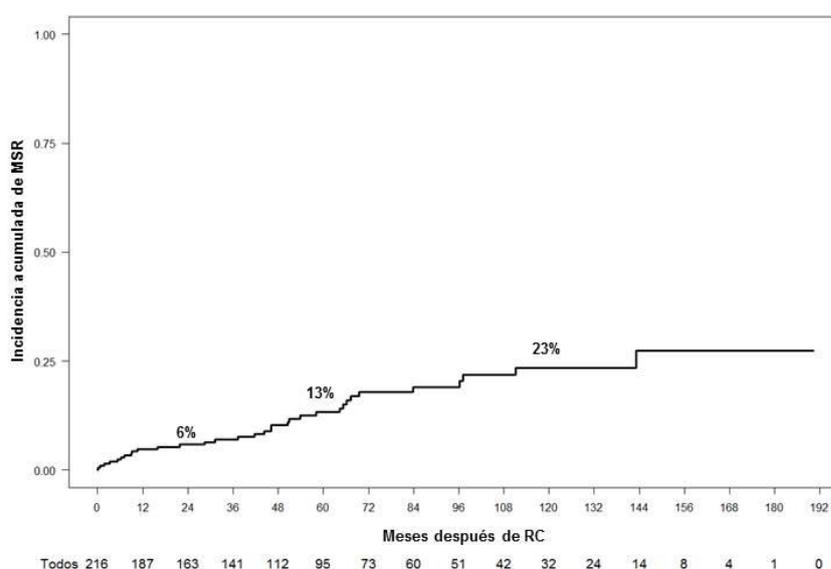


Figura 34. Mortalidad sin recaída en la serie global de los pacientes mayores.

En la **Tabla 35** se muestra el análisis univariante y multivariante de la MSR. Entre las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, mostró un valor pronóstico independiente el siguiente:

- Protocolo ($P=0,02$): los pacientes que fueron tratados según el protocolo LPA2005, presentaron un mejor pronóstico que los tratados según los esquemas de LPA96 y LPA99 con respecto a la mortalidad no relacionada con la recaída. La MSR a los 2 y 5 años fue de 9% y 18% en el grupo de

los protocolos LPA96/99 frente a 3% y 5% en el protocolo LPA2005. A los 10 años, la MSR fue de 28% en el grupo LPA96/99.

Tabla 35. Análisis univariante y multivariante de MSR en los pacientes mayores.

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>70 años	20 vs 10	0,04		
Protocolo	96/99	18 vs 5	0,02	10,8 (1,4-82,6)	0,02

La **Figura 35** muestra mortalidad sin recaída de los pacientes mayores tratados según el protocolo LPA2005 frente a los tratados según los esquemas de LPA96 y LPA99, que se mantuvo como factor pronóstico desfavorable tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

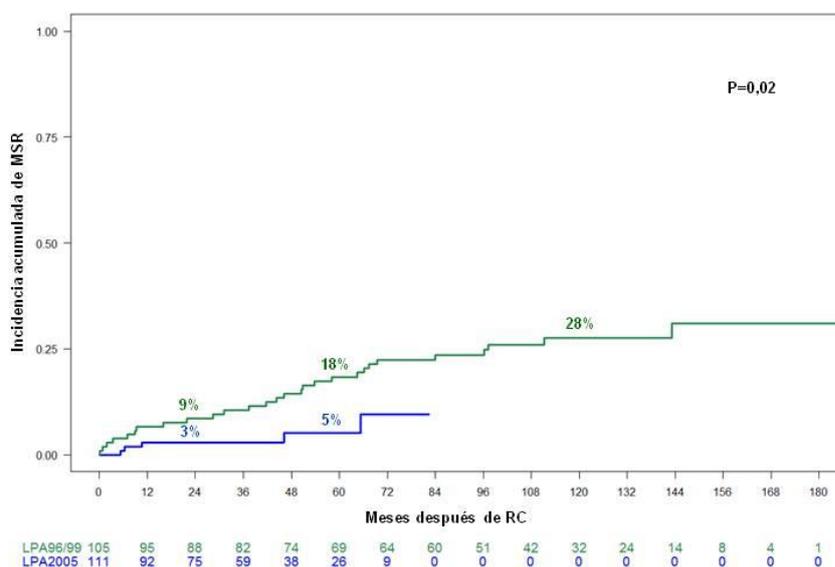


Figura 35. Mortalidad sin recaída en los pacientes mayores según el protocolo recibido.

No se identificaron otras variables con significación estadística en el análisis multivariante. Sin embargo, otras variables de interés con significación estadística en

el análisis univariante ($P < 0,05$) que no confirmaron su valor pronóstico independiente en el análisis multivariante fueron:

- Edad ($P=0,04$): los pacientes mayores de 70 años tuvieron una mayor que los pacientes con edad entre 60 y 70 años. La MSR a los 2, 5 y 10 años fue de 11%, 20% y 34% frente a 3%, 10% y 18%, respectivamente (**Figura 36**).

La **Figura 36** muestra mortalidad sin recaída de los pacientes mayores según la edad.

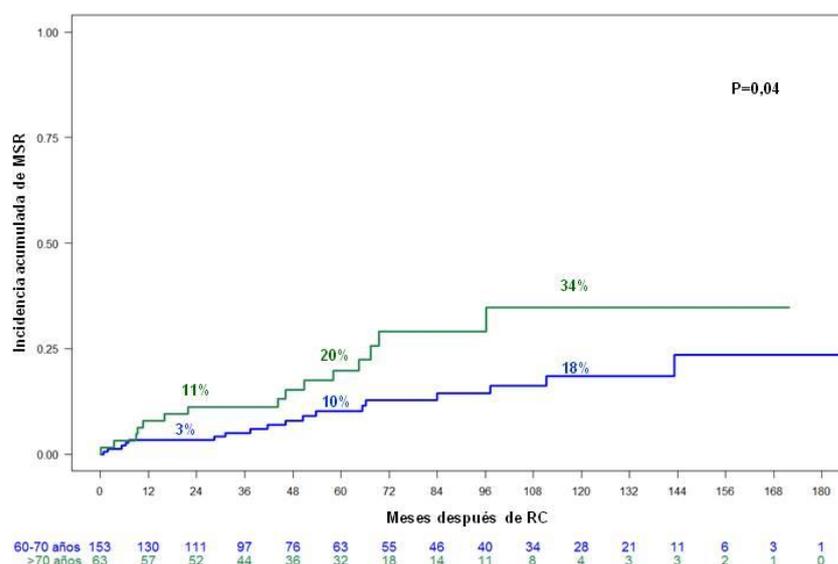


Figura 36. Mortalidad sin recaída en los pacientes mayores según la edad.

5.2.9. Recaída

En el grupo de pacientes tratados según el esquema LPA96, 1 paciente presentó una recaída clínica en MO durante el mantenimiento y otro molecular tras finalizarlo. Entre los pacientes tratados en el grupo de LPA99, 2 presentaron recaída molecular (en uno de los casos ocurrió durante el mantenimiento y en otro después) y 8 recaída clínica (2 en SNC y 6 en MO). De estas 8 recaídas, 4 ocurrieron durante el tratamiento de mantenimiento y 4 tras completar todo el esquema terapéutico. De los 6 pacientes incluidos en el protocolo LPA2005 que recayeron, 4 lo hicieron durante el mantenimiento y 2 antes de completarlo (1 en SNC y 5 en MO). En la **Tabla 36** se detallan las características de las recaídas de los 18 pacientes mayores que iniciaron tratamiento según los diferentes protocolos.

De los 15 pacientes con recaída clínica, 1 se trató según LPA96, 8 según LPA99 y 6 según LPA2005. La mediana de tiempo desde el momento de la RC hasta la recaída clínica en el grupo LPA96/99 fue de 26 meses (extremos, 12-44) versus 19 meses (extremos, 4-36) en los pacientes LPA2005. De los 3 pacientes que presentaron recaída molecular, 2 fueron tratados según el esquema de LPA99 (tiempo desde la RC hasta la recaída de 10 y 16 meses) y 1 según LPA96 (tiempo desde la RC hasta la recaída de 11 meses). Ningún paciente tratado según el protocolo PETHEMA LPA2005 tuvo registrada una recaída molecular.

Tabla 36. Características de las recaídas en los pacientes mayores.

Paciente		Características de la recaída			
Número	Cumplimiento terapéutico	Protocolo	Tipo	Lugar	Momento
1	Sí	96	Molecular	MO	Fin
2	Sí	96	Clínica	MO	Mantenimiento
3	Sí	99	Clínica	SNC	Mantenimiento
4	Sí	99	Clínica	SNC	Mantenimiento
5	Sí	99	Clínica	MO	Mantenimiento
6	Sí	99	Clínica	MO	Fin
7	Sí	99	Clínica	MO	Fin
8	Sí	99	Clínica	MO	Mantenimiento
9	No*	99	Clínica	MO	Fin
10	Sí	99	Clínica	MO	Fin
11	Sí	99	Molecular	MO	Mantenimiento
12	Sí	99	Molecular	MO	Fin
13	Sí	2005	Clínica	SNC [#]	Mantenimiento
14	Sí	2005	Clínica	MO [#]	Fin
15	Sí	2005	Clínica	MO	Fin
16	No*	2005	Clínica	MO	Fin
17	No*	2005	Clínica	MO [#]	Fin
18	Sí	2005	Clínica	MO	Mantenimiento

* El paciente 9 recibió inducción, consolidación 1 y mantenimiento; el paciente 16 recibió inducción y mantenimiento; el paciente 17 recibió inducción, consolidación 1, 2 y mantenimiento; # la recaída molecular fue documentada, al menos, un mes antes de la recaída clínica.

La CIR en los pacientes mayores a los 2, 5 y 10 años fue de 5% (IC 95%, 3-9), 10% (IC 95%, 6-15) y 10% (IC 95%, 6-15) (**Figura 37**).

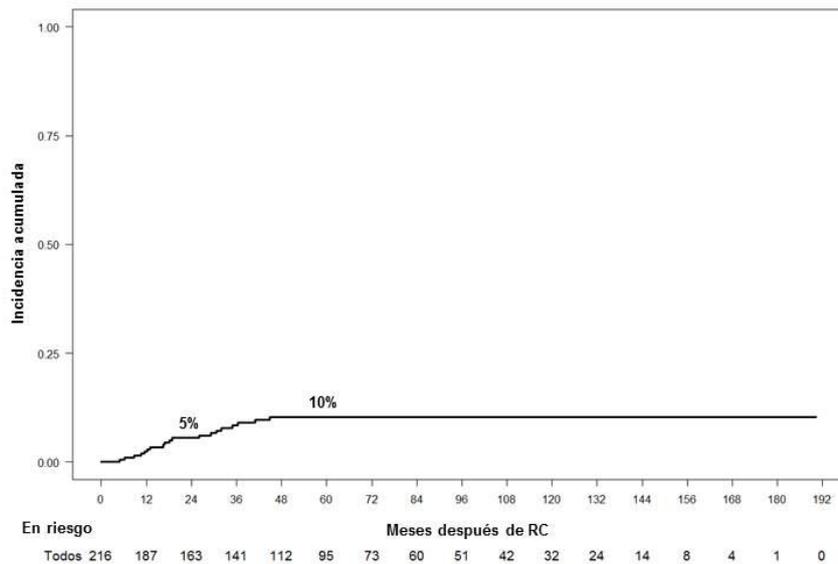


Figura 37. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores.

En la **Tabla 37** se muestra el análisis univariante y multivariante de la CIR. Entre las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la positividad para CD34 mostró un pronóstico independiente:

- Positividad CD34 ($P=0,04$): los pacientes que mostraron positividad para CD34 presentaron más recaídas que aquellos que fueron negativos. La CIR a los 2 y 5 años fue de 14% y 22% en el grupo de pacientes con CD34 positivo versus 3% y 8% en los pacientes CD34 negativos. La CIR a los 10 años fue la misma que a los 5 años en ambos grupos (**Figura 38**).

Tabla 37. Análisis univariante y multivariante de CIR en los pacientes mayores

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Riesgo	Alto	20 vs 11 vs 5	0,07		
CD34	Positivo	22 vs 8	0,08	3,5 (1,04-11,6)	0,04
Leucocitos	>10 x 10 ⁹ /L	20 vs 9	0,04		

La **Figura 38**, muestra la CIR según la positividad para CD34 que persistió como factor pronóstico desfavorable tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

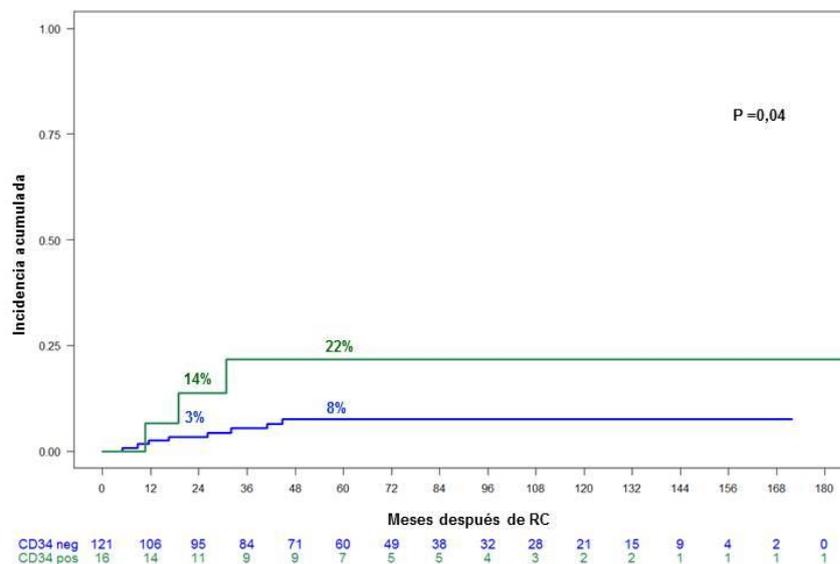


Figura 38. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores según la positividad para CD34.

Otras variables que mostraron una significación < 0,1 en el análisis univariante fueron las siguientes:

- Leucocitos ($P=0,04$): la CIR a los 2 y 5 años fue de 3% y 9% en el grupo de pacientes con una cifra de leucocitos $<10 \times 10^9/L$ versus 17% y 20% en los pacientes con una cifra de leucocitos superior a 10. La CIR a los 10 años fue la misma que a los 5 años en los dos grupos (**Figura 39**).
- Grupo de riesgo de recaída ($P=0,07$): la CIR a los 2 y 5 años fue de 16% y 20% en el grupo de alto riesgo frente a 5% y 11% en el grupo de riesgo intermedio y 1% y 5% en el grupo de bajo riesgo, respectivamente. La CIR a los 10 años fue la misma que a los 5 años en los 3 grupos (**Figura 40**).

La **Figura 39** y la **Figura 40** muestran la CIR según la cifra de leucocitos y el grupo de riesgo de recaída:

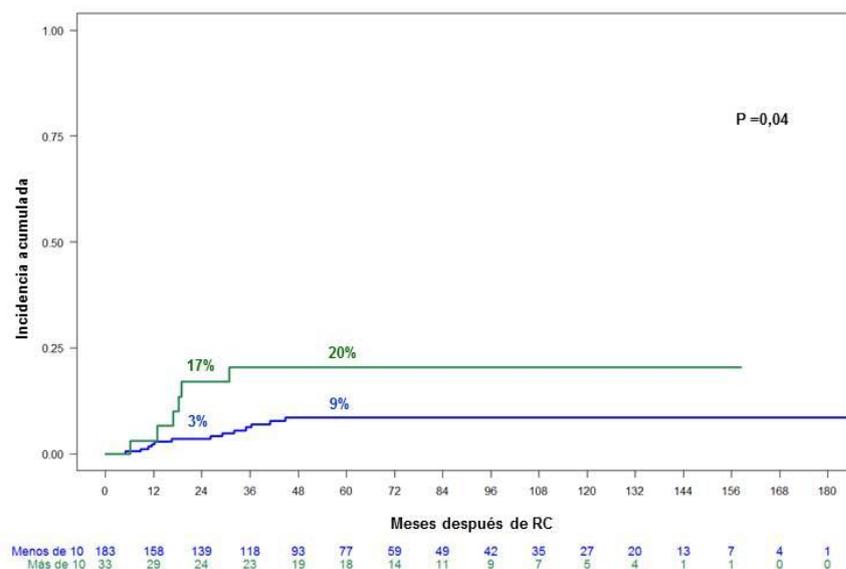


Figura 39. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores según la cifra de leucocitos.

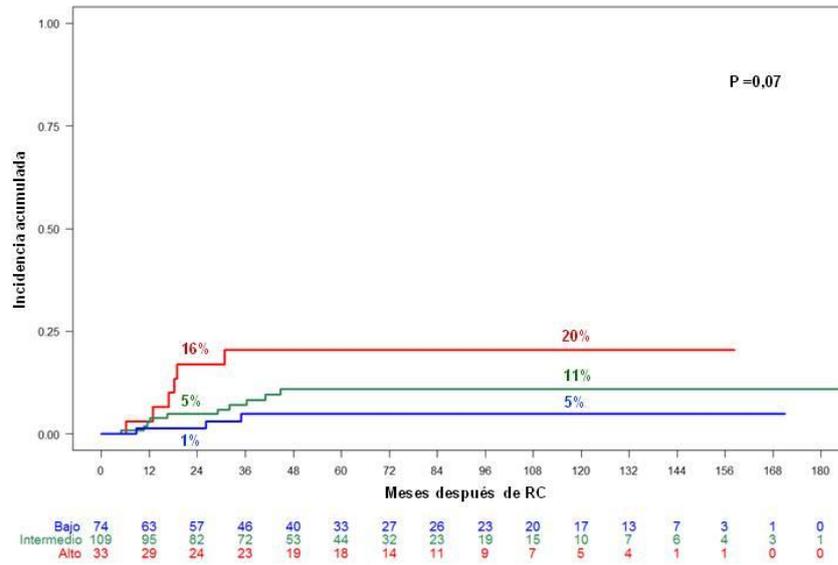


Figura 40. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores según el riesgo.

Con respecto a la CIR, las variables que mostraron un pronóstico independiente en la serie global (jóvenes y mayores) pero no fueron significativas en el grupo de pacientes mayores en el análisis univariante fueron las siguientes:

- Positividad CD56 ($P=0,29$): la CIR a los 2 y 5 años fue de 9% y 19% en el grupo de pacientes con CD56 positivo versus 3% y 10% en los pacientes CD56 negativos. La CIR a los 10 años fue la misma que a los 5 años en ambos grupos (**Figura 41**).

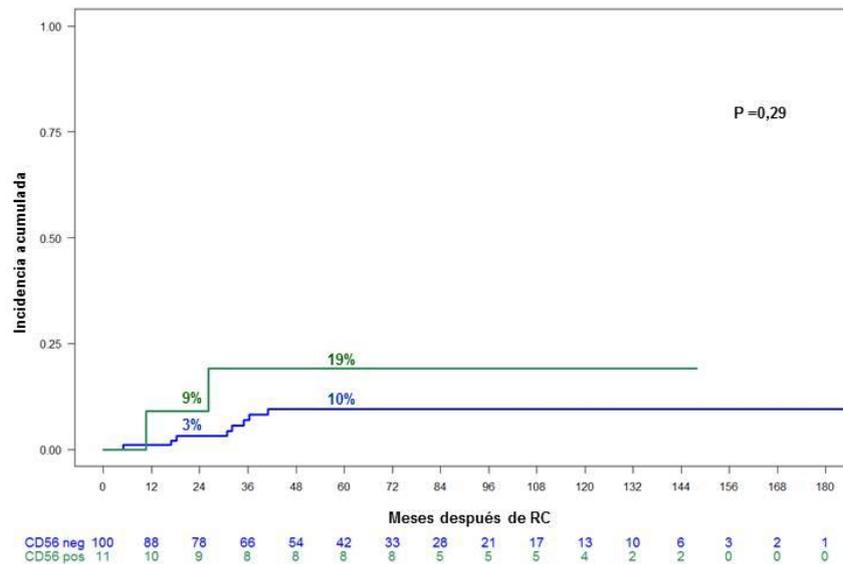


Figura 41. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores según la positividad para CD56.

Otras variables de interés fueron:

- Sexo ($P=0,3$): la CIR a los 2 y 5 años fue de 3% y 4% en el grupo de pacientes con varones versus 4% y 8% en las pacientes mujeres. La CIR a los 10 años fue la misma que a los 5 años en ambos grupos (**Figura 42**).
- Protocolo ($P=0,25$): la CIR a los 2 y 5 años fue de 8% y 12% en el grupo de LPA96/99 trials versus 3% y 7% en el de LPA2005 y la CIR a los 10 años en los protocolos LPA96/99 fue de 12%. La CIR a los 10 años en el protocolo LPA2005 aún no ha sido alcanzada (**Figura 43**).

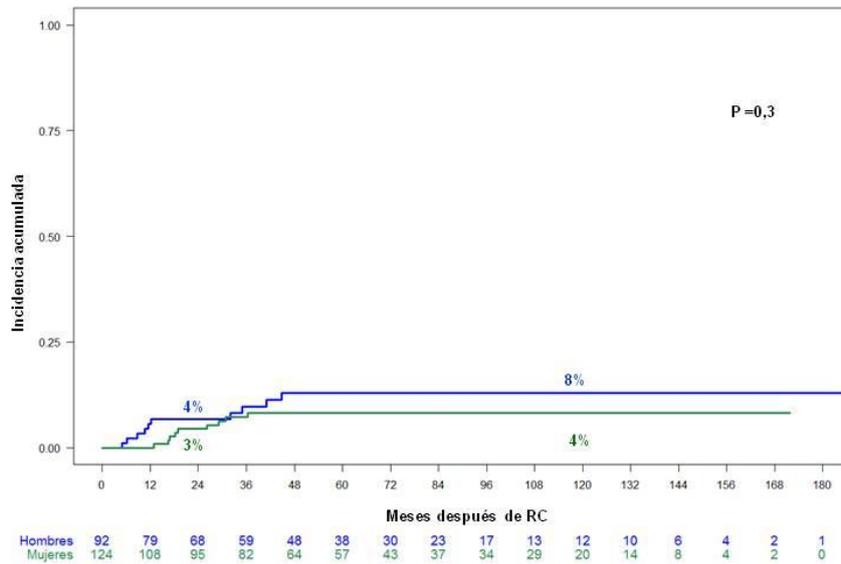


Figura 42. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores según el sexo.

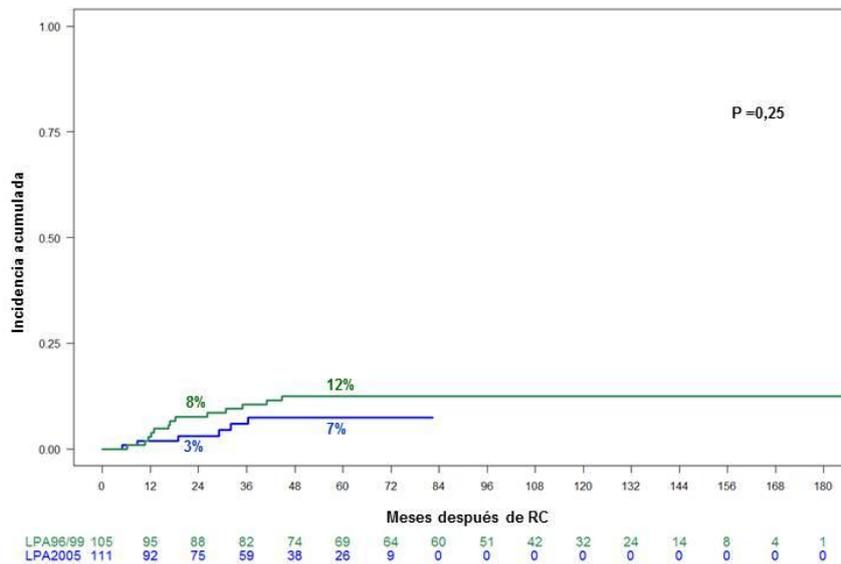


Figura 43. Incidencia acumulada de recaída en los pacientes mayores según el protocolo recibido.

5.2.10. Supervivencia global

Ciento sesenta y ocho pacientes continuaban vivos con una mediana de tiempo de seguimiento de 62 meses (extremos, 2-191). La mediana de supervivencia se

alcanzó a los 148 meses. Para los pacientes tratados según los esquemas de los protocolos de LPA96 y LPA99, 67 permanecían vivos con una mediana de seguimiento de 119 meses (extremos, 23-191) frente a los 101 pacientes tratados según LPA2005, con una mediana de 42 meses (extremos, 2-83). La mediana de supervivencia en el grupo de pacientes LPA96/99 se alcanzó a los 98 meses y en el grupo de pacientes tratados según el esquema LPA2005 no se había alcanzado.

La probabilidad de SG en los pacientes mayores a los 2, 5 y 10 años fue de 74% (IC 95%, 68-79), 66% (IC 95%, 60-72) y 55% (IC 95%, 48-63) (**Figura 44**).

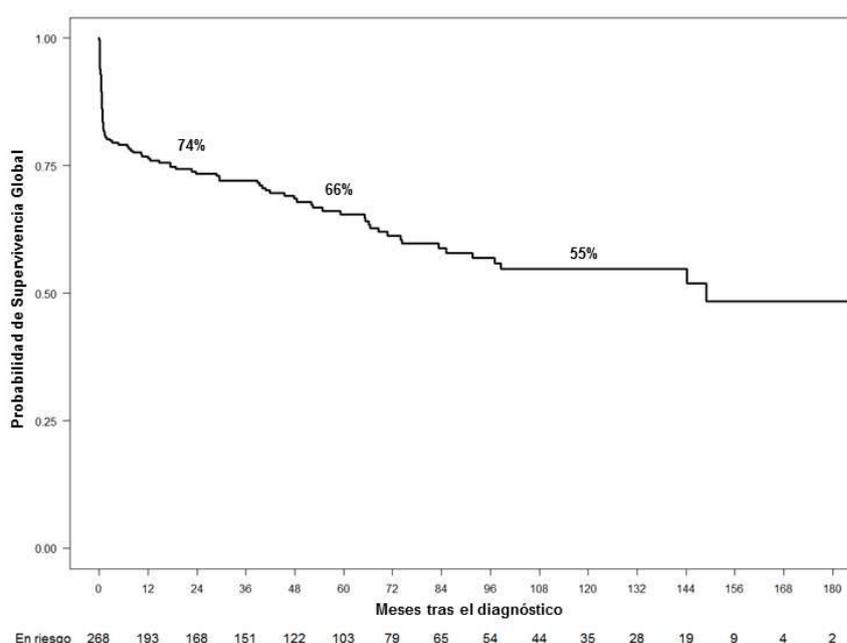


Figura 44. Supervivencia global de los pacientes mayores.

En la **Tabla 38** se muestra el análisis univariante y multivariante de la SG. Entre las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, mostraron un valor pronóstico independiente las siguientes:

- Edad ($P=0,04$): los pacientes con una edad superior a 70 años tuvieron una menor SG a los 2, 5 y 10 años frente a los pacientes con edad comprendida entre 60 y 70 años (64%, 55% y 44% versus 78%, 71% y 60%, respectivamente).

- Grupo de riesgo ($P<0,001$): los pacientes que fueron clasificados en el grupo de alto riesgo de recaída presentaron una SG inferior a los que se clasificaron como riesgo intermedio y estos, a su vez, inferior a los que se consideraron de bajo riesgo (a los 2, 5 y 10 años: 56%, 50% y 45% versus 73%, 66% y 53% versus 87%, 76% y 64%, respectivamente).
- Protocolo ($P=0,02$): los pacientes que fueron tratados según los esquemas PETHEMA LPA96 y LPA99 tuvieron una menor SG a los 2 y 5 años en comparación con los que recibieron el tratamiento indicado en el de LPA2005 (69% y 60% vs 78% y 74%, respectivamente). A los 10 años, los pacientes tratados según los esquemas LPA96 y LPA99 tuvieron una SG de 50%.
- CD34 ($P=0,02$): los pacientes que se consideraron positivos para CD34 tuvieron una menor SG a los 2, 5 y 10 años que los pacientes negativos, siendo para los primeros 53%, 48% y 36 frente a 76%, 71% y 62% en el segundo grupo, respectivamente.
- Creatinina ($P<0,001$): los pacientes con una cifra de creatinina $>1,3$ mg/dL tuvieron una menor SG a los 2, 5 y 10 años que los pacientes con una creatina en un extremos normal (39%, 39% y 33% frente a 76%, 67%, 57%, respectivamente).

Tabla 38. Análisis univariante y multivariante de la SG en los pacientes mayores.

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IC (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>70 años	55 vs 71	0,02	1,5 (1,02-2,3)	0,04
Leucocitos	Más de 50 >10-50 > menos de 10 x 10 ⁹ /L	50 vs 49 vs 70	0,004		
ECOG	2-3	60 vs 67	0,06		
Riesgo	Alto	50 vs 66 vs 76	<0,001	1,7 (1,3-2,3)	<0,001
Protocolo	96/99 > 2005	60 vs 74	0,03	1,7 (1,1-2,6)	0,02
FLT3-ITD	Positivo	40 vs 67	0,007		
CD34	Positivo	47 vs 71	0,006	2 (1,1-3,7)	0,02
Creatinina	>1,3 mg/dL	39 vs 67	<0,001	3,6 (2,0-6,7)	<0,001

La **Figura 45**, la **Figura 46**, la **Figura 47**, la **Figura 48** y la **Figura 49** muestran la SG según la edad, el grupo de riesgo de recaída, el protocolo recibido, la positividad para CD34 y el valor de creatinina, que persistieron como factor pronóstico desfavorable tras el modelo de regresión de riesgos competitivos:

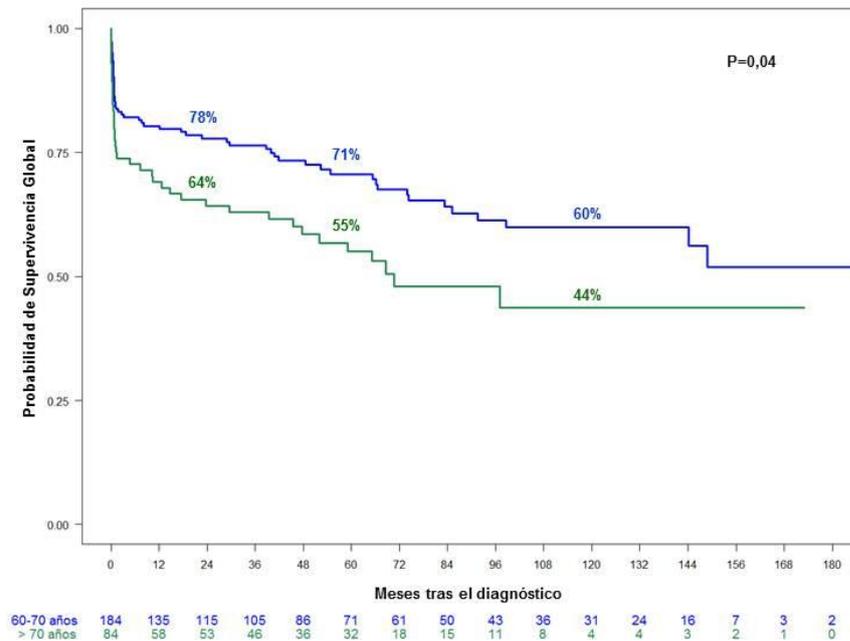


Figura 45. Supervivencia global de los pacientes mayores según la edad.

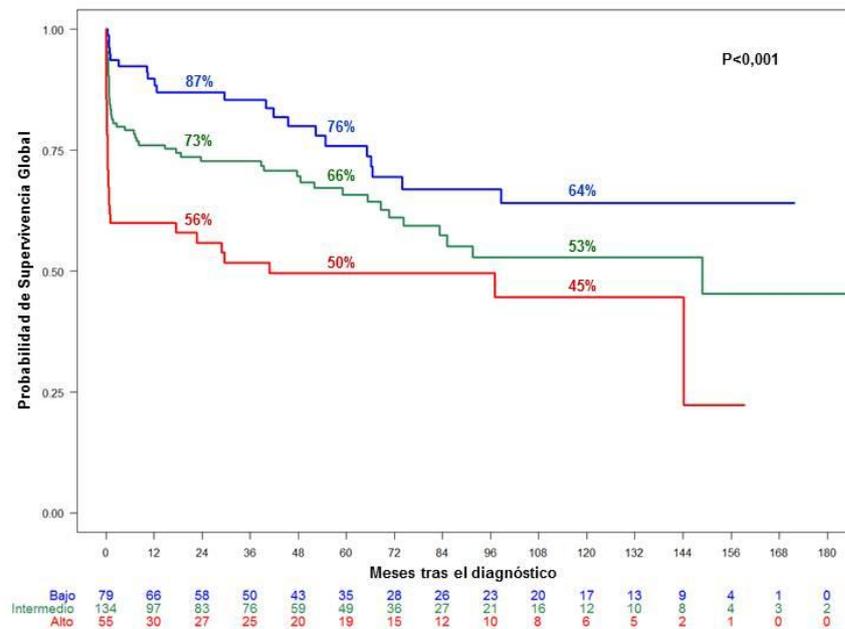


Figura 46. Supervivencia global de los pacientes mayores según el grupo de riesgo de recaída.

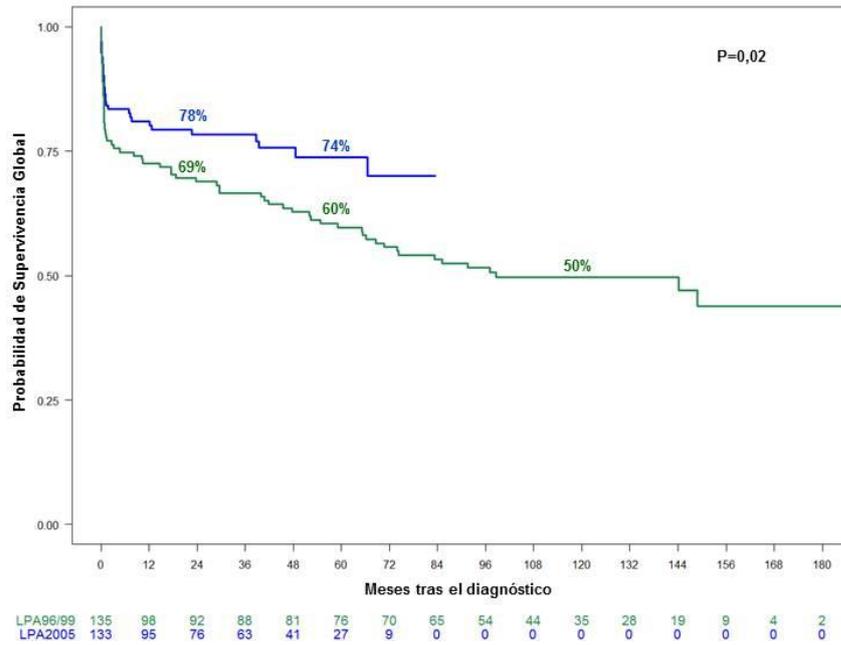


Figura 47. Supervivencia global de los pacientes mayores según protocolo recibido.

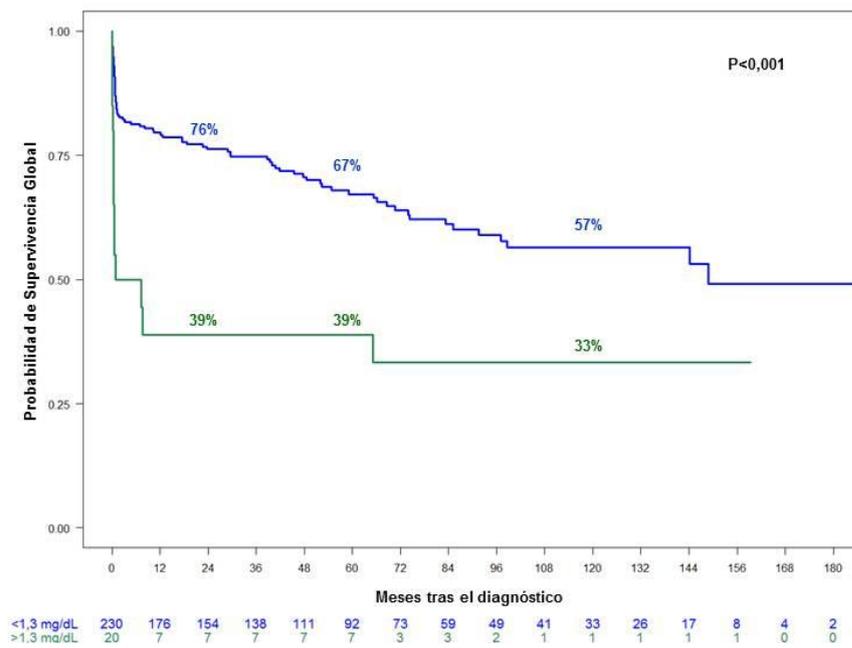


Figura 48. Supervivencia global de los pacientes mayores según el valor de creatinina.

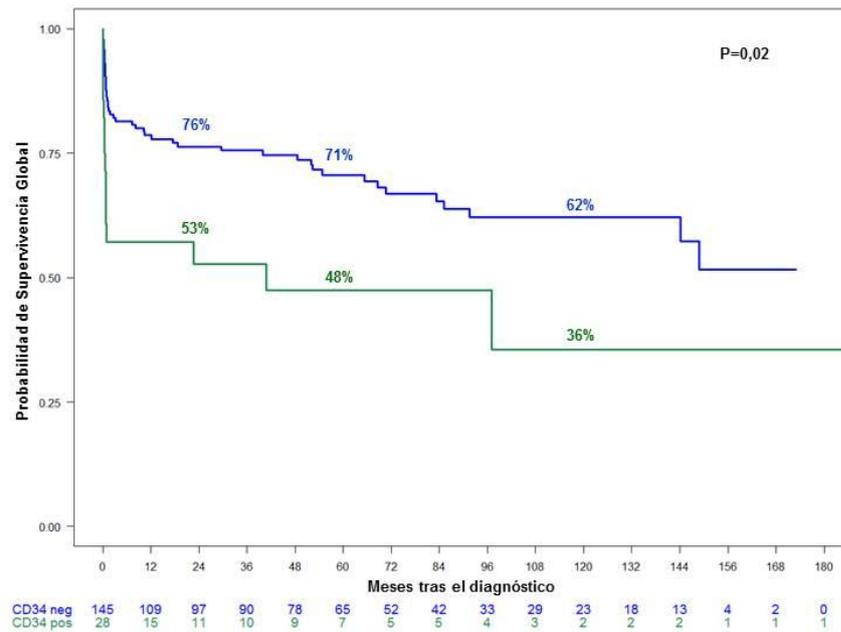


Figura 49. Supervivencia global de los pacientes mayores según la positividad para CD34.

Con respecto a la SG, las variables que mostraron un pronóstico independiente en la serie global (jóvenes y mayores) pero no alcanzaron significación en el análisis multivariante en el grupo de pacientes mayores fueron las siguientes:

- Leucocitos ($P=0,004$): la SG a los 2, 5 y 10 años fue de 78%, 70% y 58% en el grupo de pacientes con una cifra de leucocitos $<10 \times 10^9/L$ versus 58%, 49% y 41% en los pacientes con una cifra de leucocitos entre 10 y $50 \times 10^9/L$ versus 50%, 50% y 50% en los que presentaban una cifra superior a $50 \times 10^9/L$ leucocitos (**Figura 50**).
- ECOG ($P=0,06$): los pacientes con un estado basal ECOG >1 tuvieron una SG inferior a los 2, 5 y 10 años que los pacientes con un ECOG ≤ 1 (64%, 60% y 48% frente a 77%, 67% y 57%, respectivamente) (**Figura 51**).

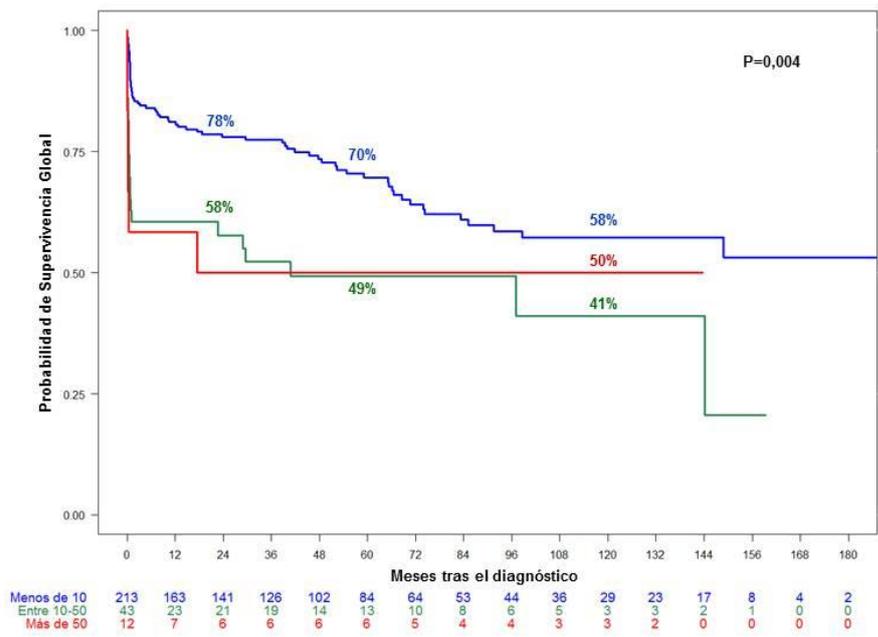


Figura 50. Supervivencia global de los pacientes mayores según la cifra de leucocitos.

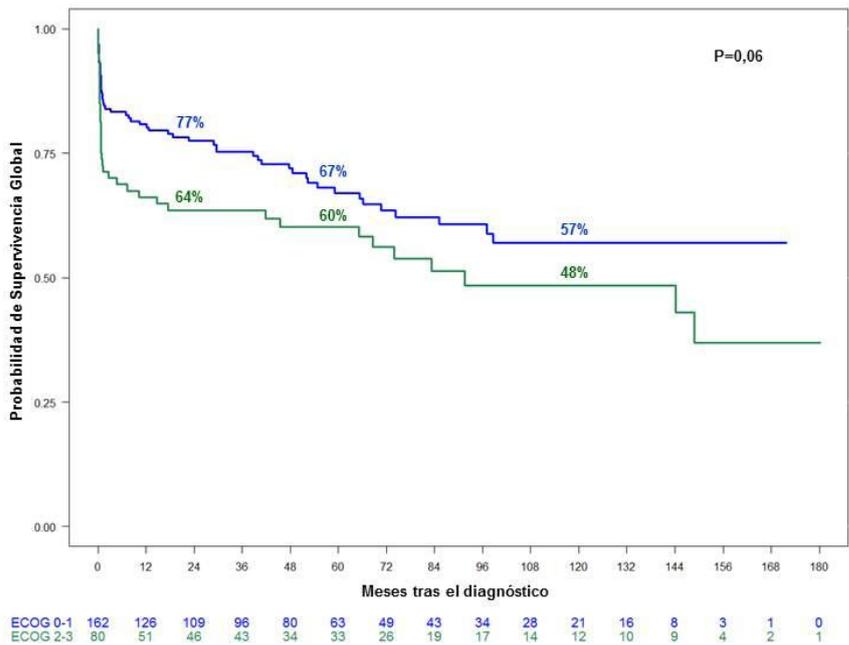


Figura 51. Supervivencia global de los pacientes mayores según el estado basal ECOG.

Otra variable de interés fue:

- Mutación FLT3-ITD ($P=0,007$): los pacientes que se clasificaron como positivos tuvieron una SG inferior a los 2, 5 y 10 años que los pacientes negativos para esta mutación (53%, 40% y 21% frente a 77%, 67% y 53%, respectivamente) (**Figura 52**).

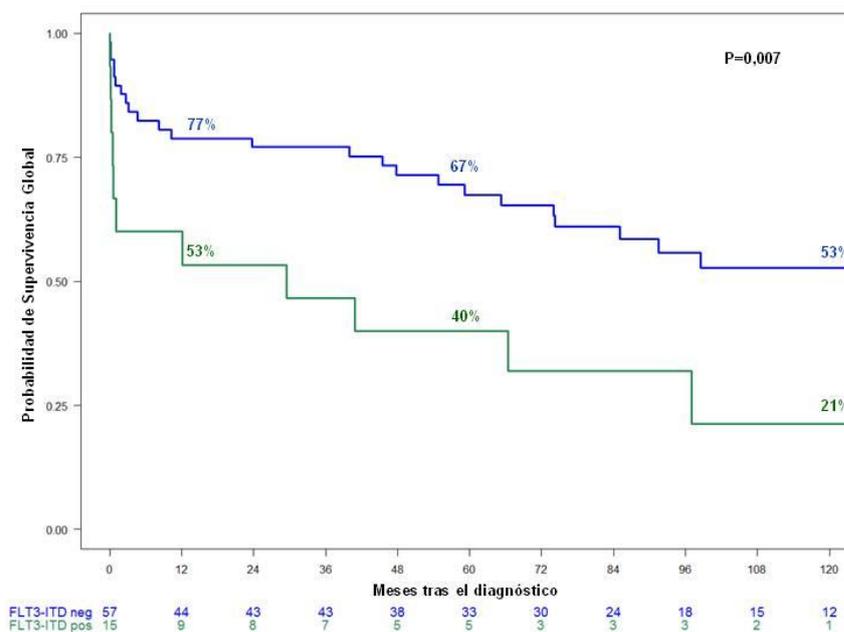


Figura 52. Supervivencia global de los pacientes mayores según la positividad para la mutación FLT3-ITD.

5.2.11. Supervivencia libre de enfermedad

Ciento sesenta y cinco pacientes continuaban vivos con una mediana de tiempo de seguimiento de 61 meses (extremos, 1-189). La mediana de SLE no se ha alcanzado. Para los pacientes tratados según los esquemas de los protocolos de LPA96 y LPA99, 65 permanecían vivos con una mediana de seguimiento de 118 meses (extremos, 33-189) frente a los 100 pacientes tratados según LPA2005, con una mediana de 50 meses (extremos, 1-82). La mediana de SLE en los grupos de pacientes LPA96/99 y LPA2005 no se había alcanzado.

En los pacientes mayores, la SLE a los 2, 5 y 10 años fue de 89%, 76% y 66% (**Figura 53**).

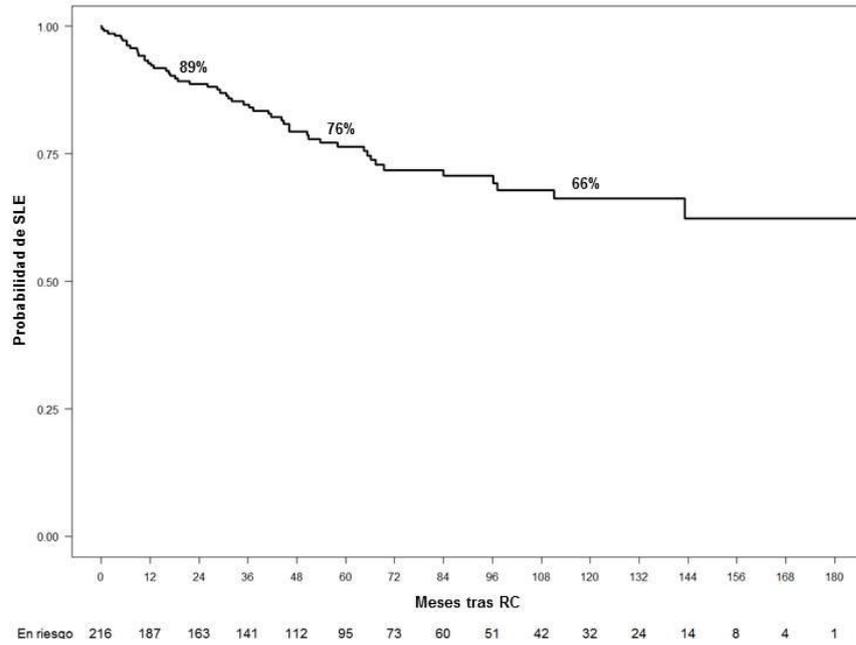


Figura 53. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes mayores.

La SLE a los 2 y 5 años fue de 84% y 69% en LPA96/99 frente a 94% y 87% en LPA2005. A los 10 años, se redujo hasta 60% en LPA96/99 ($P=0,009$) (**Figura 54**).

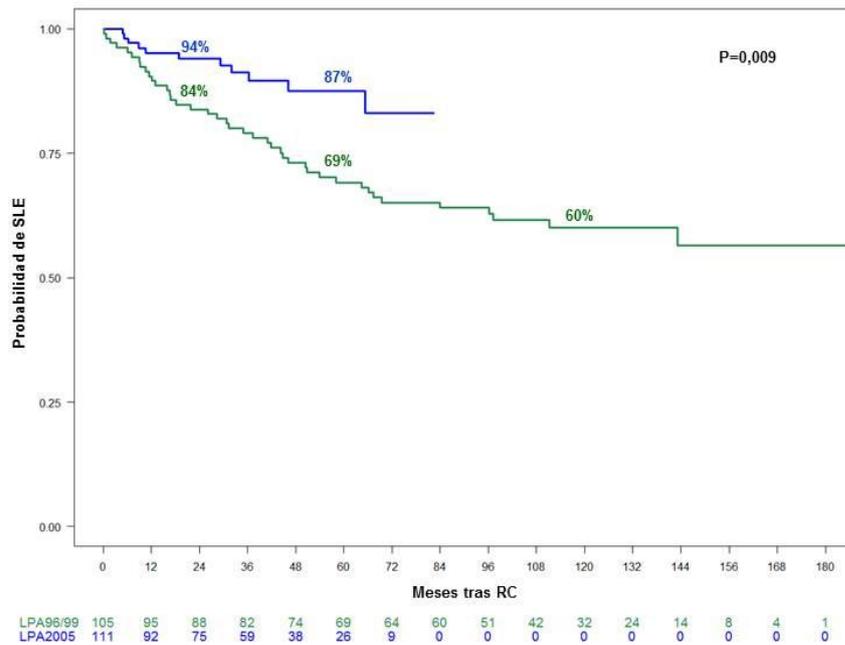


Figura 54. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes mayores según protocolo.

Ninguna otra variable mostró una significación estadística inferior a 0,1 en el análisis univariante, por lo que no se procedió al análisis multivariante.

Con respecto a la SLE, las variables que mostraron un pronóstico independiente en la serie global (jóvenes y mayores) pero no fueron significativas en el grupo de pacientes mayores fueron las siguientes:

- Leucocitos ($P=0,6$): la SLE a los 2, 5 y 10 años fue de 90%, 75% y 65% en el grupo de pacientes con una cifra de leucocitos $<10 \times 10^9/L$ versus 82%, 78% y 62% en los pacientes con una cifra de leucocitos entre 10 y $50 \times 10^9/L$ versus 86% (a partir de los 2 años) en los que presentaban una cifra superior a $50 \times 10^9/L$ leucocitos (**Figura 55**).
- Edad ($P=0,2$): los pacientes con una edad > 70 años tuvieron una SLE inferior a los 2, 5 y 10 años que los pacientes con una edad entre 60 y 70 (84%, 72% y 57% frente a 91%, 78% y 70%, respectivamente) (**Figura 56**).

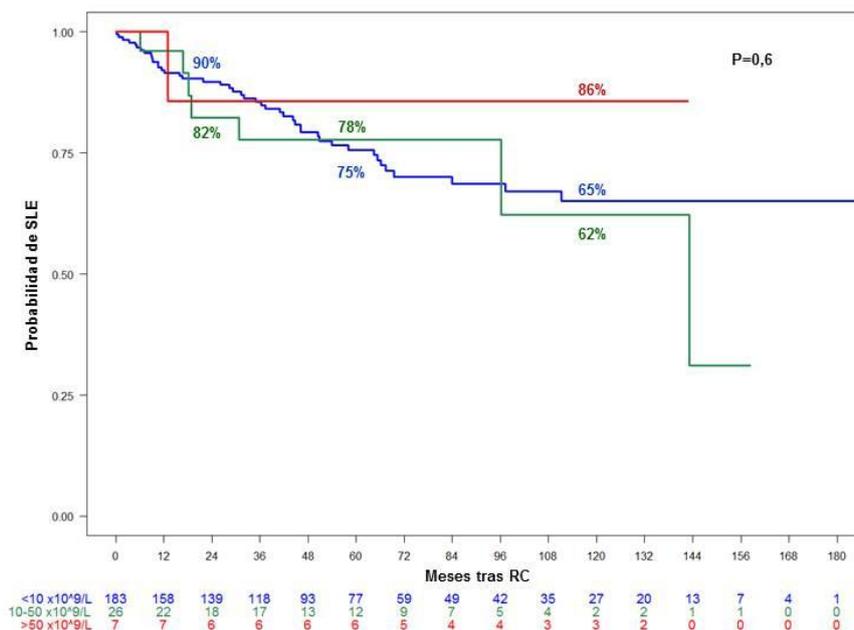


Figura 55. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes mayores según la cifra de leucocitos.

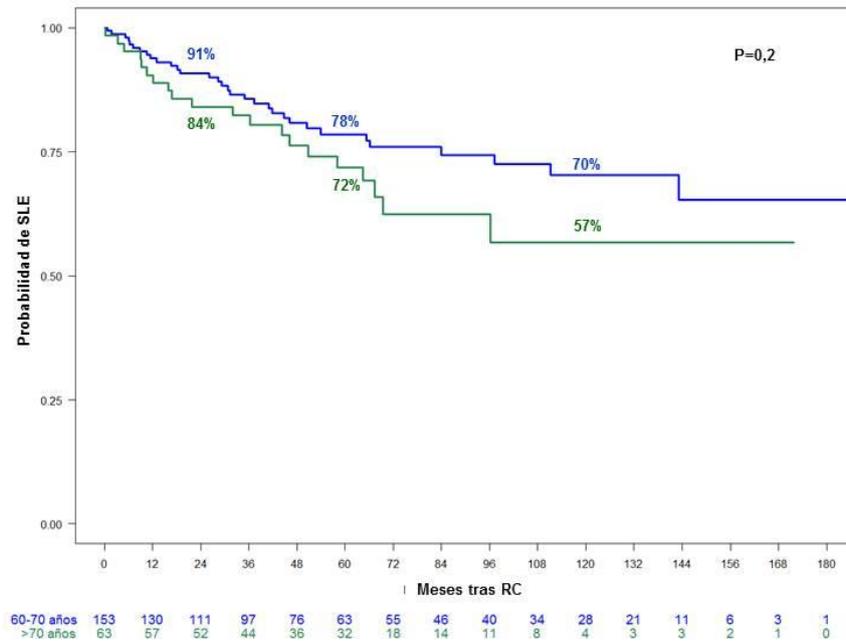


Figura 56. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes mayores según la edad.

6.DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo de tesis muestran que el protocolo PETHEMA LPA2005 para el tratamiento de los pacientes mayores diagnosticados de LPA presenta una menor toxicidad con respecto a los protocolos anteriores (LPA96 y LPA99), manteniendo una tasa de recaída similar y, por tanto, conservando una alta actividad antileucémica. Varios estudios desarrollados en los pacientes mayores con LPA tratados con esquemas terapéuticos basados en ATRA y antraciclinas (AIDA) han sido publicados hasta el momento.^{12,23-28,41} Algunos de ellos han sugerido que una disminución de la intensidad de la quimioterapia tras alcanzar la RC podría reducir la mortalidad, sin aumentar la incidencia de recaída.^{23,24} Sin embargo, solo nuestro estudio lo ha mostrado en una serie de pacientes con similares características y diferente quimioterapia post-remisión.

El desarrollo de este estudio con datos procedentes del registro epidemiológico PETHEMA, al que se reportan los datos de todos los pacientes diagnosticados de LPA en los centros adheridos con independencia del tratamiento recibido, nos ha permitido obtener resultados extrapolables a la población general, más si tenemos en cuenta el número de pacientes que han sido incluidos, siendo la serie más larga hasta el momento (n=1.823). Debido a estas particularidades de nuestro trabajo, hemos podido estimar la verdadera proporción de pacientes mayores que son diagnosticados de LPA, la proporción de pacientes que son considerados no elegibles para administrar una terapia de inducción, con independencia de la edad, e incluso, valorar las toxicidades que motivan al equipo médico a recomendar la retirada de un paciente del protocolo establecido y, en consecuencia, no poder continuar recibiendo tratamiento intensivo con quimioterapia. Además, debido a que disponíamos de las características basales demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes y de la enfermedad, hemos podido analizar la serie global y comparar los pacientes jóvenes (menores de 60 años) y los mayores (de edad igual o superior a 60 años), así como analizar los resultados dependiendo del esquema terapéutico administrado, identificando variables que pueden contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y mejorar los resultados.

En este estudio, hemos observado que la frecuencia de pacientes mayores diagnosticados de LPA y reportados al registro PETHEMA es de 21%, porcentaje que se reduce hasta 17% si consideramos los que finalmente recibieron tratamiento según se establecía en los protocolos. Viéndolo desde otra perspectiva, un 31% de los pacientes mayores fueron considerados no elegibles (versus un 10% entre los jóvenes), lo que coincide con otras series publicadas y nos hace suponer que nuestros resultados se aproximan a los datos reales.^{10,28}

Indiscutiblemente, este trabajo está ligado a debilidades propias de todo estudio de registro y de carácter retrospectivo, en los que no disponer de algún dato de interés puede limitar los resultados de una investigación. En el caso de los estudios poblacionales publicados hasta la fecha sobre pacientes con LPA, la información está limitada a datos sobre incidencia, muerte y supervivencia, sin ser capaces de analizar características específicas o identificar factores relacionados con un mejor o peor resultado.⁸⁻¹⁰ No obstante, en nuestro estudio de cohortes históricas, la recogida de datos se ha realizado, de forma sistemática, a través de formularios específicos que recogen las variables necesarias para poder realizar estudios de gran potencia. En general, no en la totalidad de los pacientes, esta información se reporta al registro a los pocos días de suceder cualquier acontecimiento, reduciendo los sesgos derivados de una recogida de datos retrospectiva. En este sentido, el hecho de que este estudio sea multicéntrico dificulta poder mejorar el control sobre los datos. Sin embargo, esta misma característica le confiere a nuestro estudio una mayor validez externa, ya que la muestra de pacientes es más representativa de la población general, sujeta a los procedimientos establecidos de forma estándar en cada institución. Además, si tenemos en cuenta la poca incidencia de la LPA en la población, la realización de estudios multicéntricos se considera una buena opción para obtener nueva información.

Igualmente, hemos de recordar que los pacientes han sido tratados a lo largo de un periodo de tiempo de casi 20 años. Este inconveniente supone que una parte de la mejoría en los resultados pueda estar relacionada con un progreso y mejor uso del manejo de soporte y no solo con un perfeccionamiento de los esquemas de tratamiento. En los pacientes mayores, estas dos mejoras repercuten en una disminución de la toxicidad durante los ciclos de tratamiento y un mayor cumplimiento terapéutico, haciendo difícil atribuir el mérito de cualquier avance a cualquiera de ellas por separado.

Por otro lado, el procedimiento empleado para comparar las características de los pacientes que fueron reportados al registro PETHEMA, también podría ser objeto de discusión. Desde el principio, se intentó establecer un sistema para encontrar diferencias entre los pacientes (jóvenes vs mayores y elegibles vs no elegibles) e identificar variables de interés que, siendo significativas en los análisis univariante y multivariante de la serie global, pudieran no serlo en el análisis de los pacientes mayores debido al menor tamaño de la muestra. De esta forma, se compararon los pacientes mayores versus los jóvenes para determinar las diferencias en ambas poblaciones antes de establecer la elegibilidad para recibir tratamiento intensivo. Una

vez determinada la elegibilidad, se compararon los pacientes entre elegibles y no elegibles. Ambos análisis trataban de aportar información sobre las características de los 1.823 pacientes que integraban la serie completa, es decir, sobre una muestra de población no seleccionada. Posteriormente, se estudiaron los 1.557 pacientes que fueron considerados candidatos a recibir tratamiento de inducción a la remisión y, finalmente, se analizó de forma más detallada el grupo de pacientes de edad ≥ 60 años, objeto principal de este estudio. Los pacientes mayores candidatos a recibir tratamiento de inducción a la remisión según los diferentes protocolos PETHEMA se compararon con los que fueron considerados no elegibles y, una vez establecida la cohorte de pacientes elegibles, se analizaron, por grupos, según los protocolos recibidos.

Más concretamente, con respecto a las características de la serie completa, los pacientes mayores fueron diagnosticados más frecuentemente de LPA secundaria (LPA-s), algo compatible con lo que sucede en la población general ya que la probabilidad de padecer una neoplasia aumenta con la edad. Sin embargo, también presentaron un peor estado basal, con niveles inferiores de albúmina y una peor función renal, con niveles de ácido úrico anormales. Estas diferencias podrían haber contribuido a una mayor proporción de pacientes no elegibles entre los mayores, al ser considerados no candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Por otro lado, los pacientes mayores también tuvieron valores de leucocitos más bajos y más altos de plaquetas, lo que se tradujo en que fueron clasificados más frecuentemente en el grupo de riesgo bajo de recaída (28% en los mayores y 19% en los jóvenes), en detrimento del grupo de alto riesgo (21% en los mayores y 29% en los jóvenes). Aunque este hallazgo no se había ratificado en todas las series, ya se había descrito con anterioridad.²⁸ En cualquier caso, no había sido confirmado posteriormente, en especial, en una serie no seleccionada de pacientes.¹² No obstante, esta diferencia no se tradujo en una menor incidencia acumulada de recaída en los análisis posteriores entre ambos grupos de edad. Otro dato llamativo es la mayor frecuencia de síndrome hemorrágico entre los jóvenes, en comparación con los pacientes de mayor edad, lo que podría estar relacionado con los niveles inferiores de fibrinógeno que presentaban en el momento del diagnóstico. Teniendo en cuenta las características biológicas de la LPA, los marcadores de los antígenos de superficie CD2 y CD34 fueron negativos más frecuentemente en el grupo de pacientes mayores. La positividad para este último marcador se mantuvo como factor pronóstico desfavorable para la SG en el modelo de regresión de riesgos competitivos, realizado posteriormente. Otro dato que apoya la representatividad de nuestra muestra se basa en el porcentaje de pacientes que

fueron excluidos por violación de protocolo, que fue la misma en cada uno de los grupos (1%), ya que la consistencia para seguir las guías establecidas debe ser homogénea entre ambos. Al comparar los pacientes según fueron elegibles o no, como era de esperar, se encontraron diferencias en la edad, el estado basal ECOG, el tipo de LPA (*de novo* versus secundaria) y la función renal, todas ellas relacionadas, directa o indirectamente, con los criterios de los protocolos para poder considerar a un paciente apto para recibir tratamiento intensivo. Otras variables significativas, como la cifra de albúmina anormal o un mayor porcentaje de blastos en SP, podría estar relacionadas con una situación basal más deteriorada. Los pacientes del grupo no elegibles también presentaron más frecuentemente un recuento de leucocitos $>50 \times 10^9/L$ y unos valores superiores de fibrinógeno. Curiosamente, estos pacientes tuvieron una mayor frecuencia de eventos trombóticos al diagnóstico. Con respecto al grupo de riesgo de recaída, los pacientes no elegibles se clasificaron más frecuentemente como bajo o alto, siendo la diferencia más importante en el riesgo intermedio. Esto podría explicarse por la mayor proporción de pacientes con un recuento de leucocitos $>10 \times 10^9/L$ y una mayor proporción de pacientes con un valor de plaquetas $>40 \times 10^9/L$. No se apreciaron diferencias en las características biológicas de la LPA entre los pacientes que fueron seleccionados a recibir tratamiento de inducción a la remisión y los que no. Es comprensible que la distribución de estas características entre ambos grupos sea similar ya que, salvo que alguna pueda relacionarse directa o indirectamente con alguna característica clínica, no parece influir en que un paciente se considere candidato o no a recibir tratamiento intensivo. El hecho de que la situación clínica de un paciente sea la variable principal para considerarlo elegible para recibir tratamiento según el protocolo establecido, apoya la importancia de realizar un diagnóstico rápido e iniciar un tratamiento precoz. Dejar evolucionar la enfermedad, podría favorecer el deterioro del paciente y limitar las opciones terapéuticas. Dado que los criterios para recibir tratamiento intensivo eran similares en los 3 protocolos PETHMA, la proporción de pacientes que se clasificaron en cada uno de ellos fue constante entre ambos grupos.

Si sólo tenemos en cuenta los pacientes mayores ($n=389$), al compararlos según fueron elegibles o no y al igual que en la serie completa, se encontraron diferencias en la edad, el estado basal ECOG, el tipo de LPA y en la función renal (en este caso, los pacientes presentaron más frecuentemente valores de creatinina $>1,3$ mg/dL). No se encontraron otras diferencias que se considerasen clínicamente significativas, incluso aquellas que sí se encontraron en la serie completa. Posiblemente, además del menor tamaño de la muestra, la existencia de otros factores

como comorbilidades previas no relacionadas con la LPA (disfunciones cardíacas, cirrosis hepática, enfermedades pulmonares graves, demencia, etc.) podrían favorecer que un paciente fuera clasificado en el grupo de no elegible y, de esta forma, disminuir la diferencia que pudieran existir en otra característica relacionada con la enfermedad, dificultando que fuera considerada como significativa. Al igual que en la serie completa, en el grupo de pacientes mayores, la proporción de los pacientes que se clasificaron en cada protocolo fue similar en los pacientes elegibles y no elegibles.

Una vez establecido el grupo de los pacientes que se clasificó como elegible (n=1.557), las diferencias entre los mayores y los jóvenes continuaron siendo semejantes a las encontradas en la muestra no seleccionada de 1.823 pacientes. Esta observación, puso de manifiesto que estas diferencias no sólo estaban relacionadas con los criterios de elegibilidad, sino también con la edad en particular. Los pacientes mayores, a pesar de ser todos elegibles, continuaron presentando un peor estado basal y una peor función renal, incluyendo niveles de ácido úrico anormales y niveles de albúmina inferiores con respecto al grupo de pacientes menores de 60 años. Los recuentos de leucocitos también fueron más frecuentemente $<10 \times 10^9/L$ y los de plaquetas $>40 \times 10^9/L$ e igualmente fueron clasificados en su mayoría en el grupo de bajo riesgo de recaída (29% versus 19%) con una disminución en el grupo de pacientes de alto riesgo (ver **Figura 57**). Del mismo modo, los mayores presentaron menos signos de sangrado al diagnóstico y cifras de fibrinógeno superiores, en comparación con los pacientes jóvenes, en los que la hipofibrinogenemia (<170 mg/dL) y los signos hemorrágicos diferían con significación estadística. Asimismo, los marcadores de los antígenos de superficie CD2 y CD34 también fueron negativos más frecuentemente en el grupo de pacientes con edad igual o superior a 60 años, con un mejor pronóstico en la SG como se ha comentado anteriormente. Si comparamos los resultados, nuestros pacientes mayores tuvieron peor ECOG y unos valores de albúmina inferiores, al igual que los datos publicados por Ono, *et al.* Sin embargo, nuestros pacientes presentaron recuentos de plaquetas superiores con respecto a los más jóvenes, además de recuentos de leucocitos más bajos, al igual que otros grupos cooperativos.^{24,25} lo que se correspondería con que fueran clasificados más frecuentemente como bajo riesgo.²⁷ Adicionalmente, hemos podido identificar otras diferencias no descritas previamente entre ambos grupos de edad en otros estudios. Esto puede haberse debido a nuestro mayor tamaño muestral y a la escasa información disponible acerca de las diferencias entre los pacientes jóvenes y mayores hasta el momento.

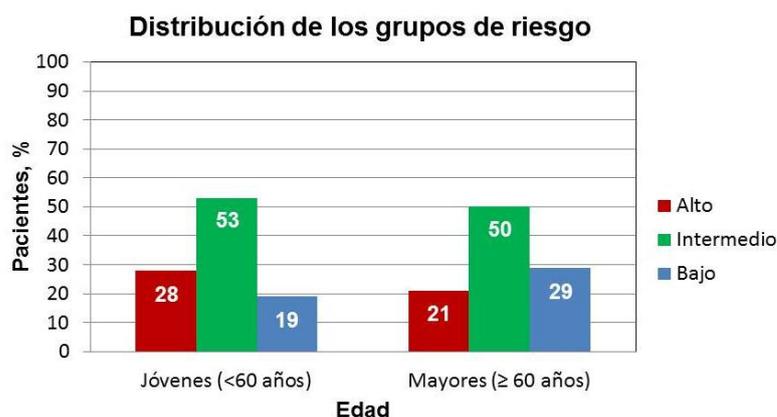


Figura 56. Distribución de los grupos de riesgo de recaída según la edad entre los pacientes considerados elegibles.

Tras seleccionar la muestra de pacientes mayores elegibles (n=268) y dividirlos según el protocolo de tratamiento recibido (LPA96, LPA99 y LPA2005), se compararon las características de los tres grupos. Los pacientes que recibieron tratamiento según LPA2005 tuvieron valores de ácido úrico, fosfatasa alcalina y albúmina superiores a los pacientes tratados con LPA96 o LPA99 y los pacientes que recibieron el esquema de LPA96 tuvieron valores de LDH más elevados que los tratados con LPA99 y estos, a su vez, más elevados que los tratados según LPA2005. No obstante, la validez de esta última característica sí podría estar condicionada al factor temporal que supone haber realizado la determinación en diferentes periodos. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en la positividad para CD9 y con respecto una menor proporción de pacientes con coagulopatía en el protocolo LPA2005 que no se correspondía con una mayor proporción de pacientes con síndrome hemorrágico o trombótico. Con la finalidad de mejorar el análisis y aumentar la significación de algunas diferencias que pudieran estar condicionadas a un pequeño tamaño de la muestra, se decidió juntar en un mismo grupo a los pacientes tratados con LPA96 y LPA99 (LPA96/99) y compararlos con el grupo de pacientes tratados según el esquema de LPA2005. En este sentido, los pacientes tratados con los esquemas anteriores, presentaron fiebre al diagnóstico más frecuentemente que los que recibieron el tratamiento de LPA2005 y se confirmaron las diferencias en los valores de ácido úrico, fosfatasa alcalina y albúmina (no así el de CD9 o la coagulopatía). En resumen, no se encontraron diferencias estadística y clínicamente significativas entre

los 3 grupos de tratamiento, separados o agrupados, mostrando que eran comparables entre sí.

Finalmente, en referencia a la descripción de las series, conviene aclarar que algunas otras variables mostraron diferencias con significación estadística, como puede observarse en cada una de las tablas. El motivo de no tenerlas en cuenta en los análisis posteriores se basó en que estas diferencias no se correlacionaban con una transcendencia clínica y se consideró que tenían una escasa repercusión.

La tasa de RC en los pacientes mayores fue de 80,6%, algo inferior a lo reportado previamente por otros grupos cooperativos.²³⁻²⁷ No obstante, si tenemos en cuenta publicaciones con pacientes de edad similar (mediana y extremos) a la nuestra, los resultados son comparables.²⁸ Por otro lado, en los pacientes jóvenes, la tasa de RC fue de 93,6%. Esta diferencia se debió a una mayor muerte durante la inducción entre los pacientes con edad ≥ 60 años (19,3%) frente a los más jóvenes (6%). Esta relación indirectamente proporcional (a mayor edad, menor tasa de RC) se confirmó al valorar los pacientes con una edad superior a 70, con una tasa de RC estimada en 75% a expensas de una mayor muerte en inducción, resultados que también son compatibles con la información publicada hasta el momento, incluso más optimistas.^{12,24,28} La causa más frecuente de muerte en inducción fueron las complicaciones hemorrágicas, como ya se había reportado previamente, seguida de las infecciones, el SD y los eventos tromboisquémicos u otro origen.^{21,23-24,28} Comparándolas entre ambos grupos, mayores versus jóvenes, se encontraron diferencias significativas en los pacientes que fallecieron a consecuencia de hemorragia y los clasificados en el grupo "otras causas" (en su mayoría, eventos tromboisquémicos). Aunque también había una mayor incidencia de muerte debida a infección en el grupo de pacientes mayores, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($P=0,09$). Lamentablemente, la sospecha de que un mayor tamaño de la muestra ayude a alcanzar dicha significación permanecerá hasta que se realicen nuevos estudios. Tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes que fallecieron debido a SD, lo que no sorprende dada la ausencia de repercusión de la edad en el desarrollo de SD severo o moderado que se ha reportado anteriormente.²² Sin embargo, esta información difiere de los resultados aportados por Ono, *et al.* en una serie de 46 pacientes mayores (edad ≥ 60 años). Este estudio mostraba que la primera causa de muerte en inducción fue debida a SD y fue significativamente superior con respecto al grupo de pacientes jóvenes ($n=237$).²⁷ Al igual que los nuestros, sus pacientes presentaban cifras de albúmina inferiores y peor ECOG, factores relacionados con la muerte debida a SD según De la Serna, *et al.*²¹ La única

explicación podría estar relacionada con el relativamente bajo número de muertes por esta complicación (2 pacientes en el estudio de Ono y 50 en el nuestro), lo que sugiere que nuevos eventos podrían modificar la significación estadística. De cualquier forma, la muerte en inducción de los pacientes mayores es elevada, principalmente a causa de hemorragias graves en órganos vitales, infecciones y, en menor medida, a eventos tromboisquémicos. Lo que parece interesante es que, al diagnóstico, los pacientes jóvenes presentaran más frecuentemente manifestaciones hemorrágicas con respecto a los mayores ($P=0,002$), más eventos tromboisquémicos ($P=0,99$), más signos de coagulopatía ($P=0,27$), más hipofibrinogenemia ($P=0,004$) y fiebre ($P=0,06$). De esta observación, podríamos deducir que las complicaciones hemorrágicas, tromboisquémicas e infecciosas de fatal pronóstico se manifiestan, al menos en un alto porcentaje de pacientes, tras iniciar la quimioterapia y que, además, podrían ser otras características al diagnóstico las que originen una mayor incidencia de estas complicaciones, tales como la edad o la insuficiencia renal (más frecuente en los pacientes mayores). Esta hipótesis se confirmó con la realización de un análisis multivariante para muerte en inducción, en el que el valor de creatinina $>1,3$ mg/dL ($P=0,04$), la edad como variable continua ($P=0,03$), el riesgo de recaída intermedio ($P=0,004$) y los recuentos de leucocitos $>10 \times 10^9/L$ ($P<0,001$) fueron seleccionados como factores pronóstico adversos para muerte en inducción. Posiblemente, que el grupo de riesgo de recaída intermedio se encuentre entre estos factores podría justificarse por una relación entre los recuentos de plaquetas $<40 \times 10^9/L$ y la incidencia de hemorragia grave, aunque verdaderamente es difícil sacar una conclusión válida de este resultado. Sin embargo, es curioso que Sanz, *et al.* sugirieran que los pacientes con un valor de plaquetas $<40 \times 10^9/L$ tenían una peor tasa de respuesta, aunque no significativa.¹² En cualquier caso, remarcar la trascendencia de un buen tratamiento de soporte desde el primer momento parece ser de vital importancia. Si tenemos en cuenta la muestra de pacientes mayores elegibles, las diferencias en la respuesta al tratamiento de inducción no fueron estadísticamente significativas y, además, no se registraron resistencias en ninguno de los grupos. La única discrepancia con significación se observó en la muerte debida a eventos tromboisquémicos, mayor entre los pacientes tratados con LPA2005, aunque con muy pocos casos. Esta ausencia de diferencias, apoya la sospecha de que una reducción de la intensidad de la quimioterapia en los pacientes mayores, incluso en el primer ciclo de tratamiento (un día menos de idarubicina en los pacientes mayores de 70 años en LPA99 y LPA2005), se podría corresponder con una menor muerte en inducción, sin repercutir en las opciones de los pacientes para alcanzar una buena

respuesta. De forma no significativa, los pacientes tratados según el esquema de LPA2005 tuvieron una mayor tasa de RC (83,5%), frente a LPA96 (80%) y LPA99 (77,1%).

No se encontraron diferencias en la incidencia de SD entre los pacientes mayores y los jóvenes cuando se analizó la serie global. Sin embargo, al analizar el grupo de pacientes mayores, se observó que la incidencia de SD severo fue mayor entre los pacientes tratados según el protocolo LPA96, aunque no se alcanzó significación estadística, quizás debido al tamaño de nuestra muestra. Otro estudio previo ya había confirmado esta relación.²²

Una vez superado el tratamiento de inducción, la primera causa de abandono terapéutico en los pacientes, tanto en los mayores como en los jóvenes, fue la recaída, seguido de la toxicidad del tratamiento y de la muerte sin enfermedad (**Figuras 8 y 9**). Sin embargo, parece justo, al interpretar esta observación, dejar aparte la recaída como causa de abandono terapéutico. En este caso, estimaríamos en un 10% los pacientes mayores que alcanzaron RC y no finalizaron el tratamiento debido a la toxicidad o a fallecer sin haber recaído. De este 10%, un 6% correspondería a pacientes tratados según el esquema de LPA96/99 y 4% según LPA2005. En comparación, la proporción de pacientes jóvenes que abandonaron el tratamiento por toxicidad o muerte sin recaída se estimó en 2%. En ambos grupos, las toxicidades fueron diversas y la causa de muerte más frecuente fueron las infecciones. En total, el cumplimiento del protocolo tras obtener la RC fue superior entre los pacientes menores de 60 años, con un porcentaje de pacientes tratados en la primera, segunda, tercera consolidación y mantenimiento de 99,7%, 99,2%, 98,1% y 97,8% frente a 97,9%, 95,9%, 92,2% y 91,1% en los pacientes mayores, respectivamente. Aunque estos datos reflejan una menor tolerabilidad al tratamiento de los pacientes mayores, como era de esperar, el cumplimiento terapéutico en este grupo es elevado, siendo incluso superior en el protocolo LPA2005 con respecto al anterior. Esta observación muestra que una disminución de la intensidad facilita que un mayor porcentaje de pacientes se adhieran al tratamiento recomendado, aumentando las posibilidades de obtener una óptima respuesta a largo plazo.

El desarrollo de una neoplasia secundaria fue superior entre los pacientes mayores (8%) con respecto a los pacientes más jóvenes (3%), alcanzando significación estadística. Probablemente, esta mayor incidencia en el grupo de mayor edad estuviera relacionada con la mayor probabilidad de desarrollar una neoplasia conforme envejece la población. Llama la atención, sin embargo, que el tiempo

estimado para desarrollarse una neoplasia sólida fuera superior que para una hematológica. Esta diferencia de tiempo desapareció cuando se seleccionaron a los pacientes mayores pero aumentó entre los jóvenes. Hasta la fecha, escasas publicaciones habían hecho referencia al desarrollo de neoplasias tras el tratamiento de los pacientes con LPA, sin llegar a compararlas con la población de pacientes jóvenes.^{12,28} De una de estas publicaciones, se incorporaron pacientes a nuestro trabajo, incluyendo un paciente que se diagnosticó de linfoma no Hodgkin y, posteriormente, de adenocarcinoma de colon que, para nuestro análisis, se incluyó en el grupo de neoplasias sólidas.

Para la evaluación de la toxicidad hematológica, se escogieron los valores correspondientes a neutropenia grado 4 y trombocitopenia grado 3 de los CTCAE-NCI porque se consideraron que podían ser los más representativos clínicamente. Así, unos recuentos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$ se corresponden con lo que se consideraría una neutropenia grave y unos recuentos de plaquetas $>50 \times 10^9/L$ se relacionarían con una recuperación adecuada y segura, sobre todo cuando tratamos pacientes con LPA. Por ello, para su análisis, solo se tuvieron en cuenta los pacientes que mantenían una RC tras cada ciclo de tratamiento. No obstante, en la interpretación de estos resultados y los referentes a la hospitalización, es necesario discutir las diferencias entre el tratamiento recibido por los pacientes mayores y los jóvenes, cuando consideremos la serie global, o recalcar las modificaciones realizadas en cada protocolo cuando tratemos los pacientes mayores. Estas diferencias se resaltan en rojo en las **Tabla 39** y en la **Tabla 40**. De este modo, al analizar la serie global, no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes mayores y los jóvenes a pesar de una reducción de la dosis de antraciclinas durante este ciclo en los pacientes >70 años en LPA99 y en LPA2005. Sin embargo, el porcentaje de pacientes mayores que tuvieron una corta hospitalización (≤ 10 días) fue superior al de los pacientes jóvenes durante este ciclo. Estas discrepancias entre toxicidad hematológica y hospitalización podrían estar relacionadas con el hecho de que el hemograma no se realizó con la misma frecuencia si el paciente estaba ingresado o en régimen ambulatorio. A modo de ejemplo, un paciente que acudía a las visitas cada 7-10 días podría tener documentada una recuperación más tardía de lo que le correspondería si hubiese estado hospitalizado, por un simple criterio logístico. Por este motivo, pudo existir una tendencia a registrar tiempos de recuperación más prolongados en aquellos pacientes que habían sido dados de alta antes de haber recuperado las cifras de neutrófilos y plaquetas en SP. Durante el primer ciclo de consolidación, no se encontraron diferencias en cuanto a la toxicidad hematológica o la hospitalización

entre ambos grupos. Algo esperado si se tiene en cuenta que los pocos pacientes que discrepaban en las dosis de tratamiento fueron aquellos de alto riesgo incluidos en el protocolo LPA2005: los pacientes menores de 60 años recibían citarabina a una dosis de $1.000 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 4 días y una menor dosis de idarubicina durante 4 días (5 en lugar de los $7 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ que recibieron los pacientes de alto riesgo con edad ≥ 60 años). En el segundo ciclo, los pacientes mayores tuvieron menos días de trombocitopenia y se prolongaron más allá de los 15 días con menos frecuencia, sin correlacionarse con una mayor hospitalización. No se observaron diferencias en la recuperación de los neutrófilos. La única diferencia entre ambos grupos que podría explicar este hallazgo fue una dosis inferior de mitoxantrone en los pacientes ≥ 60 años tratados según el esquema de LPA2005 y considerados de alto riesgo (recibieron durante 3 días, una dosis de MTZ de $10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) con respecto a los mismos pacientes pero jóvenes (recibieron durante 5 días, una dosis de MTZ de $10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$). Con respecto a la tercera consolidación, ambos grupos se diferenciaban en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo del protocolo LPA2005: los menores de 60 años recibieron una dosis de citarabina de $150 \text{ mg/m}^2/8\text{h}$ durante 4 días y una menor dosis de idarubicina, $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 1 día (en lugar de los 2 días que recibieron los pacientes mayores a la misma dosis). Esta diferencia en la intensidad sí tuvo una correlación con una menor toxicidad hematológica en el grupo de pacientes mayores, que además de presentar menos días de neutropenia y trombocitopenia, estas fueron menos prolongadas y se acompañaron de una hospitalización más corta.

Tabla 39. Esquemas de tratamiento en los pacientes jóvenes con LPA según el protocolo y el grupo de riesgo (en **rojo**, las diferencias en el tratamiento con respecto a los pacientes mayores).

Protocolo	Edad	Riesgo	Inducción	C1	C2	C3	M
LPA96	Todos	-	IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6, 8 ATRA 45 mg/m ² /d	IDA 5 mg/m ² /d x 4	MTZ 10 mg/m ² /d x 5	IDA 12 mg/m ² /d x 1	ATRA + 6-MP + MTX
LPA99	<60	B	IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6, 8* ATRA 45 mg/m ² /d	IDA 5 mg/m ² /d x 4	MTZ 10 mg/m ² /d x 5	IDA 12 mg/m ² /d x 1	
		I / A		IDA 7 mg/m ² /d x 4 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	MTZ 10 mg/m ² /d x 5 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	IDA 12 mg/m ² /d x 2 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	
LPA2005	<60	B	IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6, 8 ATRA 45 mg/m ² /d	IDA 5 mg/m ² /d x 4 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	MTZ 10 mg/m ² /d x 3 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	IDA 12 mg/m ² /d x 1 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	
		I		IDA 7 mg/m ² /d x 4 ATRA 45 mg/m ² /d 15d		IDA 12 mg/m ² /d x 2 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	
		A [#]		IDA 5 mg/m ² /d x 4 Ara-C 1.000 mg/m²/d x4 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	MTZ 10 mg/m ² /d x 5 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	IDA 12 mg/m ² /d x 1 Ara-C 150 mg/m²/8h x4 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	

Edad (en años); C1: primera consolidación; C2: segunda consolidación; C3: tercera consolidación; B: Bajo; I: Intermedio; A: Alto; d: día; IDA: idarubicina; ATRA: ácido holo-trans retinoico; MTZ: mitoxantrone; Ara-C: citarabina; 6-MP: mercaptopurina; MTX: metotrexate; * esta dosis no se administraba a los pacientes >70 años; # los pacientes mayores de alto riesgo se trataban con el mismo esquema que los de riesgo intermedio.

Al analizar la muestra de pacientes mayores y compararla según el protocolo recibido, no se observaron diferencias entre ellos cuando evaluamos la toxicidad hematológica o la hospitalización tras el ciclo de inducción a la remisión. Teniendo en cuenta el bajo porcentaje de pacientes mayores que fueron tratados según el esquema de LPA96 y que, además, la dosis de antraciclinas de este primer ciclo se redujo en el protocolo LPA99 y en LPA2005 si la edad era superior a 70 años, no habría sido de esperar una diferencia importante. No obstante, aunque esta reducción no haya sido suficiente para observar un beneficio en los recuentos de SP o en la estancia hospitalaria de forma significativa, la tasa de RC ha mejorado y, a pesar de no tener una significación estadística, no debemos subestimar su importancia. Desde otro punto de vista, no han empeorado los resultados y, a cambio, los pacientes reciben una dosis inferior de antraciclinas. Durante el primer ciclo de consolidación, los pacientes que participaron en el protocolo LPA99 y fueron considerados de riesgo estándar o desfavorable recibieron una quimioterapia más intensa, es decir, recibieron una dosis mayor de idarubicina ($7 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 4 días versus $5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 4 días del esquema de LPA96) y se les añadió ATRA ($45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 15 días). Posteriormente, la única modificación que se realizó en el protocolo LPA2005 con respecto al anterior en la consolidación 1 fue añadir ATRA ($45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 15 días) a los pacientes de bajo riesgo, aumentado también la intensidad del tratamiento, aunque el valor de este incremento en la intensidad es, al menos, discutible. Sorprendentemente, esta modificación del tratamiento sí repercutió en la toxicidad hematológica, con neutropenias y trombocitopenias más prolongadas en LPA2005 en comparación con LPA99 y este, a su vez, más prolongadas que en LPA96. Esta toxicidad también se correspondió con hospitalizaciones más largas, aunque estas diferencias no fueron significativas, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra del grupo de LPA96 y a que los tratamientos de los dos últimos esquemas fueron similares con respecto a la intensidad. En el segundo ciclo de consolidación, la modificación más importante se realizó en el esquema de LPA2005, que consistió en reducir la dosis de mitoxantrone a $10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 3 días (en lugar de 5 días) a partir de los 60 años en los pacientes de riesgo intermedio o alto y adición de ATRA a los pacientes de bajo riesgo. Esta reducción global de la intensidad repercutió en la toxicidad hematológica, disminuyendo la duración de la neutropenia y de la trombocitopenia en los pacientes que fueron tratados según el protocolo LPA2005, con su correspondiente disminución en la hospitalización. En el tercer ciclo de consolidación, la modificación más llamativa se realizó en los pacientes de riesgo estándar y desfavorable del protocolo LPA99, que recibieron una dosis mayor de idarubicina ($12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 2 días versus $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 1 día del esquema de LPA96) y se les añadió ATRA ($45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 15 días). Posteriormente, en el protocolo LPA2005, además

de considerar a un paciente mayor a partir de los 60 años, se añadió ATRA a los pacientes de bajo riesgo. A igual que en el ciclo 1, este cambio en la intensidad sí repercutió en la toxicidad hematológica y se registraron más pacientes que mantuvieron una neutropenia y una trombocitopenia más prolongadas en el esquema de LPA2005 con respecto a LPA99 y este, a su vez, con respecto a LPA96. Como era de esperar, los pacientes de LPA99 y LPA2005 estuvieron ingresados más tiempo, aunque las diferencias tampoco fueron significativas. Al unir los pacientes que recibieron los esquemas de LPA96 y LPA99 en un mismo grupo (LPA96/99) y compararlos con el grupo de LPA2005, no se alcanzaron nuevos valores con significación estadística con respecto a la toxicidad hematológica u hospitalización pero, curiosamente, el valor de P se hacía más significativo al comparar los resultados de la consolidación 2 (el mayor cambio de intensidad se realizó en el protocolo LPA2005) y menos significativo al comparar el primer y tercer ciclo (los mayores cambios se realizaron en el protocolo LPA99). Estos resultados se podrían explicar porque la desigualdad de intensidad que se creaba entre los nuevos grupos aumentaba o disminuía dependiendo del momento donde se había realizado el cambio de intensidad más importante en el esquema terapéutico.

Tabla 40. Esquemas de tratamiento en los pacientes mayores con LPA según el protocolo y el grupo de riesgo (en **rojo**, las diferencias en el tratamiento con respecto al protocolo anterior).

Protocolo	Edad	Riesgo	Inducción	C1	C2	C3	M
LPA96	≥ 60	-	IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6, 8 ATRA 45 mg/m ² /d	IDA 5 mg/m ² /d × 4	MTZ 10 mg/m ² /d × 5	IDA 12 mg/m ² /d × 1	ATRA + 6-MP + MTX
LPA99	60-70 (>70)*	B	IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6, 8 (IDA 12 mg/m² d 2, 4, 6)*	IDA 5 mg/m ² /d × 4	MTZ 10 mg/m ² /d × 5	IDA 12 mg/m ² /d × 1	
		I / A	ATRA 45 mg/m ² /d	IDA 7 mg/m ² /d × 4 ATRA 45 mg/m²/d 15d	MTZ 10 mg/m ² /d × 5 ATRA 45 mg/m²/d 15d	IDA 12 mg/m ² /d × 2 ATRA 45 mg/m²/d 15d	
LPA2005	60-70 (>70)*	B	IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6, 8 (IDA 12 mg/m ² d 2, 4, 6)*	IDA 5 mg/m ² /d × 4 ATRA 45 mg/m²/d 15d	MTZ 10 mg/m ² /d × 3 ATRA 45 mg/m²/d 15d	IDA 12 mg/m ² /d × 1 ATRA 45 mg/m²/d 15d	
		I / A	ATRA 45 mg/m ² /d	IDA 7 mg/m ² /d × 4 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	MTZ 10 mg/m ² /d × 3 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	IDA 12 mg/m ² /d × 2 ATRA 45 mg/m ² /d 15d	

Edad (en años); C1: primera consolidación; C2: segunda consolidación; C3: tercera consolidación; M: mantenimiento; B: Bajo; I: Intermedio; A: Alto; d: día; IDA: idarubicina; ATRA: ácido holo-trans retinoico; MTZ: mitoxantrone; Ara-C: citarabina; 6-MP: mercaptopurina; MTX: metotrexate; *pacientes con edad >70 años.

Como se ha comentado anteriormente, más pacientes mayores fallecieron durante los ciclos de tratamiento con respecto a los jóvenes, lo cual es coherente con que la MSR fuera superior en este grupo, manteniéndose la edad ≥ 60 años como un factor pronóstico desfavorable tras el análisis multivariante en la serie global. Es muy probable que una menor tolerabilidad del tratamiento por las características propias de los pacientes mayores o la presencia de comorbilidades concomitantes favorezca una mayor toxicidad de la quimioterapia, aumentando la muerte no relacionada con la LPA. No obstante, observando exclusivamente los pacientes que fallecieron en remisión, llama la atención que los jóvenes lo hicieran con una mediana de tiempo inferior a los mayores, desde el momento de la RC. Probablemente, este hecho se deba a una selección de los pacientes durante la inducción pero también es posible que la menor intensidad del tratamiento en los pacientes mayores haya permitido que aquellos con comorbilidades diferentes a la edad, se hayan beneficiado de esta estrategia y los jóvenes con algún tipo de alteración se hayan visto especialmente afectados. En cualquier caso, la presencia de estas comorbilidades previas en los pacientes jóvenes no ha sido un objetivo en nuestro estudio y, en consecuencia, no somos capaces de aclarar esta especulación. A diferencia de los resultados obtenidos en el análisis de la serie global, los obtenidos en el grupo de pacientes mayores mostraron que aquellos que fueron tratados según el régimen de LPA2005 presentaron un mejor pronóstico que los tratados según los esquemas de LPA96 y LPA99, identificándose el protocolo recibido como un factor pronóstico independiente para la MSR. Este hecho confirma que disminuir la intensidad del tratamiento se relaciona directamente con una reducción de la mortalidad. Además, cabe destacar que la edad >70 años no se identificó como factor pronóstico independiente para la MSR en este subgrupo de pacientes, aunque es probable que esta observación pudiera estar relacionada con una selección más estricta de aquellos pacientes mayores que recibieron tratamiento de inducción. No hay que olvidar que los pacientes con edad extrema podían ser considerados como no candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Esta valoración puede desprenderse del análisis univariante, donde fue significativa esta diferencia, siendo mayor la MSR en el grupo de pacientes con edad superior a 70 años. Nuestros resultados con respecto a la MSR fueron similares a los obtenidos por la mayoría de grupos cooperativos, sin embargo variables como la edad o el tratamiento recibido podrían justificar que se observaran resultados algo diferentes a otros.^{26,27}

Los pacientes mayores presentaron una menor CIR con respecto a los pacientes jóvenes al analizar la serie global, tal y como había sucedido en una serie de 129 pacientes presentada por Ades *et al.* previamente.²⁴ Aunque estas diferencias no

fueron estadísticamente significativas, esta predisposición podría estar relacionada con el hecho de que los pacientes mayores sean clasificados más frecuentemente en el grupo de riesgo de recaída bajo.^{12,28} No obstante, al estratificar a los pacientes por el grupo de riesgo de recaída, tampoco se encontraron diferencias según la edad, aunque esta ausencia de discrepancias podría estar condicionada por el perfeccionamiento de los esquemas de tratamiento adaptados al riesgo, como lo fueron los protocolos LPA99 y LPA2005. En cualquier caso, nuestro estudio confirma que el hecho de haber reducido la intensidad del esquema de tratamiento en los pacientes mayores no ha repercutido en una mayor incidencia de recaída. Los únicos factores pronósticos independientes en la serie global tras realizar el análisis con el modelo de regresión fueron el recuento de leucocitos y la positividad para CD56. Estos resultados son compatibles con los encontrados en otros estudios previos, por lo que no aportan nueva información.^{22,28} Por otro lado, nuestro análisis de la serie global no confirmó el sexo como factor pronóstico independiente como se había sugerido en publicaciones anteriores.^{12,26} Sin embargo, es llamativo que los pacientes varones presentaran más recaídas que las mujeres, alcanzando significación estadística en el análisis univariante y representando en la gráfica, claramente, una tendencia a favor del sexo femenino (menos recaídas). En el grupo de pacientes mayores, la única variable con significación estadística en el análisis univariante fue el recuento de leucocitos, que se incluyó en el análisis multivariante junto a la positividad para CD34 y el riesgo de recaída por alcanzar una significación de $P < 0,1$ en el análisis anterior. De ellas, solo la positividad para CD34 alcanzó suficiente significación estadística en el modelo de regresión, por lo que se estableció como factor pronóstico adverso, variable que no había sido previamente relacionada con la probabilidad de recaída. Curiosamente, a pesar de no alcanzar un valor con significación estadística, tanto el grupo de riesgo de recaída alto como el recuento de leucocitos, manifiestan una diferencia considerable con respecto al grupo de riesgo intermedio o bajo y los pacientes con un recuento de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$, respectivamente. Tal vez más adelante, con una muestra de mayor tamaño, alguna de ellas pueda confirmar su valor pronóstico en la CIR, como sucede con los leucocitos en la serie global.

Como era de prever, los pacientes mayores tuvieron una menor supervivencia que los pacientes jóvenes (66% versus 86% a los 5 años), similar a lo divulgado previamente por la mayoría de grupos cooperativos.^{23-26,28} En nuestro estudio, la edad se mantuvo como un factor pronóstico desfavorable. Otras variables como el estado basal ECOG, el recuento de leucocitos, la positividad CD34, la creatinina y el protocolo recibido también se mantuvieron como factores pronóstico independiente. De ellas,

algunas habían sido sugeridas por estudios previos, tales como la edad, el estado basal ECOG o el recuento de leucocitos $>10 \times 10^9/L^{28}$ y rechazadas por otros.²⁶⁻²⁸ Tanto la edad, como el valor de creatinina $>1,3$ mg/dL y los recuentos de leucocitos estarían directamente relacionados con la muerte en inducción, como se identificó en un análisis multivariante de la serie global por lo que su relación con la SG creemos que está suficientemente razonada. Del mismo modo, al no mantener su valor en el análisis de la SLE, el estado basal ECOG y la positividad para CD34, también se relacionan con una mayor mortalidad temprana. En cambio, el protocolo recibido parece tener una mayor relevancia a largo plazo. Por otro lado, en la muestra de pacientes mayores, se identificaron como independientes la edad, el protocolo recibido, la creatinina y la positividad para CD34 y, a diferencia de lo que ocurría al analizar la serie global, en la muestra de pacientes de edad ≥ 60 años, también el grupo de riesgo de recaída se estableció como factor de riesgo independiente para SG, lo que se identifica como un hallazgo nuevo. Este resultado se explicaría por una mayor MSR en los pacientes mayores que fueron clasificados como riesgo intermedio y alto, añadiendo en estos últimos, una elevada mortalidad durante la inducción, como se observa en la representación gráfica de la SG en los pacientes mayores según el riesgo. El hecho de que los pacientes jóvenes tengan una mejor tolerabilidad a la quimioterapia, nos permite administrar ciclos de tratamiento más intensos, que aumenten la supervivencia y mitiguen el efecto de un mayor riesgo de recaída, sin repercutir de forma significativa en la mortalidad relacionada con el tratamiento, justificando esta discrepancia con los pacientes de más edad, al menos en parte. Por este motivo, no llama la atención que el grupo de riesgo de recaída no se identificara como factor pronóstico independiente para la SG en la serie de pacientes elegibles, a pesar de considerarse significativo en el análisis univariante. Cuando se analizó la serie de pacientes mayores, el recuento de leucocitos y el ECOG no se mantuvieron como factores pronóstico independientes en el modelo de regresión para la SG, tal y como sucedía en la serie global. La interpretación de estos resultados se fundamenta en la importancia de la correcta valoración del análisis univariante. En términos generales, existe una predisposición a disminuir su trascendencia en favor del análisis multivariante, disminuyendo la repercusión que algunas variables deberían tener, sobre todo cuando son estadísticamente significativas en los análisis previos. De este modo, el recuento de leucocitos y el ECOG podrían estar infravalorados por una muestra de tamaño insuficiente y no solo minimizados por la inclusión de otra variable.

Con respecto a la SLE, aquellas variables que se mantuvieron como factores pronóstico independiente adverso en la serie global tras el análisis multivariante fueron

la edad (≥ 60 años), el protocolo administrado (de más desfavorable a menos: LPA96 > LPA99 > LPA2005) y el recuento de leucocitos (de más desfavorable a menos: más de $50 \times 10^9/L$ > $10-50 \times 10^9/L$ > menos de $10 \times 10^9/L$). Como no es de extrañar, esta variable de tipo "tiempo hasta que se produce un evento" está relacionada con la SG, la CIR y la MSR ya que comparten los eventos que las definen. Así, al igual que en la MSR, la SLE está relacionada con la mayor susceptibilidad a la toxicidad del tratamiento que tienen los pacientes de mayor edad. No obstante, en la estimación de la SLE en el grupo de pacientes de edad ≥ 60 años, se realiza una selección involuntaria de pacientes durante la inducción, de tal forma que aquellos que la han superado suelen ser los que tienen una mejor tolerabilidad al tratamiento. Esto explicaría por qué en el grupo de pacientes mayores no se mantienen la edad y los leucocitos como factores de riesgo independiente para la SLE: los pacientes más mayores y con más leucocitos al diagnóstico tienen más probabilidades de muerte durante el tratamiento de inducción a la remisión. Una vez superado el primer ciclo de tratamiento, la supervivencia dependerá de la intensidad de los ciclos posteriores y de la capacidad de los pacientes para resistirlos, lo que se ajusta a que sea el protocolo recibido la única variable con significación estadística en el análisis univariante. No obstante, es pertinente resaltar que los pacientes >70 años mantienen una menor SLE con respecto a los pacientes de menor edad (entre 60-70 años), a pesar de no obtener una diferencia estadísticamente significativa.

7.CONCLUSIONES

Este proyecto de Tesis Doctoral se ha centrado en el análisis de una serie de pacientes mayores (edad superior o igual a 60 años) diagnosticados de LPA tratados con esquemas terapéuticos basados en ATRA más antraciclinas. Sus conclusiones son:

1. Teniendo en cuenta todos los pacientes diagnosticados de LPA, la proporción correspondiente a los pacientes mayores es de 21%. Este porcentaje se reduce hasta 17% si consideramos a aquellos que finalmente recibieron tratamiento de inducción a la remisión según los protocolos establecidos. En total, el 31% de los pacientes mayores se clasificaron como no elegibles para los análisis: 19% por tratarse de LPA secundaria, 11% por considerarse no candidatos a recibir quimioterapia intensiva y 1% por violación de protocolo.
2. Los pacientes mayores presentan características al diagnóstico diferentes a los pacientes jóvenes. Algunas de ellas, en especial las de carácter clínico, están relacionadas con una peor situación al diagnóstico. No obstante, también se confirman otras características inherentes a la población de pacientes mayores, como mayor proporción de individuos clasificados como riesgo bajo de recaída o una menor expresión de los marcadores CD2 y CD34.
3. Los motivos que impidieron que los pacientes mayores se consideraran candidatos a recibir quimioterapia intensiva fueron la edad extrema (23%), enfermedades concomitantes diagnosticadas previamente (28%) y complicaciones relacionadas con la LPA (49%).
4. La tasa global de RC de los 268 pacientes mayores elegibles fue de 81%, siendo superior en los pacientes tratados según el protocolo LPA2005 (83%) e inferior en los que recibieron los esquemas de LPA96 y LPA99 (78%). La causa más frecuente de muerte en inducción fue la hemorragia, seguida de las infecciones.
5. Un 27% de los pacientes mayores que fueron candidatos a quimioterapia intensiva no finalizaron el tratamiento a causa de la toxicidad o por muerte en RC. De ellos, 16% fueron tratados según el esquema de LPA96/99 y 11% según LPA2005. Si excluimos la muerte durante el tratamiento de inducción, los pacientes mayores tuvieron un alto porcentaje de

cumplimiento terapéutico, siendo 97,9%, 95,9%, 92,2% y 91,1% para los ciclos de primera, segunda, tercera consolidación y mantenimiento, respectivamente.

6. La toxicidad hematológica se relaciona con la intensidad del tratamiento administrado en cada ciclo de quimioterapia. No obstante, para que alcance una significación estadística, es necesario que esta modificación en la intensidad sea importante y se aplique a un número considerable de pacientes. Si la repercusión del tratamiento en la toxicidad hematológica es significativa, suele traducirse en una mayor o menor hospitalización, aunque no siempre es evidente esta correspondencia.
7. La MSR de los pacientes mayores fue superior a la de los jóvenes y, de entre los pacientes con edad ≥ 60 años, los pacientes tratados con los esquemas de LPA96 y LPA99 tuvieron una mayor MSR que los que fueron tratados con LPA2005.
8. La CIR de los pacientes mayores fue inferior a la de los jóvenes, aunque no alcanzó significación estadística. Al comparar los protocolos recibidos en el subgrupo de pacientes de mayor edad, no se encontraron diferencias.
9. Los pacientes mayores presentaron menor SG y SLE que los jóvenes. Al compararlas entre los pacientes de edad ≥ 60 años según el protocolo administrado, los pacientes que recibieron el esquema de LPA2005 tuvieron una mayor supervivencia.
10. Se han identificado factores pronósticos desfavorables independientes relacionados con la respuesta en la serie de pacientes mayores, tanto para muerte en inducción, MSR, SG o SLE. Destaca la importancia del tratamiento administrado, ya que los protocolos LPA96 y LPA99 mantuvieron su valor pronóstico desfavorable para MSR, SG y SLE.
11. El protocolo PETHEMA LPA2005 para el tratamiento de los pacientes mayores diagnosticados de LPA presenta una menor toxicidad con respecto a los protocolos anteriores (LPA96 y LPA99), manteniendo una tasa de recaída similar y una alta actividad antileucémica.
12. Los resultados de este proyecto permitirán:
 - Estimular la necesidad de un diagnóstico e inicio de tratamiento temprano con la finalidad de disminuir la incidencia de complicaciones relacionadas con la LPA, que determinan que un

paciente sea clasificado como no candidato a recibir quimioterapia intensiva.

- Mejorar los tratamientos mediante el diseño de esquemas terapéuticos que contemplen la identificación de subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de una mayor reducción de la intensidad del tratamiento, tratando de disminuir la toxicidad debida a la quimioterapia, manteniendo la actividad antileucémica.
- Mejorar el tratamiento de soporte de los pacientes mayores, con especial atención a las complicaciones hemorrágicas e infecciosas para tratar de reducir la mortalidad durante la inducción.

8.BIBLIOGRAFÍA

1. Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*. 1977 Mar 5;1(8010):549-50.
2. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med*. 1984 May;76(5):827-41.
3. Fenaux P, Chomienne C, Degos L. Acute promyelocytic leukemia: biology and treatment. *Semin Oncol*. 1997 Feb;24(1):92-102.
4. Fenaux P, Chastang C, Degos L. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) by a combination of all-trans retinoic acid(ATRA) and chemotherapy. French APL Group. *Leukemia*. 1994;8 Suppl 2:S42-7.
5. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*. 1995 Mar 1;85(5):1202-6.
6. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1021-8.
7. Stone RM, Mayer RJ. The unique aspects of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990 Nov;8(11):1913-21.
8. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1248-54.
9. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Möllgård L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011 Jul;25(7):1128-34.
10. Chen Y, Kantarjian H, Wang H, Cortes J, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer*. 2012;118(23):5811-8.
11. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, González M, Díaz-Mediavilla J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999 Nov 1;94(9):3015-21.

12. Sanz MA, Vellenga E, Rayón C, Díaz-Mediavilla J, Rivas C, Amutio E, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 3490-3.
13. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004 103: 1237-1243.
14. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, de la Serna J, Parody R, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3130-4.
15. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia Based on All-trans Retinoic Acid and Anthracycline with Addition of Cytarabine in Consolidation Therapy for High-risk Patients: further Improvements in Treatment Outcome. *Blood*. 2010;115(25):5137-46.
16. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):504-10.
17. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3751-7.
18. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1570-80.
19. Zhu H, Hu J, Li X, Chen L, Zhao H, Zhou W, et al. All-trans retinoic acid and arsenic combination therapy benefits low-to-intermediate-risk patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: a long-term follow-up based on multivariate analysis. *Br J Haematol*. 2015 Mar 30.
20. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111-21.

21. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008;111(7):3395-3402.
22. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009 Jan 22;113(4):775-83.
23. Mandelli F, Latagliata R, Avvisati G, Fazi P, Rodeghiero F, Leoni F, Gobbi M, Nobile F, Gallo E, Fanin R, Amadori S, Vignetti M, Fioritoni G, Ferrara F, Peta A, Giustolisi R, Brocchia G, Petti MC, Lo-Coco F; Italian GIMEMA Cooperative Group. Treatment of elderly patients (> or =60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols. *Leukemia*. 2003 Jun;17(6):1085-90.
24. Ades L, Chevret S, De Botton S, Thomas X, Dombret H, Beve B, Sanz M, Guerci A, Miguel JS, Dela Serna J, Garo C, Stoppa AM, Reman O, Stamatoulas A, Fey M, Cahn JY, Sotto JJ, Bourhis JH, Parry A, Chomienne C, Degos L, Fenaux P; European APL Group. Outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all trans retinoic acid and chemotherapy in elderly patients: the European group experience. *Leukemia* 2005; 19: 230-3.
25. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, Recher C, Thomas X, Rayon C, Castaigne S, Tournilhac O, de Botton S, Ifrah N, Cahn JY, Solary E, Gardin C, Fegeux N, Bordessoule D, Ferrant A, Meyer-Monard S, Vey N, Dombret H, Degos L, Chevret S, Fenaux P; European APL Group. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1690-6.
26. Latagliata R, Breccia M, Fazi P, Vignetti M, Di Raimondo F, Sborgia M, Vincelli D, Candoni A, Salvi F, Rupoli S, Martinelli G, Kropp MG, Tonso A, Venditti A, Melillo L, Cimino G, Petti MC, Avvisati G, Lo-Coco F, Mandelli F; GIMEMA Acute Leukaemia Working Party. GIMEMA AIDA 0493 amended protocol for elderly patients with acute promyelocytic leukemia. Long-term results and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2011 Sep;154(5):564-8.

27. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Tsuzuki M, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci* 2012; 103: 1974-8.
28. Lengfelder E, Hanfstein B, Haferlach C, Braess J, Krug U, Spiekermann K, Haferlach T, Kreuzer KA, Serve H, Horst HA, Schnittger S, Aul C, Schultheis B, Erben P, Schneider S, Müller-Tidow C, Wörmann B, Berdel WE, Sauerland C, Heinecke A, Hehlmann R, Hofmann WK, Hiddemann W, Büchner T; German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG). Outcome of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: results of the German Acute Myeloid. Leukemia Cooperative Group. *Ann Hematol* 2013; 92: 41-52.
29. BC Cancer Agency. Provincial Health Services Authority (PHSA). British Columbia, Canada. [en línea]. [Fecha de consulta: 13 de octubre de 2015] Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Tretinoin_monograph_1Feb2014.pdf.
30. BC Cancer Agency. Provincial Health Services Authority (PHSA). British Columbia, Canada. [en línea]. [Fecha de consulta: 13 de octubre de 2015] Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Idarubicin_monograph_1August2013_formatted.pdf.
31. BC Cancer Agency. Provincial Health Services Authority (PHSA). British Columbia, Canada. [en línea]. [Fecha de consulta: 13 de octubre de 2015] Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mitoxantrone_monograph_1August2013_formatted.pdf.
32. BC Cancer Agency. Provincial Health Services Authority (PHSA). British Columbia, Canada. [en línea]. [Fecha de consulta: 13 de octubre de 2015] Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cytarabine_monograph_1May2014.pdf.
33. BC Cancer Agency. Provincial Health Services Authority (PHSA). British Columbia, Canada. [en línea]. [Fecha de consulta: 13 de octubre de 2015] Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Methotrexate_monograph_1Sept2013_formatted.pdf.
34. BC Cancer Agency. Provincial Health Services Authority (PHSA). British Columbia, Canada. [en línea]. [Fecha de consulta: 13 de octubre de 2015] Disponible en:

[http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mercaptopurine_monograph_1Mar07.pdf)

[site/Drug%20Index/Mercaptopurine_monograph_1Mar07.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mercaptopurine_monograph_1Mar07.pdf).

35. Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, Fenu S, Vegna ML, Cantù-Rajoldi A, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol*. 1998 Sep;102(4):1035-41.

36. Albano F, Mestice A, Pannunzio A, Lanza F, Martino B, Pastore D, et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica*. 2006 Mar;91(3):311-6.

37. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, Brunet S, González J, González M, et al. PETHEMA; HOVON Groups. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1799-805.

38. Cervera J, Montesinos P, Hernández-Rivas JM, Calasanz MJ, Aventín A, Ferro MT, et al. Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Haematologica*. 2010 Mar;95(3):424-31.

39. Falini B, Flenghi L, Fagioli M, Lo Coco F, Cordone I, Diverio D, et al. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal antibody PG-M3 (anti-PML). *Blood*. 1997 Nov 15;90(10):4046-53.

40. Bolufer P, Barragán E, Sáenz MA, Martín G, Bornstein R, Colomer D, et al. Preliminary experience in external quality control of RT-PCR PML-RAR alpha detection in promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1998 Dec;12(12):2024-8.

41. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1247-53.

42. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, 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 Dec 15;21(24):4642-9.

43. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 15;117(4):292-6.
44. U.S. Department of Health and Human Services: Common Terminology Criteria for Adverse Events (versión 4.0) [Internet]. National Institutes of Health: National Cancer Institute (US); [consultado 19 de octubre 2015]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
45. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958 June;53(282):457-481.
46. Gray RJ. A class of K-sample test for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988;16(3):1141-1154.
47. Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risk failure time data? *Stat Med.* 1993;12(8): 737-751.
48. Gooley TA, Leisenring W, Crowley JA, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. *Stat Med.* 1999;18:665-706.
49. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):163- 170.
50. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B.* 1972;34:187-220.
51. Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
52. Lee, E.T. *Statistical Methods for Survival Data Analysis.* Lifetime Learning Publications. Belmont, California. 1980.
53. R Development Core Team (2011). *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.