

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Facultat de Medicina i Odontologia**

Departament de Medicina

Programa de Medicina



**VALOR DE LA CITOGENÈTICA  
EN LA LEUCEMIA MIELOBLÀSTICA AGUDA**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**José Vicente Cervera Zamora**

Dirigida por:

**Prof. Miguel A. Sanz Alonso**





VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Medicina

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

**CERTIFICA:**

Que la tesis doctoral titulada: “VALOR DE LA CITOGENÉTICA EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA”, ha sido realizada bajo mi dirección por **José Vicente Cervera Zamora**, 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, Septiembre 2015*



## **AGRADECIMIENTOS**



A todas las personas con las que he compartido mi vida profesional en estos algo más de 20 años: mis compañeros del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario La Fe, del Laboratorio de Citogenética Hematológica (“mis chicas”), Laboratorio de Biología Molecular, Unidad de Genómica, Biobanco y, claro está, Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Después de todo este tiempo sería temerario citar a todos (es uno de los inconvenientes de las tesis de “madurez”) pero de cada uno a su manera guardo un profundo y singular agradecimiento por todas las enseñanzas recibidas, los momentos (buenos y malos) pasados y por haber contribuido a hacer de mí, o al menos eso espero, una mejor persona.

Al Dr. Félix Prieto y la Dra. Lourdes Badía por la oportunidad que me dieron para introducirme en el mundo del “cromosoma” y que tanto habría de condicionar mi trayectoria profesional y personal posterior.

Al Dr. Miguel Ángel Sanz, director de esta tesis, por la confianza que siempre ha depositado en mí, por haberme mostrado cómo abordar con rigor científico cualquier cuestión pero, sobre todo, por haberme enseñado que el optimismo y el entusiasmo son las mejores actitudes para enfrentarse a cualquier problema.

A María Ángeles Silla por todos estos años juntos, por su amistad incondicional y por haberme dicho siempre con lealtad lo que yo debía, y no necesariamente quería, oír en cada momento.

A Esperanza Such por todos los sueños y proyectos que hemos compartido, por su amistad, por la complicidad, por su apoyo, por su sonrisa por las mañanas y por hacer que ir a trabajar sea tan fácil cada día.

A mis “colegas” de toda la vida por todas esas historias mil veces repetidas que constituyen el andamiaje de nuestra vida, por ser el refugio seguro al que siempre retornar, porque “the best is yet to come” y porque la “ruta 66” nos espera.

A mi madre, cuyo amor, sacrificio personal y entrega permitieron que sus hijos saliéramos adelante y que yo pueda hoy escribir este humilde proyecto de tesis doctoral.

A mi mujer, Lola, y mis hijas, María, Lola y Clara, por todos los momentos robados, por estar siempre ahí, por hacerme el más afortunado de los hombres y por hacer que la vida sea todos los días un regalo. Os quiero.



## ÍNDICE



<b>ÍNDICE</b> .....	<b>I</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>VII</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. CONCEPTO DE LMA .....	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	3
1.3. ETIOLOGÍA.....	3
1.3.1. Factores hereditarios.....	4
1.3.2. Carcinógenos ambientales u ocupacionales.....	4
1.3.3. Radiaciones ionizantes .....	4
1.3.4. Agentes quimioterápicos .....	5
1.3.5. Susceptibilidad individual .....	7
1.3.6. Virus .....	8
1.4. PATOGENIA .....	8
1.4.1. Alteraciones cromosómicas en la LMA .....	9
1.4.2. Amplificación de genes .....	12
1.4.3. Mutaciones .....	12
1.4.4. Fenómenos epigenéticos .....	17
1.5. DIAGNÓSTICO DE LA LMA.....	17
1.6. CLASIFICACIÓN DE LA LMA.....	20
1.7. CITOGENÉTICA DE LA LMA .....	24
1.7.1. Sistemas de estratificación del pronóstico basados en la citogenética .....	26
1.7.2. Sistemas de estratificación del pronóstico que combinan los hallazgos citogenéticos y moleculares.....	27
1.7.3. Grupo de riesgo favorable.....	29
1.7.4. Grupo de riesgo intermedio.....	30
1.7.5. Grupo de riesgo desfavorable.....	31
1.7.6. Cariotipo monosómico.....	31
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>33</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>41</b>
4.1. PACIENTES.....	43
4.2. ESTUDIO CITOGENÉTICO.....	43
4.3. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES MOLECULARES.....	49
4.3.1. Caracterización molecular de los pacientes.....	50
4.4. DEFINICIONES.....	51
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	52

<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE .....	57
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EL PERÍODO HISTÓRICO ....	60
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA EDAD .....	63
5.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA ETIOLOGÍA LEUCÉMICA .	66
5.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE RIESGO CITOGÉNÉTICO.....	68
5.6. CARACTERÍSTICAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS.....	72
5.6.1. <i>Alteraciones numéricas</i> .....	72
5.6.2. <i>Alteraciones numéricas y complejidad</i> .....	73
5.6.3. <i>Alteraciones de los brazos cromosómicos</i> .....	73
5.6.4. <i>Alteraciones de los brazos cromosómicos y complejidad</i> .....	74
5.6.5. <i>Translocaciones y brazos cromosómicos</i> .....	76
5.7. CARACTERÍSTICAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LOS PACIENTES CON RIESGO CITOGÉNÉTICO FAVORABLE .....	76
5.8. CARACTERÍSTICAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LOS PACIENTES CON RIESGO CITOGÉNÉTICO INTERMEDIO .....	78
5.9. CARACTERÍSTICAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LOS PACIENTES CON RIESGO CITOGÉNÉTICO ADVERSO .....	80
5.10. CO-OCURRENCIA DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS ESPECÍFICAS .....	82
5.11. IMPACTO DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS EN EL RESULTADO DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN .....	85
5.12. IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS EN EL RESULTADO DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN .....	89
5.13. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS CON INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) .....	96
5.13.1. <i>Análisis univariante del impacto pronóstico de las características clínico-         biológicas en la SG</i> .....	98
5.13.2. <i>Análisis univariante del impacto pronóstico de las alteraciones         citogenéticas en la SG</i> .....	103
5.13.3. <i>Análisis de la influencia de la complejidad del cariotipo y el cariotipo         monosómico en la SG</i> .....	107
5.13.4. <i>Análisis multivariante de la SG</i> .....	111
5.13.5. <i>Análisis de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del         riesgo citogenético en la SG</i> .....	111
5.13.6. <i>Análisis multivariante de la influencia de los distintos sistemas de         estratificación del riesgo citogenético en la SG</i> .....	115

5.14. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS CON INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) .....	116
5.14.1. <i>Análisis univariante del impacto pronóstico de las características clínico-biológicas en la SLE</i> .....	117
5.14.2. <i>Análisis univariante del impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en la SLE</i> .....	122
5.14.3. <i>Análisis de la influencia de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la SLE</i> .....	126
5.14.4. <i>Análisis multivariante de la SLE</i> .....	128
5.14.5. <i>Análisis de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la SLE</i> .....	129
5.14.6. <i>Análisis multivariante de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la SLE</i> .....	132
5.15. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS CON INFLUENCIA EN LA INCIDENCIA ACUMULADA DE RECAÍDA (CIR) .....	133
5.15.1. <i>Análisis univariante del impacto pronóstico de las características clínico-biológicas en la CIR</i> .....	134
5.15.2. <i>Análisis univariante del impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en la CIR</i> .....	138
5.15.3. <i>Análisis de la influencia de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la CIR</i> .....	141
5.15.4. <i>Análisis multivariante de la CIR</i> .....	144
5.15.5. <i>Análisis de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la CIR</i> .....	144
5.15.6. <i>Análisis multivariante de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la CIR</i> .....	148
5.16. IMPACTO DE LA EDAD EN LA CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA ELN.....	148
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>151</b>
6.1. CONSIDERACIONES PREVIAS SOBRE LA VALIDEZ DE LA SERIE .....	153
6.2. EFECTO DEL PERIODO DE ESTUDIO SOBRE LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA .....	155
6.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE .....	157
6.4. EDAD Y ALTERACIONES CROMOSÓMICAS .....	158
6.5. GRUPOS DE RIESGO CITOGÉNÉTICO .....	159
6.6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS	160
6.7. CARACTERÍSTICAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE RIESGO CITOGÉNÉTICO .....	163
6.8. CO-OCURRENCIA DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS.	164

6.9. IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS EN EL RESULTADO DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN .....	165
6.10. IMPACTO DE LAS ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS EN LA SUPERVIVENCIA	168
6.11. CARIOTIPO COMPLEJO VS. CARIOTIPO MONOSÓMICO .....	173
6.12. SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO BASADOS EN LOS HALLAZGOS CITOGÉNÉTICOS .....	174
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>181</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>187</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ADN** = Ácido desoxirribonucleico
- ARN** = Ácido ribonucleico
- CALGB** = Cancer and Leukemia Group B
- CBF** = Core-binding factor
- CIR** = *cumulative incidence of relapse*
- DMSO** = Dimetilsulfóxido
- EMR** = Enfermedad Mínima Residual
- FAB** = Franco-Americano-Británica
- FISH** = *Fluorescence in situ Hybridization*
- ISCN** = Sistema Internacional de Nomenclatura Cromosómica
- Kb** = Kilobases
- LMA** = Leucemia Mieloblástica Aguda
- LMA-t** = Leucemia Mieloblástica Aguda secundaria a terapia
- LMC** = Leucemia Mieloide Crónica
- LPA** = Leucemia Promielocítica Aguda
- MO** = Médula Ósea
- MRC** = Medical Research Council
- NGS** = Next-generation Sequencing
- OMS** = Organización Mundial de la Salud
- PCR** = Polymerase Chain Reaction
- QT** = Quimioterapia
- RC** = Remisión completa
- RCA** = Riesgo Citogenético Adverso
- RCI** = Riesgo Citogenético Intermedio
- SLE** = Supervivencia Libre de Enfermedad
- SLR** = Supervivencia Libre de Recaída
- SG** = Supervivencia Global
- SMD** = Síndrome Mielodisplásico
- SMD-t** = Síndrome Mielodisplásico secundario a terapia
- SMPC** = Síndrome Mieloproliferativo Crónico
- SP** = Sangre Periférica
- SWOG/ECOG** = Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group
- TPH** = Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos



# 1. INTRODUCCIÓN



### 1.1. Concepto de LMA

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad clonal heterogénea resultante de la transformación maligna de células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia de diversas alteraciones genéticas adquiridas en células de estirpe mieloide que alteran sus mecanismos normales de auto-renovación, proliferación y diferenciación celular (Fröhling *et al.*, 2005). Como consecuencia, en la médula ósea se acumulan precursores mieloides inmaduros con capacidad de replicación, pero sin capacidad de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras. De este modo, el espacio medular es ocupado por células tumorales que impiden una hematopoyesis normal, provocando una insuficiencia medular y las consecuencias clínicas que de ello se derivan (Estey *et al.*, 2006).

### 1.2. Epidemiología

En los países occidentales, la LMA tiene una incidencia de 2-3 nuevos casos por 100.000 habitantes al año, con un incremento progresivo con la edad, hasta alcanzar un pico de 12,6 por 100.000 habitantes/año en pacientes mayores de 65 años (Parkin *et al.*, 2005). Se estima que en Europa el 0,6% de todas las formas de cáncer corresponden a LMA, lo que equivale a unos 18.000 casos nuevos de LMA cada año, suponiendo para una población como la española, entre 900 y 1.000 nuevos casos anuales, aproximadamente. Esta enfermedad comprende el 80% de las leucemias agudas en adultos y el 15-20% de las pediátricas, siendo la neoplasia más frecuente en lactantes. Dentro de la totalidad de los procesos neoplásicos, la LMA es la causante del 1,2% de la mortalidad global por cáncer.

### 1.3. Etiología

La LMA es una enfermedad de etiología desconocida. Sin embargo, se han podido reconocer una serie de factores predisponentes y algunos agentes leucemógenos potenciales cuya relación causal sólo es posible apreciarla en una pequeña proporción de pacientes (Cervera *et al.*, 2007a y 2007b).

### **1.3.1. Factores hereditarios**

Existen datos que sugieren un probable componente hereditario en al menos algunos casos de LMA. Parte de ellos se basan en la acumulación de casos de leucemia en varios miembros de algunas familias así como la mayor incidencia de leucemias entre gemelos univitelinos, cuya tasa de concordancia llega a ser del 20 a 25% (Higgins *et al.*, 2001). Existe además una asociación de la LMA con algunos trastornos hereditarios como el síndrome de Down (Hasle *et al.*, 2000), aquellos caracterizados con la reparación defectuosa del ADN (Anemia de Fanconi, Ataxia-telangiectasia y el Síndrome de Bloom) (Taylor *et al.*, 2001) o el síndrome de desorden plaquetar familiar, en el cual la predisposición a LMA se debe a la herencia de mutaciones en el gen *RUNX1* (Minelli *et al.*, 2004). Sin embargo, la interacción de posibles factores genéticos y ambientales, así como el peso de cada uno de ellos en la génesis de las leucemias está por dilucidar (Bolufer *et al.*, 2006; Bolufer *et al.*, 2007).

### **1.3.2. Carcinógenos ambientales u ocupacionales**

El benceno y sus metabolitos (fenol, hidroquinona, etc.) se encuentran entre los carcinógenos ambientales en los que se ha demostrado una relación inequívoca con un mayor riesgo de desarrollar leucemia (Lan Q *et al.*, 2004). Otros de los factores que se han estudiado, aunque su relación causal es más controvertida, son algunos pesticidas agrícolas, los metales pesados, el humo del tabaco, la ingesta de alcohol, etc. (Larson *et al.*, 2007).

### **1.3.3. Radiaciones ionizantes**

Las radiaciones ionizantes son un conocido agente leucemogénico. El mecanismo de acción principal incluye la rotura de las hebras de ADN que puede ocasionar deleciones cromosómicas o translocaciones. Las roturas pueden suceder como resultado de un efecto directo de la radiación o bien de forma indirecta por la generación de radicales libres. El tipo más común de rotura lo constituyen las roturas de una sola hebra de ADN. Este tipo de alteraciones son fácilmente reparables y raramente ocasionan mutaciones. Sin embargo, dosis más altas de radiación son capaces de inducir roturas de ambas hebras del ADN, alteraciones que ocasionan con mayor frecuencia fallos en la reparación y que pueden conducir al desarrollo de alteraciones cromosómicas. Además, las radiaciones ionizantes pueden inducir

cambios de bases en la secuencia de ADN, entrecruzamiento de hebras, daños múltiples o incluso alteraciones epigenéticas (Stuart *et al.*, 2007).

Al igual que los estudios en supervivientes japoneses de las bombas atómicas, el exceso de leucemias inducidas por RT parece iniciarse en los primeros 5 años tras la exposición, alcanza su máximo pico en torno a los 10 años y desciende significativamente a partir de los 15 años. La incidencia relativa de leucemias radioinducidas depende de la dosis, duración de la exposición y área medular expuesta (Smith *et al.*, 2002). Las dosis fraccionadas de radiación son menos leucemogénicas que dosis únicas mayores, ya que permiten una mayor eficiencia en los mecanismos de reparación del ADN. En una aparente paradoja el riesgo parece ser mayor cuando la exposición con bajas dosis afecta a grandes áreas de médula ósea, mientras las irradiaciones con altas dosis sobre áreas limitadas parecen tener un afecto leucemogénico menor. Este hecho se atribuye a una mayor apoptosis inducida por las altas dosis de radiación sobre las células expuestas (Inskip *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 2002).

De un modo general se estima que los pacientes sometidos a RT para el tratamiento de neoplasias o de otras enfermedades no malignas tienen un riesgo dos o tres veces mayor de desarrollar una LMA-t/SMD-t (Smith *et al.*, 2002). Asimismo, cuanto menor sea la edad en el momento de la exposición mayor es el riesgo leucemógeno. El exceso de riesgo de desarrollar LMA-t/SMD-t tras el tratamiento de linfomas no Hodgkin, cáncer de mama, cáncer de cérvix y de cuerpo uterino y sarcoma de Ewing se atribuye al empleo de RT, mientras que el asociado con enfermedad de Hodgkin, cáncer de ovario y cáncer testicular se ha relacionado con el empleo de alquilantes y otros quimioterápicos (Inskip *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 2002).

#### **1.3.4. Agentes quimioterápicos**

Numerosos agentes quimioterápicos usados en el tratamiento de un cáncer primario se han relacionado con el desarrollo subsiguiente de LMA-t/SMD-t. Entre ellos destacan los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II.

Los agentes alquilantes fueron los primeros fármacos citotóxicos en los que se evidenció un potencial leucemógeno (Pedersen-Bjergaard *et al.*, 2002). Además, este efecto se relaciona con la dosis acumulada de la droga, siendo el efecto mayor con el aumento de la edad del paciente. Todos los agentes alquilantes habituales en la terapia antineoplásica tienen un efecto leucemogénico conocido: mecloretamina,

procarbacin, clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, semustina, lomustina, carmustina, prednimustina, busulfán, etc. Sin embargo, aunque el riesgo leucemogénico relativo de estos fármacos no ha sido definitivamente establecido, algunos como el melfalán parecen condicionar un mayor riesgo que otros, como la ciclofosfamida, por razones que son desconocidas (Krishnan A *et al.*, 2000). Los agentes alquilantes suelen causar deleciones del brazo largo o pérdidas completas de los cromosomas 5 y 7, frecuentemente en el contexto de cariotipos complejos. Una especial susceptibilidad a la rotura de las regiones centroméricas o pericentroméricas tras la exposición a alquilantes podría explicar, al menos en parte, este fenómeno (Andersen *et al.*, 2000). Además, los agentes alquilantes pueden ocasionar mutaciones puntuales en algunos oncogenes como *RAS* (Pedersen-Bjergaard *et al.*, 1998). Sin embargo, estos efectos no están restringidos a determinados genes o regiones cromosómicas, y posiblemente, la selección de células con alteraciones de los cromosomas 5 y 7 venga condicionada por una ventaja proliferativa de las células portadoras de estas alteraciones.

Por su parte los fármacos que actúan inhibiendo a la topoisomerasa II han sido también relacionados con el desarrollo de LMA-t/SMD-t (Andersen *et al.*, 1998). Entre ellos destacan las epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido) y los agentes intercalantes como las antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina) o las antracenodionas (mitoxantrone). Todos ellos se relacionan con translocaciones balanceadas que dan lugar a genes de fusión. Las translocaciones más comúnmente identificadas afectan a 11q23 (32%), 21q22 (15%), inv(16) (9%) o t(15;17) (8%) (Rowley *et al.*, 2002). Estas alteraciones recurrentes dan lugar a diversos reordenamientos de los genes *MLL*, *RUNX1*, *CBFB* o *RARA*.

Más recientemente el empleo de altas dosis de QT seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) para el tratamiento de algunas neoplasias como el cáncer de mama o linfomas se ha relacionado con el desarrollo de LMA-t/SMD-t. El tiempo medio de su aparición se sitúa entre los 47-50 meses tras el auto-TPH, aunque varía notablemente en función de la terapia previa, el método empleado para la movilización de células progenitoras y el régimen de acondicionamiento (Traweek *et al.*, 1996; Krishnan A *et al.*, 2000; Pedersen-Bjergaard *et al.*, 2000; Gilliland *et al.*, 2002).

### 1.3.5. Susceptibilidad individual

Los mecanismos que condicionan una susceptibilidad individual a la leucemia son en su mayor parte desconocidos. No obstante, existen indicios que sugieren que algunas variantes polimórficas normales de determinados genes (como los genes de detoxificación de xenobióticos o tóxicos ambientales, metabolización de drogas, etc.) junto con factores dietéticos, exposición a carcinógenos ambientales o características individuales del sistema inmune podrían predisponer al desarrollo de leucemia (Bolufer *et al.*, 2006).

Dado que sólo una minoría de pacientes desarrolla leucemia tras la exposición a QT, se ha sugerido que diferencias en la metabolización de los diversos fármacos podrían predisponer a ciertos pacientes al desarrollo de una LMA-t/SMD-t. Los polimorfismos en los genes que codifican enzimas de metabolización de drogas son muy comunes y podrían contribuir al riesgo de desarrollo de LMA-t/SMD-t en pacientes sometidos a tratamientos con QT. Estos polimorfismos podrían explicar diferencias en la metabolización de estos agentes y condicionar una menor capacidad de detoxificación o de reparación del daño genético inducido por el fármaco. Si bien es cierto que estos polimorfismos considerados de forma aislada no se acompañan de un incremento dramático en el riesgo de leucemia, sí parecen contribuir como factores de baja penetrancia en el desarrollo de neoplasias secundarias (Bolufer *et al.*, 2006).

Entre los genes que se han estudiado destacan los genes que codifican los citocromos P450 (CYPs) relacionados con la fase I del metabolismo (oxidación/activación), la Glutathion S-metiltransferasa (GSTT1, GSTM1, GSTP1) implicada en la fase II del metabolismo (conjugación/detoxificación), la NAD(P)H:quinona oxoreductasa 1 (NQO1) que actúa en el metabolismo de los radicales libres y el estrés oxidativo, genes relacionados con el metabolismo del ácido fólico (MTHFR, TYMS, SHMT1, MTRR) y, finalmente, genes relacionados con la maquinaria de reparación del ADN (hMLH1, hMSH2, hMSH3, RAD51, XRCC1, XRCC3, XPD, XPG, CHEK2 y ATM) que pueden ocasionar inestabilidad genómica (Bolufer *et al.*, 2006).

De todos ellos, la mayoría de los estudios coinciden en establecer una relación inequívoca de los polimorfismos en la NQO1 y los genes relacionados con la reparación del ADN con un mayor riesgo de desarrollo de LMA-t/SMD-t (Bolufer *et al.*, 2006). Un estudio llevado a cabo por nuestro grupo muestra además una fuerte asociación entre el riesgo de LMA-t/SMD-t y la existencia concomitante de

polimorfismos en tres de los genes mencionados (*CYP1A1\*2A*, *del{GSTT1}* y *NQO1\*2*) (Bolufer P *et al.*, 2007). Así, la ausencia de polimorfismos en estos tres genes disminuiría sensiblemente el riesgo de LMA-t/SMD-t, mientras que la presencia de polimorfismos sólo en la *NQO1* o, especialmente, un perfil caracterizado por la combinación de polimorfismos en los tres genes a un tiempo aumentaría notablemente el citado riesgo (Bolufer *et al.*, 2007). Asimismo, la existencia de polimorfismos en estos genes podrían condicionar una respuesta diferente a la terapia (Barragán *et al.*, 2006).

### 1.3.6. Virus

La implicación de los virus en la leucemogénesis, ampliamente contrastada en modelos experimentales y en animales (Zuber *et al.*, 2009), queda limitada en humanos a tres virus fundamentalmente: el virus de Epstein-Barr (VEB) (List *et al.*, 1987), el virus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-I) (Manns *et al.*, 1993) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Aricò *et al.*, 1991). El VEB, perteneciente al género de los herpesvirus, se ha relacionado con ciertas formas endémicas de linfoma de Burkitt, fundamentalmente en regiones de África, así como con otro tipo de linfomas. El HTLV-I se relaciona con la leucemia-linfoma T del adulto, que presenta una mayor incidencia en regiones del suroeste de Japón. En ambos casos la expresión parcial de material de los virus VEB y HTLV-I en el tumor parece sugerir una implicación directa en la génesis de la neoplasia. Por el contrario, el VIH se asocia a un mayor riesgo de linfomas por un mecanismo indirecto, probablemente relacionado con la inmunodeficiencia por el virus.

### 1.4. Patogenia

Aunque en los últimos años se han producido avances notables en la caracterización de diversas alteraciones moleculares claves en la leucemogénesis, buena parte de los mecanismos patogénicos siguen siendo desconocidos. Sin embargo, existen diversos indicios que sugieren que la leucemogénesis es un proceso multifactorial en el cual la susceptibilidad de los progenitores hematopoyéticos debe ser activada por los agentes inductores en múltiples etapas (Cervera *et al.*, 2007).

En conjunto, cada una de las alteraciones afecta a una gran variedad de rutas moleculares que finalmente desencadenan la enfermedad a través de la proliferación

incontrolada de precursores mieloides inmaduros. Los blastos leucémicos compiten con ventaja con las células hematopoyéticas normales e inhiben su crecimiento. El resultado final es la expansión clonal de las células blásticas inmaduras mieloides que puede afectar a una o varias líneas mieloides, provocando la desaparición prácticamente total de las células hematopoyéticas normales, infiltrando la médula ósea, la sangre circulante y otros tejidos, produciendo, finalmente, una insuficiencia medular y alteraciones en la función de otros órganos infiltrados.

#### **1.4.1. Alteraciones cromosómicas en la LMA**

Alrededor del 50-60% de las LMA presentan anomalías cromosómicas en el momento del diagnóstico. En la **Tabla 1** se muestran las principales alteraciones cromosómicas que afectan a los pacientes con LMA. La distribución de los cariotipos puede variar entre los distintos grupos de edad. En las LMA de niños y adultos jóvenes existe un predominio de translocaciones balanceadas. En los ancianos o en leucemias secundarias, por el contrario, existe un predominio de las alteraciones numéricas o no balanceadas, en particular las pérdidas o deleciones de los cromosomas 5 (-5/5q-) y 7 (-7/7q-). La trisomía 8, por otra parte, es la anomalía cromosómica más frecuente en los trastornos mieloides (Saumell *et al.*, 2012), afecta a todos los grupos de edad y se le atribuye un significado pronóstico intermedio. Los cariotipos complejos (tres o más anomalías) son particularmente ominosos en cualquier grupo de edad.

Un gran número de estas anomalías son recurrentes y se asocian con subtipos morfológicos o fenotipos específicos. En los últimos años, el extraordinario desarrollo de las técnicas citogenéticas y moleculares, ha permitido la identificación precisa de muchos genes implicados en la leucemogénesis (Such *et al.*, 2010).

**Tabla 1.** Principales alteraciones cromosómicas en la LMA

Alteración cromosómica	Genes involucrados	Morfología*	Pronóstico
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1/RUNX1T1</i>	M2	Bueno
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML/RARA</i>	M3 y M3v	Bueno
inv(16)(p13q22)/t(16;16)	<i>CBFβ/MYH11</i>	M4-Eo	Bueno
anomalías 11q23	MLL/Otros	M4 y M5	Intermedio
+8		LMA	Intermedio
del(9q)		LMA	Intermedio
t(6;9)(q23;q34)	<i>DEK/NUP214</i>	M2 y M4 con basofilia	Malo
t(8;16)(p11;p13)	<i>MOZ/CBFB</i>	M5	Malo
inv(3)(q21q26)/t(3;3)	<i>EVI1</i>	M1 y M7	Malo
-5/5q- y -7/7q-		LMA con displasia y secundarias	Malo
Cariotipos complejos		M0, M6 y otros	Malo
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR/ABL</i>	M1	Malo

\* Asociaciones más frecuentes aunque no exclusivas

Las alteraciones moleculares presentes en las leucemias agudas suelen afectar a genes que desempeñan un papel clave en la biología de la célula, por estar implicados, entre otros, en el control del ciclo celular, en la diferenciación celular o en los fenómenos de apoptosis. Los principales mecanismos por los cuales se producen estas alteraciones en los genes se detallan a continuación.

### **Anomalías balanceadas: translocaciones recíprocas e inversiones**

Estas alteraciones genéticas, muy frecuentes en leucemias, consisten en la trasposición unidireccional o recíproca de un fragmento de un cromosoma a otro (translocación cromosómica) o dentro del mismo cromosoma (inversión). En ellas no existen pérdidas o ganancias netas de material, los puntos de rotura son específicos y, a menudo, tienen gran relevancia clínica. Estas anomalías inducen la desregulación genómica mediante dos mecanismos:

**Activación de un gen crítico en los procesos celulares de supervivencia o ciclo celular (protooncogén).** La translocación yuxtapone secuencias promotoras

procedentes de otro cromosoma al lado de dicho gen sin modificar su estructura pero induciendo su activación. Como ejemplo de estas alteraciones en la LMA destacan la  $inv(3)(q21q26)$  y la  $t(3;3)(q21;q26)$  que se asocian con displasia megacariocítica y un pronóstico muy adverso, donde los genes involucrados son el gen *EVI1* (3q26) y el gen *RPN1* (3q21). El gen *EVI1* sufre un fenómeno de sobreexpresión por este mecanismo (Poppe *et al.*, 2006; Vázquez *et al.*, 2011).

**Generación de un gen híbrido.** En este caso dos genes diferentes se fusionan generando un gen híbrido funcionante capaz de ser transcrito a ARN y de generar una nueva proteína. Estas proteínas contienen dominios estructurales y funcionales que difieren de las proteínas salvajes. Las proteínas quiméricas tienen propiedades oncogénicas porque mantienen dominios que les permite unirse al ADN y actuar como factores de transcripción desequilibrando la actividad del ciclo celular y el proceso de diferenciación. Este es el mecanismo más frecuente implicado en las translocaciones que aparecen en la LMA: la  $t(15;17)$  con el reordenamiento *PML/RARA* (Hasan *et al.*, 2008), la  $t(8;21)$  con *RUNX1/RUNX1T1* y la  $inv(16)$  con *CBFB/MYH11*. Se han identificado genes que pueden recombinarse con gran variedad de otros genes, dando lugar a leucemias que pueden tener diferente fenotipo y linaje celular. Por ejemplo, el gen *MLL* en 11q23 puede estar alterado en casos de LLA, LMA primaria o secundaria, leucemia bifenotípica y algunos casos de SMD y linfoma. En el caso de la LMA, la translocación recíproca más frecuente que afecta a 11q23 es la  $t(9;11)(p22;q23)$ , asociada generalmente con diferenciación monocítica.

#### **Anomalías no balanceadas: deleciones, isocromosomas, cromosomas en anillo**

Se produce una pérdida neta de material genético que conduce a la eliminación de genes críticos, generalmente genes supresores tumorales (p.ej.: *TP53*), con la consiguiente pérdida de su función. Dada la duplicidad del ADN, el alelo residual no alterado sería capaz de mantener la función normal del gen, por lo que para tener efecto leucemogénico se necesita que la pérdida de material genético sea doble o se asocie con otros mecanismos en el segundo alelo, tales como translocación, metilación o mutación puntual. Estas alteraciones son más frecuentes en pacientes ancianos y en SMD, leucemias secundarias y recaídas o enfermedad avanzada, a menudo asociado a alteraciones numéricas. Los puntos de rotura pueden variar de un paciente a otro. En las hemopatías malignas destacan las deleciones de 5q, 7q, 9p, 12p, 13q, 17p y 20q (Solé *et al.*, 2000; Solé *et al.*, 2005; Schanz *et al.*, 2012) en las cuales se supone la presencia de genes supresores de tumores. Sin embargo,

parecen estar implicados más en la progresión tumoral que en la iniciación de la leucemogénesis, como lo sugiere la mayor incidencia de estas deleciones en las leucemias secundarias y en fases avanzadas de la enfermedad.

### ***Alteraciones numéricas de los cromosomas***

Estas anomalías no debidas al azar se encuentran en una amplia variedad de hemopatías malignas. Como ejemplo, la trisomía del cromosoma 8 es la anomalía aislada más frecuente en la LMA, pero también puede aparecer en SMD (Saumell *et al.*, 2012). Asimismo, puesto que es la anomalía secundaria más común, es un indicador de evolución clonal en la crisis blástica de la LMC, la LMA en recaída y de la transformación leucémica de los SMD. Otras trisomías observadas con cierta frecuencia en los pacientes con LMA afectan a los cromosomas 4, 11, 13, 21 y 22. Cómo el desequilibrio genético creado por una trisomía (o cualquier otra hiperploidía) contribuye a la leucemogénesis no ha sido todavía satisfactoriamente explicado en el ámbito molecular.

#### ***1.4.2. Amplificación de genes***

Tales como “double minutes” (dm) y regiones homogéneamente teñidas (HSR, homogeneous staining regions). En general son poco frecuentes en las LMA. Sin embargo, son muy frecuentes en otros tipos de tumores, como el neuroblastoma y el carcinoma de mama.

#### ***1.4.3. Mutaciones***

Estas alteraciones consisten en la pérdida o sustitución de una o varias bases en la cadena del ADN. El material genético se ve afectado muy frecuentemente por este tipo de alteraciones, siendo las consecuencias muy diversas. Las mutaciones pueden provocar la interrupción prematura de las cadenas proteicas si la alteración condiciona la aparición de un codón de parada (mutación sin sentido), lo que conlleva la síntesis de proteínas truncadas anormales. Al producirse la mutación, puede no alterarse la funcionalidad de la proteína si no se provoca el cambio de un aminoácido (mutaciones del mismo sentido) o si el cambio no afecta a la estructura de la proteína (mutaciones silenciosas). Sin embargo, un cambio en una sola base puede alterar la

estructura o la función de una proteína si se produce el cambio de un aminoácido por otro muy distinto o si el cambio afecta a una posición crítica (mutaciones de diferente sentido).

En los últimos años se ha producido un notable progreso en la identificación de mutaciones en la LMA. Entre ellas se distinguen al menos dos amplias clases de mutaciones: las mutaciones de clase I que confieren una ventaja proliferativa y/o de supervivencia a las células sin afectar a su capacidad de diferenciación, y las mutaciones de clase II que impiden la normal diferenciación de las células hematopoyéticas. Entre las primeras se incluyen las mutaciones que afectan a la transducción de señales y que con frecuencia suponen la activación constitutiva de diversas proteínas, muchas de ellas con actividad tirosín-quinasa, como las duplicaciones internas en tándem de *FLT3* (*FLT3-ITD*) (Moreno *et al.*, 2003), las mutaciones de *KIT* (Fuster *et al.*, 2009), *RAS*, *BRAF* o *PTPN11* y el reordenamiento *BCR/ABL*. Las mutaciones y reordenamientos de clase II por el contrario afectan casi invariablemente a factores de transcripción como *CBF* (*AML1* y *CBPB*) o *RARA*, miembros de la familia *HOX*, proteínas reguladoras de la transcripción como MLL, proteínas coactivadoras de la transcripción, etc. (Gilliland *et al.*, 2002). Sin embargo, buena parte de las alteraciones genéticas que subyacen en esta enfermedad son todavía desconocidas. Es más, los últimos hallazgos en este campo permiten aventurar una patogenia mucho más compleja en la que la alteración de diversas rutas celulares críticas por un amplio abanico de anomalías (tanto genéticas como epigenéticas) podría contribuir de forma determinante al fenotipo leucémico.

Las mutaciones en los genes *FLT3*, *NPM1* y *CEBPA* permiten una clasificación pronóstica de los pacientes con LMA y cariotipo normal. Las mutaciones de *NPM1* o *CEBPA* se han incluido ya en la clasificación de la OMS 2008 (Arber *et al.*, 2008) como subentidades provisionales, ya que ambas alteraciones parecen ser eventos genéticos primarios con un papel causal de la enfermedad (Fuster *et al.*, 2011).

**Mutaciones de *FLT3*:** Mayoritariamente, las mutaciones del gen *FLT3* provocan la activación constitutiva de su dominio tirosín-quinasa. Estas mutaciones (repeticiones internas en tándem, ITD) afectan a la región yuxtamembrana en el 20-27% de los pacientes con LMA con cariotipo normal, mientras que el 5-7% de los pacientes presentan mutaciones que afectan al dominio quinasa (D835) (Kottaridis *et al.*, 2001; Yamamoto *et al.*, 2001; Schnittger *et al.*, 2002; Thiede *et al.*, 2002; Moreno *et al.*, 2003). Pese a algunas discrepancias, casi todos los estudios coinciden en otorgar un papel pronóstico adverso a la presencia de mutaciones de *FLT3-ITD* (Whitman *et al.*,

2001; Stirewalt *et al.*, 2004; Reindl *et al.*, 2006; Schittenhelm *et al.*, 2006). Algunos estudios han sugerido también que el número de mutaciones encontradas en cada paciente (Kottaridis *et al.*, 2001) o la longitud de los segmentos duplicados (Stirewalt *et al.*, 2006) podrían asimismo tener influencia pronóstica. En contraste, las mutaciones *FLT3*-D835 no aparecen acompañarse de un pronóstico adverso en los pacientes de riesgo citogenético intermedio o cariotipo normal (Gale *et al.*, 2005; Heidel *et al.*, 2006; Bornhäuser *et al.*, 2007).

**Mutaciones de *NPM1*:** las inserciones 'in-frame' en el exón 12 se encuentran en aproximadamente el 30% de los pacientes con cariotipo normal. Este gen se encuentra implicado en diversas translocaciones cromosómicas asociadas a linfomas o leucemias y las mutaciones detectadas producen una proteína *NPM1* aberrante que se deslocaliza en el citoplasma, dónde no puede desempeñar su función (Falini *et al.*, 2005). Estas mutaciones se asocian con un pronóstico relativamente favorable en pacientes con cariotipo normal que carecen de mutaciones *FLT3*-ITD (Thiede *et al.*, 2006).

**Mutaciones de *CEBPA*:** se han descrito en pacientes con LMA con cariotipo normal con una frecuencia entre el 7 y el 11% y resultan en una pérdida de función de *CEBPA*, que facilita la leucemogénesis por un bloqueo en la diferenciación. La mayoría de las mutaciones en *CEBPA* se caracterizan por la combinación de una mutación en la región N-terminal y otra mutación en la región Bzip, cada una en un alelo diferente. Pese a que se han descrito mutaciones heterocigotas en un único alelo (Barjesteh *et al.*, 2003), se ha demostrado que tan solo las mutaciones bialélicas confieren un pronóstico favorable a los pacientes portadores (Lin *et al.*, 2005; Wouters *et al.*, 2009; Dufour *et al.*, 2010). Así, los pacientes con mutaciones de *CEBPA* tienen un curso clínico favorable con mejores porcentajes de supervivencia, supervivencia libre de evento (SLEV) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años que el resto de pacientes del grupo de riesgo citogenético intermedio o con cariotipo normal. No obstante, al igual que ocurre con las mutaciones de *NPM1*, parece que el valor pronóstico favorable de las mutaciones de *CEBPA* se pierde cuando éstas se acompañan de *FLT3*-ITD en un mismo paciente (Mrózek *et al.*, 2007; Mrózek *et al.*, 2009).

Por otra parte, buena parte de las alteraciones genéticas que subyacen en esta enfermedad son todavía desconocidas. Por ello, independientemente del estudio de las mutaciones conocidas, la lista de anomalías genéticas estudiadas en este

grupo de pacientes va creciendo día a día y muchas de ellas están siendo incluidas en la caracterización molecular de la LMA.

**Nuevas alteraciones moleculares en la LMA:** recientemente, merced sobre todo a las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación (next-generation sequencing, NGS) la lista de los genes que juegan un papel en la fisiopatología de la LMA está creciendo rápidamente, permitiendo una mejor caracterización de la enfermedad (Ley *et al.*, 2008; Mardis *et al.*, 2009). En la **Tabla 2** se muestran algunas de las mutaciones cuyo significado clínico se ha explorado. Entre estos hallazgos destacan la identificación de nuevas mutaciones en genes como *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *WT1*, genes del *spliceosoma* o del complejo cohesina, entre otras (Barragán *et al.*, 2004; Ley *et al.*, 2008; Mardis *et al.*, 2009; Ley *et al.*, 2010; Marcucci *et al.*, 2010; Grossmann *et al.*, 2011; Ibáñez *et al.*, 2012; Luna *et al.*, 2012; Dolz *et al.*, 2013; Fuster *et al.*, 2013; Luna *et al.*, 2013; Menezes *et al.*, 2013; Barragán *et al.*, 2015).

**Tabla 2.** Nuevas variaciones genéticas recurrentes en adultos con LMA: significado biológico y clínico.

Gen	Frecuencia de mutaciones	Implicación clínica
<b>IDH1/IDH2</b>	16% LMA ( <i>IDH1</i> 6%; <i>IDH2</i> , 8%).  Asociadas con LMA-CN ( <i>IDH1</i> 10-16%; <i>IDH2</i> , 10-19%)	Asociadas a mutaciones en <i>NPM1</i> <sup>pos</sup> / <i>FLT3-ITD</i> <sup>neg</sup> confieren mayor riesgo de recaída e inferior SG.  Son mutuamente excluyentes.  <i>IDH2</i> más frecuente en pacientes mayores.
<b>KIT</b>	25-30% de LMA-CBF	Se asocian con peor evolución.  Ensayos clínicos evaluando inhibidores de <i>KIT</i> .
<b>WT1</b>	Mutaciones encontradas en 10-13% de LMA-CN	Papel pronóstico por esclarecer. <i>WT1</i> SNP <i>rs.16754</i> asociado con un peor pronóstico en LMA-CN.
<b>RUNX1</b>	5-13% de LMA.  Asociado con trisomía 13, trisomía 21 y cariotipo normal	Mutaciones asociadas con <i>MLL-PTD</i> ; correlación inversa con la presencia de mutaciones en <i>CEBPA</i> y <i>NPM1</i> .  Asociado a una menor RC, SLR y SG.
<b>MLL-PTD</b>	5-11% de LMA-CN  >90% de pacientes con trisomía 11	Asociación con una menor RFS y EFS. No es un factor pronóstico independiente.
<b>NRAS</b>	9-14% de LMA-CN  >40% de LMA-CBF	No se ha asociado con ningún factor pronóstico. Podría predecir la sensibilidad al tratamiento.
<b>KRAS</b>	5-17% de LMA-CBF	No se ha asociado con ningún factor pronóstico.
<b>TP53</b>	56-76% de LMA de cariotipo complejo	Asociado a cariotipos complejos y con una evolución peor.
<b>TET2</b>	<10% LMA	Significación clínica en investigación.
<b>ASXL1</b>	7-30% LMA <i>de novo</i>	Significación clínica en investigación.
<b>CBL</b>	Mutaciones raras en LMA	Sin impacto pronóstico.

Abreviaturas: LMA, leucemia mieloide aguda; CN, cariotipo normal; FAB, Franco-Americana-Británica; SMD, síndrome mielodisplásico; NPM neoplasias mieloproliferativas; RC, remisión completa; SLR, supervivencia libre de recaída; SG, supervivencia global; SLE, supervivencia libre de enfermedad; ITD, duplicación interna en tandem; TKD, dominio tirosín quinasa; UPD, disomía uniparental; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; CBF, core-binding factor; JM, dominio yuxtamembrana; PTD, duplicación parcial en tandem (Marcucci *et al.*, 2011; Walker *et al.*, 2011).

#### 1.4.4. Fenómenos epigenéticos

En el inicio y progresión de las LMA intervienen no sólo alteraciones genéticas sino también fenómenos epigenéticos que originan alteraciones trasmisibles en el patrón de expresión génica sin cambios en la secuencia primaria de nucleótidos del ADN. La desregulación de estos mecanismos epigenéticos puede conducir a la transcripción aberrante de genes involucrados en el crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Entre los mecanismos epigenéticos mejor estudiados en las LMA destacan la metilación del ADN (Valencia *et al.*, 2009; Martín *et al.*, 2009; Álvarez *et al.*, 2010) y la acetilación/desacetilación de histonas.

Recientemente se ha observado que muchos de los genes en los que se han identificado mutaciones están implicados en mecanismos de regulación epigenética. La metilación aberrante del ADN, frecuentemente detectada en las neoplasias mieloides malignas, está asociada fundamentalmente con el silenciamiento de genes supresores de tumores y se cree que contribuye a la progresión de la enfermedad y a un peor pronóstico. Un ejemplo de estas nuevas mutaciones son las detectadas en los genes *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2* y *DNMT3A*. Las mutaciones de *IDH* pueden conducir a una disminución en la hidroxilación de 5mC y las mutaciones de *DNMT3A* afectan a la metilación de histonas de forma funcionalmente similar a las mutaciones de *ASXL1*. Por otro lado, se ha descrito que las mutaciones en genes como *c-CBL* activan de forma aberrante a genes como *FLT3*, provocando una diferenciación y proliferación de las células hematopoyéticas anómalas (Jankowska *et al.*, 2011).

#### 1.5. Diagnóstico de la LMA

El diagnóstico de la LMA se basa en una minuciosa caracterización de los rasgos morfológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares del clon leucémico.

El proceso se inicia generalmente con el estudio de un hemograma a un paciente con síntomas y/o signos clínicos poco específicos, habitualmente comunes a otras enfermedades, que se deben a la insuficiencia medular (síndrome anémico, infeccioso y hemorrágico) y/o a la infiltración leucémica de órganos extramedulares (bazo, ganglios, hígado, encías, piel, SNC, etc.). Las anomalías encontradas en los recuentos hemoperiféricos conducen al estudio detallado de la morfología de las células sanguíneas, en especial de las células nucleadas.

Tras la observación de la sangre periférica, el estudio citológico del aspirado de médula ósea es el paso necesario para el diagnóstico definitivo de una LMA. Para el estudio medular, se realizan punciones de cavidades medulares con fácil acceso, como es el mango esternal o las crestas ilíacas, empleando agujas y/o trócares especiales y anestesia local cuando es requerida. El aspirado medular suele ser sencillo de obtener, ofreciendo un material grumoso formado por abundante celularidad. Sin embargo, diversas circunstancias pueden dificultar la obtención del mismo, como es la presencia de una médula abarrotada de células y compacta (médula empaquetada), la mielofibrosis característica de la variedad megacarioblástica o la rápida coagulación del aspirado medular, característica de la LPA. El recuento diferencial de 500 células de la médula ósea debe mostrar al menos un 20% de células blásticas sobre la celularidad nucleada total (clasificación OMS; Arber *et al.*, 2008) para establecer el diagnóstico de leucemia aguda. Este criterio cuantitativo se modifica en las siguientes circunstancias: a) Si la población eritroblástica supone  $\geq 50\%$  de la celularidad nucleada total. En estos casos, la proporción  $\geq 20\%$  de blastos debe referirse a la celularidad no eritroide, excluyendo también linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Se trataría del subtipo de LMA con diferenciación eritroide predominante, también denominado eritroleucemia aguda o M6 de la clasificación FAB; y b) Si hay promielocitos atípicos característicos de la LPA. Este dato por sí mismo determina el diagnóstico de esta peculiar variedad de LMA. Además del recuento de la población blástica, el examen morfológico permite valorar la presencia de granulación azurófila o bastones de Auer, así como cuantificar el grado de mielodisplasia medular y el número de líneas afectas en su caso.

A continuación, el empleo de técnicas citoquímicas permite caracterizar de un modo más preciso los blastos leucémicos. En la LMA la población blástica muestra, de un modo general, positividad citoquímica a la reacción de mieloperoxidasa (MPO) o su equivalente Negro Sudán B. Además, otras reacciones permiten identificar con más precisión la estirpe celular, como por ejemplo la inhibición de esterasas no específicas (NASDA) por fluoruro sódico en el caso de la serie monocítica.

La caracterización inmunofenotípica contribuye al diagnóstico de forma fundamental y es esencial para el diagnóstico de algunos subtipos específicos así como para la monitorización de la Enfermedad Mínima Residual (EMR). Los antígenos de superficie e intracitoplasmáticos de interés son reconocidos por anticuerpos monoclonales conocidos genéricamente con el prefijo CD ("cluster" de diferenciación). La característica común de las células blásticas de la LMA es la positividad a los

marcadores panmieloides CD13, CD33 y CD117. Además, otros marcadores muestran una alta correlación con las líneas celulares predominantes en determinados subtipos de LMA. Así, el componente monocítico tiene una correlación alta con la expresión de CD14, el eritroide con la glicoforina A y el megacarioblástico con los marcadores plaquetarios CD41/CD61 y CD42. La diferenciación monocítica, a su vez, puede confirmarse por la reactividad al CD11c, CD36 o ambos. Los promielocitos atípicos, característicos de la LPA, muestran una ausencia de reactividad a antígenos de compatibilidad de clase I (HLA-DR) y con frecuencia a CD15.

Como se discutirá más adelante, los hallazgos citogenéticos al momento del diagnóstico en la LMA son considerados en la actualidad como uno de los factores pronósticos más importantes en esta patología. Diversos estudios llevados a cabo en series amplias así lo demuestran y, con algunas variaciones, han permitido estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo (favorable, intermedio y desfavorable) en función de las alteraciones encontradas en el cariotipo (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010, Slovak *et al.*, 2000). Sin embargo, el grupo de riesgo citogenético intermedio, que comprende a la mayoría de pacientes con LMA, es un grupo altamente heterogéneo en el que, con toda probabilidad, se agrupan entidades diferentes en cuanto a etiopatogenia, pronóstico y respuesta al tratamiento. Dentro de este grupo destacan por su frecuencia aquellos pacientes que no presentan ninguna anomalía cromosómica detectable al microscopio. Así, entre el 40 y 50% de los pacientes con LMA (25% en el caso de los niños) tienen un cariotipo normal en el momento del diagnóstico (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010, Slovak *et al.*, 2000).

Además de permitir la detección de reordenamientos específicos, los avances recientes en la caracterización molecular de estos pacientes han permitido la identificación de diversas alteraciones moleculares que pudieran jugar un papel determinante en la leucemogénesis y que han ayudado a delimitar diversos subgrupos de riesgo dentro del grupo de pacientes con cariotipo normal e intermedio. Así, se han descrito mutaciones de genes como *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* o *MLL*, entre otros, o la expresión aberrante de algunos genes como *EVI1*, *BAALC*, *WT1*, *ERG*, etc. (Barragan *et al.*, 2004; Gaidzik *et al.*, 2008; Renneville *et al.*, 2008).

## 1.6. Clasificación de la LMA

La clasificación de las LMA ha experimentado cambios notables durante las tres últimas décadas; desde una aproximación meramente morfológica, basada en la apariencia de las células leucémicas al microscopio, pasando por la incorporación de las técnicas citoquímicas y el estudio mediante anticuerpos monoclonales del inmunofenotipo hasta, finalmente, el empleo de los métodos citogenéticos y moleculares.

La primera clasificación del grupo cooperativo Franco-Américo-Británico (FAB), propuesta en 1976 (Bennett *et al.*, 1976), se basaba exclusivamente en criterios citológicos y citoquímicos y buscaba identificar el equivalente leucémico de las células mieloides para cada estadio de diferenciación. En esta primera clasificación se reconocían seis tipos de LMA designados con la letra M seguida por un número del 1 al 6 en función del grado de maduración y la línea celular fundamentalmente afecta (**Tabla 3**). Posteriormente, en sucesivas revisiones (Bennett *et al.*, 1985; Bennett *et al.*, 1985b; Bennett *et al.*, Bennett *et al.*, 1988; Bennett *et al.*, 1991), el grupo FAB fue refinando su clasificación con el reconocimiento de nuevos subtipos de LMA (M0, M3V, M4Eo y M7), así como nuevos criterios para el diagnóstico de la LMA-M6, entre otras modificaciones. Para el reconocimiento de estos subtipos, el grupo FAB incorporó algunos criterios basados en el estudio inmunofenotípico y ultraestructural (M0 y M7). En el reconocimiento de la M3 variante fue históricamente crítico el reconocimiento de una anomalía citogenética específica de la LPA, la t(15;17) (Rowley *et al.*, 1977). La clasificación FAB define la LMA por la presencia de una cifra de blastos en médula ósea superior al 30%.

**Tabla 3.** Clasificación FAB de la LMA.

Denominación	Morfología	Frecuencia (%)
M0	LMA sin diferenciación	3
M1	LMA sin maduración	15-20
M2	LMA con maduración granulocítica	25-30
M3 y M3 variante	LPA hipergranular y LPA hipogranular	5-10
M4	LMA mielomonocítica aguda	25-30
M4Eo	LMA mielomonocítica aguda con eosinofilia	5-10
M5a y M5b	LMA monoblástica aguda	2-10
M6	Eritroleucemia	3-5
M7	LMA megacarioblástica	3-12

LMA: leucemia mieloblástica aguda; LPA: leucemia promielocítica aguda.

Sin embargo, el conocimiento cada vez más profundo de la biología de la LMA que ha tenido lugar en los últimos años, puso de manifiesto la necesidad de incorporar nuevos parámetros para una correcta agrupación. Con este objetivo nace la clasificación de la OMS que pretende incorporar e interrelacionar la morfología, la citogenética y las alteraciones moleculares, buscando ser no sólo una herramienta útil para el diagnóstico, sino también en la clínica al correlacionarse de una forma más precisa con el pronóstico (Harris *et al.*, 1999; Vardiman *et al.*, 2002). La versión revisada del año 2008 de esta clasificación se muestra en la **Tabla 4**.

Entre otras, una consideración importante de esta clasificación es la definición de LMA por la presencia de un 20% de blastos en lugar del 30%. Además, el reconocimiento de subtipos leucémicos caracterizados por la presencia de alteraciones citogenéticas específicas (como la t(15;17), t(8;21) e inv(16)) ha determinado que la clasificación OMS considere como LMA casos con baja presencia de blastos que antes eran diagnosticados de SMD. Finalmente, esta clasificación distingue como subgrupos específicos aquellas LMA con alteraciones citológicas o citogenéticas relacionadas con la mielodisplasia (precedidas o no de un SMD) y las LMA secundarias a tratamientos citotóxicos. El resto de pacientes no definidos en las

categorías descritas son clasificados según su estirpe y el grado de diferenciación de los blastos.

**Tabla 4.** Clasificación de las neoplasias mieloides agudas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2008)\*

<b>1. LMA con anomalías genéticas recurrentes</b>
LMA con t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
LMA con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
LMA con t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> (M3c y M3v)**
LMA con t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> †
LMA con t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
LMA con inv(3)(q21q26) o t(3;3)(q21;26); <i>RPN1-EVI1</i>
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>
Entidad Provisional: LMA con mutaciones en <i>NPM1</i>
Entidad Provisional: LMA con mutaciones en <i>CEBPA</i>
<b>2. LMA con cambios relacionados con mielodisplasia‡</b>
<b>3. LMA relacionada con tratamientos citotóxicos§</b>
<b>4. LMA no especificada de otro modo</b>
LMA mínimamente diferenciada (M0)**
LMA sin maduración (M1)**
LMA con maduración (M2)**
Leucemia aguda mielomonocítica (M4)**
Leucemia aguda monoblástica o monocítica (M5a y M5b)**
Leucemia aguda eritroide (M6)**
Leucemia eritroide pura (M6)**
Eritroleucemia (M6)**
Leucemia aguda megacarioblástica (M7)**
Leucemia aguda basofílica
Panmielosis aguda con mielofibrosis (sinónimos: mielofibrosis aguda, mioesclerosis aguda)
<b>5. Sarcoma mieloide</b>
<b>6. Proliferación mieloide relacionada con el síndrome de Down</b>
Mielopoyesis anormal transitoria
LMA/SMD relacionada con el síndrome de Down
<b>7. Neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica</b>
<b>8. Leucemias agudas de linaje ambiguo</b>
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda fenotípicamente mixta con t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR/ABL1</i>
Leucemia aguda fenotípicamente mixta con t(v;11q23); <i>MLL</i> reordenado
Leucemia aguda fenotípicamente mixta (mieloide / linfoide B), (NOS)

LMA: leucemia mieloblástica aguda; NOS: *not otherwise specified*.

\*Adaptado de Arber *et al.*, 2008.

\*\* Entre paréntesis, su contrapartida en la clasificación FAB.

† Otras translocaciones afectando al gen *MLL* se deben reportar:

‡ Las alteraciones citogenéticas suficientes para diagnosticar LMA con cambios relacionados con mielodisplasia son:

Cariotipo complejo (definido como 3 o más alteraciones cromosómicas).

Alteraciones no balanceadas: -7 o del(7q); -5 o del(5q); i(17q) o t(17p); -13 o del(13q); del(11q); del(12p) o t(12p); del(9q); idic(X)(q13).

Alteraciones balanceadas: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.6;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).

§ Los agentes citotóxicos principalmente implicados en neoplasias hematológicas relacionadas con el tratamiento son: agentes alquilantes, radiaciones ionizantes y los inhibidores de la topoisomerasa II.

|| Las leucemias agudas *BCR/ABL1* pueden presentar un fenotipo mixto linfoide/mieloide, pero de cualquier forma deben tratarse como leucemias linfoblásticas agudas *BCR/ABL1* positivas.

### 1.7. Citogenética de la LMA

El análisis citogenético de la LMA en el momento del diagnóstico revela alguna anomalía cromosómica numérica y/o estructural en torno al 50% de los pacientes (Mrózek *et al.*, 2006) y constituye, probablemente, el principal factor pronóstico para la respuesta a la terapia de inducción y la supervivencia (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010; Mrózek *et al.*, 2006). Algunas de estas alteraciones tienen especial importancia por su frecuencia, sus características clínicas y biológicas y su respuesta al tratamiento. En la **Tabla 5** se detalla la frecuencia de las alteraciones más relevantes descritas en las series de pacientes más amplias publicadas.

**Tabla 5.** Frecuencia de alteraciones citogenéticas en la LMA\*

<b>Alteraciones Citogenéticas</b>	<b>MRC</b> n = 5876 (%) (Grimwade, 2010)	<b>SWOG/ECOG</b> n = 609 (%) (Slovak, 2000)	<b>CALGB</b> n = 1213 (%) (Byrd, 2002)
<b>Normal</b>	2432 (41)	244 (40)	582 (48)
<b>t(8;21)</b>	421 (7)	50 (8)	81 (7)
<b>inv(16)</b>	284 (5)	53 (9)	96 (8)
<b>11q23</b>	211 (4)	42 (7)	54 (5)
<b>+8</b>	547 (10)	25 (4)	41 (3)
<b>-5/del(5q)</b>	275 (4)	36 (6)	86 (7)
<b>-7/del(7q)</b>	424 (7)	52 (9)	95 (8)
<b>t(6;9)</b>	42 (1)	11 (2)	8 (0,7)
<b>t(9;22)</b>	47 (1)	8 (1)	--
<b>abn(3q)</b>	203 (3)	12 (2)	12 (1)
<b>Otras numéricas</b>	1402 (24)	91 (17)	287 (24)
<b>Otras estructurales</b>	2044 (35)	88 (14)	141 (12)
<b>Cariotipos complejos</b>	553 (9)	53 (9)	--

\*Un mismo caso puede ser contado varias veces en diversas categorías. MRC: *Medical Research Council* (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010); SWOG/ECOG: *Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: *Cancer and Leukemia Group B* (Byrd *et al.*, 2002).

La incidencia de estas alteraciones muestra una correlación con la edad de los pacientes. En pacientes de más edad ( $\geq 55$ -60 años) se ha descrito una mayor incidencia de cariotipos complejos, -5/del(5q), -7/del(7q) y cariotipos normales. Por el contrario, los pacientes menores de 55 años muestran una mayor tasa de cariotipos con t(8;21), inv(16) y alteraciones de 11q23 (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010).

### 1.7.1. Sistemas de estratificación del pronóstico basados en la citogenética

Tres importantes sistemas pronóstico han sido propuestos por otros tantos grupos cooperativos [Southwest Oncology Group (SWOG), Medical Research Council (MRC) y Cancer and Leukemia Group B (CALGB)] en los últimos 15 años, basándose en la supervivencia de pacientes incluidos en grandes ensayos clínicos prospectivos (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010, Slovak *et al.*, 2000). Dado que estos estudios incluían poblaciones diferentes y con distintas aproximaciones terapéuticas, no es sorprendente que mostraran diferencias en la estratificación pronóstica de algunas de las anomalías analizadas. No obstante, de un modo general, todos coinciden en identificar tres grupos pronóstico: favorable, intermedio y desfavorable, con distinta probabilidad de recaída y de supervivencia y que, aproximadamente, representan el 20%, 50% y 30% de los casos de LMA, respectivamente (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Pronóstico en función del cariotipo

	N	RC (%)	MI (%)	R (%)	RR (%)	SG (%)	Grupo
<b>Favorable</b>	377	91	8	1	35	65	MRC (1998)
	177	88	--	--	21	55	CALGB
	121	84	--	--	--	55	SWOG/ECOG
<b>Intermedio</b>	1072	86	6	8	51	41	MRC (1998)
	800	67	--	--	67	24	CALGB
	278	76	--	--	--	38	SWOG/ECOG
<b>Desfavorable</b>	163	63	14	23	76	14	MRC (1998)
	147	32	--	--	92	5	CALGB
	184	55	--	--	--	11	SWOG/ECOG

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción; R: resistencia; RR: riesgo de recaída; SG: supervivencia global; MRC: Medical Research Council (Grimwade *et al.*, 1998); SWOG/ECOG: Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: Cancer and Leukemia Group B (Byrd *et al.*, 2002).

En la **Tabla 7** se resume la estratificación pronóstica propuesta por los tres grupos cooperativos. En la última columna se detalla la reciente revisión de la clasificación del MRC (Grimwade *et al.*, 2010) que ha sido la de más amplio uso en Europa. Entre las principales novedades de este último destacan la asignación al grupo de pronóstico desfavorable de algunas de las alteraciones de 11q23 y la definición de cariotipo complejo como aquél con cuatro o más anomalías (en lugar de las 5 que se requerían previamente en este sistema).

**Tabla 7.** Sistemas de estratificación del riesgo citogenético en LMA

Grupo de riesgo	SWOG/ECOG	CALGB	MRC (1998)	MRC (2010)
<b>Favorable</b>	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)/ del(16q)	t(8;21), inv(16)/t(16;16)	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)/de l(16q)	t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/ t(16;16)(p13;q22)
<b>Intermedio</b>	Normal, +8, +6, -Y, del(12p)	Normal, -Y, del(5q), t(6;9), t(6;11), -7/del(7q), +8 aislada o con otra anomalía, del(9q), t(9;11), +11, del(11q), t(11;19)(q23;p13), +13, del(20q), +21	Normal, abn(11q23), +8, del(9q), del(7q), +21, +22, todas las demás	Anomalías no clasificadas como favorable o desfavorable
<b>Desfavorable</b>	abn(3q), -5/del(5q), -7/del(7q), t(6;9), t(9;22), 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, complejo (≥ 3 anomalías no relacionadas)	inv(3)/t(3;3), abn(12p), complejo (≥ 3 anomalías no relacionadas)	abn(3q), -5/del(5q), -7, complejo (≥ 5 anomalías no relacionadas)	abn(3q)[excepto t(3;5)(q21-25;q31- 35)], inv(3)(q21q26)/t(3;3), add(5q)/del(5q)/-5, add(7q)/del(7q)/-7, t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11-13;q23), t(11q23)[excepto t(9;11)(p21-22;q23) y t(11;19)(q23;p13), t(9;22)(q34;q11), -17/abn(17p), complejo (≥ 4 anomalías no relacionadas)
<b>Desconocido</b>	Cualquier otra anomalía	No aplicable	No aplicable	No aplicable

MRC: *Medical Research Council* (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010); SWOG/ECOG: *Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: *Cancer and Leukemia Group B* (Byrd *et al.*, 2002).

### 1.7.2. Sistemas de estratificación del pronóstico que combinan los hallazgos citogenéticos y moleculares

Actualmente las principales guías europeas (ELN, European Leukemia Net)(**Tabla 8**) y americanas (NCCN, National Comprehensive Cancer Network)(**Tabla**

9) han propuesto clasificaciones pronósticas en las que se integran las alteraciones citogenéticas y moleculares más relevantes (Döhner *et al.*, 2010; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)). La utilidad de la clasificación de la ELN en la estratificación del riesgo de los pacientes con LMA ha sido recientemente validada en dos amplias series independientes de pacientes (Röllig *et al.*, 2011, Mrózek *et al.*, 2012).

**Tabla 8.** Clasificación pronóstica de la ELN (Döhner *et al.*, 2010)

GRUPO PRONÓSTICO	ALTERACIONES CITOGENÉTICO/ MOLECULARES
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado sin <i>FLT3-ITD</i> (cariotipo normal) <i>CEBPA</i> mutado (cariotipo normal)
<b>Intermedio I</b>	<i>NPM1</i> mutado y <i>FLT3-ITD</i> (cariotipo normal) <i>NPM1</i> no mutado y <i>FLT3-ITD</i> (cariotipo normal) <i>NPM1</i> no mutado sin <i>FLT3-ITD</i> (cariotipo normal)
<b>Intermedio II</b>	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> Otras alteraciones citogenéticas no reportadas como favorables o adversas
<b>Desfavorable</b>	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); reordenamientos de <i>MLL</i> -5/del(5q); -7; abn(17p); cariotipo complejo*

\* Excluyendo las translocaciones o inversiones recurrentes. ELN: European Leukemia Net.

**Tabla 9.** Clasificación pronóstica del NCCN

GRUPO PRONÓSTICO	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	ALTERACIONES MOLECULARES
<b>Favorable</b>	t(8;21); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) / t(16;16); <i>CBFB-MYH11</i> t(15;17); <i>PML-RARA</i>	Cariotipo normal: con mutaciones en <i>NPM1</i> sin <i>FLT3-ITD</i> o aisladas bialélicas en <i>CEBPA</i>  t(8;21) o inv(16)/t(16;16) con mutaciones en <i>KIT</i>  Cariotipo normal con <i>FLT3-ITD</i>
<b>Intermedio</b>	Cariotipo normal +8 t(9;11); <i>MLLT3-MLL</i> Alteraciones no favorables ni adversas	
<b>Desfavorable</b>	Cariotipo complejo (≥3 alteraciones cromosómicas) inv(3)/t(3;3); <i>RPN1-EV11</i> t(6;9); <i>DEK-NUP214</i> t(9;22); <i>BCR-ABL1</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> -5/del(5q); -7/del(7q)	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Adicionalmente, han ido apareciendo nuevos marcadores (*IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *TET2*...) a partir de los cuales se han propuesto nuevas clasificaciones más completas, aunque pendientes de validar en series independientes (Patel *et al.*, 2012). Recientemente, en base a los resultados de secuenciación masiva del proyecto Cancer Genome Atlas (TCGA) (<http://tcga-data-nci.nih.gov/tcg>), se han descrito 23 genes significativamente mutados en la LMA, muchos de los cuales están restringidos a estudios de investigación y cuyo posible valor pronóstico queda por esclarecer (Ley *et al.*, 2013).

### 1.7.3. Grupo de riesgo favorable

Dejando al margen la LPA, sólo dos alteraciones se asocian a un pronóstico favorable en la LMA, la t(8;21) y la inv(16) o más raramente t(16;16) (Byrd *et al.*, 2002;

Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010, Slovak *et al.*, 2000). Estas alteraciones representan en torno al 25% de los casos de LMA, son más comunes en pacientes menores de 50 años y en las LMA *de novo* y están asociadas con tasas de RC de más del 90% y una supervivencia a los 5 años en torno al 60%. Ambas alteraciones tienen en común que resultan en dos transcritos que engloban los genes encargados de la codificación de los dos heterodímeros del “core binding factor”, CBFA y CBFB (Speck y Gilliland, 2002). En la Tabla 10 se muestra la evolución clínica de los pacientes con t(8;21) e inv(16) en cuatro series distintas (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Slovak *et al.*, 2000; Delaunay *et al.*, 2003). Al igual que sucede con la LPA (Hernández *et al.*, 2001; Cervera *et al.*, 2010), tanto en el caso de la t(8;21) como de la inv(16) parece que las alteraciones citogenéticas adicionales no tienen una influencia importante en el pronóstico y la presencia de las mismas no implica por tanto un cambio en su clasificación (Nguyen *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 2010).

**Tabla 10.** Evolución de los pacientes diagnosticados de LMA con t(8;21) o inv(16)

CBF	N	RC (%)	MI (%)	R (%)	RR (%)	SG (%)	Grupo
<b>t(8;21)</b>	122	98	2	0	49	44	MRC (1998)
	81	91	2	6	47 (CI)	52	CALGB
	161	96	2	2	52 (SLE)	59	G. Francés
<b>inv(16)</b>	57	88	12	0	42	61	MRC (1998)
	96	85	10	4	55 (CI)	57	CALGB
	110	93	5	2	42 (CI)	58	G. Francés
<b>Ambas</b>	121	84	16		--	55	SWOG/ECOG

CBF: *core binding factor*; RC: remisión completa; MI: muerte en inducción; R: resistencia; RR: riesgo de recaída; SG: supervivencia global. Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Slovak *et al.*, 2000; Delaunay *et al.*, 2003.

#### 1.7.4. Grupo de riesgo intermedio

En torno al 45–60% de los pacientes con LMA integran el grupo de pronóstico intermedio. La mayoría de estos pacientes presentan un cariotipo normal, además de otras anomalías cromosómicas estructurales y numéricas no incluidas en los grupos favorable o desfavorable. La tasa de RC de este grupo es aproximadamente del 80% y con una supervivencia a los 5 años del 30-40%. Es importante destacar que las alteraciones del grupo intermedio acompañadas de alteraciones cromosómicas o

moleculares de buen pronóstico pasan a ser consideradas como favorables y lo contrario ocurre cuando se acompañan de alteraciones de mal pronóstico, pasando a considerarse desfavorables.

#### **1.7.5. Grupo de riesgo desfavorable**

Finalmente, los pacientes con alteraciones citogenéticas etiquetadas como de mal pronóstico muestran una tasa elevada de resistencia al tratamiento de inducción a lo que se suma una alta probabilidad de recidiva y en consecuencia una corta supervivencia (5-14%) (Grimwade *et al.*, 1998; Slovak *et al.*, 2000; Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 2010). Estos pacientes tienden a ser mayores, con mayor frecuencia existe implicación de las líneas eritroide (Cigudosa *et al.*, 2003) o megacariocítica y, a menudo, tienen una historia previa de mielodisplasia o exposición a quimioterapia.

#### **1.7.6. Cariotipo monosómico**

Recientemente, el grupo HOVON-SAKK de Holanda y Suiza ha identificado un nuevo subgrupo, al que ha denominado cariotipo monosómico (CM), que parece presentar un pronóstico particularmente adverso (Breems *et al.*, 2008). Se define por la presencia de múltiples monosomías autosómicas o una monosomía autosómica más una o más alteraciones estructurales. La incorporación del CM a los grupos citogenéticos del MRC contribuye a definir el pronóstico con una mayor precisión. Medeiros *et al.* (2010) determinaron la incidencia del CM en los pacientes con LMA e identificaron que la proporción de pacientes portadores aumentaba con la edad, estando presente en el 20% de los pacientes mayores de 60 años. De forma global, el CM se asocia con un peor pronóstico y una menor supervivencia, incluso peor que el grupo de pacientes de cariotipo complejo, permitiendo así la clasificación de los pacientes de riesgo citogenético adverso en dos subgrupos, en función de la presencia de un CM (Medeiros *et al.*, 2010, Perrot *et al.*, 2011). Además, recientemente se ha observado que los pacientes con un CM tienen una frecuencia significativa menor de mutaciones en los genes *NPM1* y en *FLT3-ITD*, lo que podría implicar una biología de la enfermedad diferente (Kayser *et al.*, 2012). El valor pronóstico en otras neoplasias de estirpe mieloide es todavía objeto de debate (Schanz *et al.*, 2013). Por último, se ha sugerido que estos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo (Oran *et al.*, 2011).



## **2.HIPÓTESIS**



La patogenia de la Leucemia Mieloide Aguda implica la adquisición secuencial de diversas lesiones cromosómicas y moleculares. El estudio de estas alteraciones contribuirá a profundizar en el conocimiento de los mecanismos de la leucemogénesis así como a mejorar la estimación del pronóstico de estos pacientes. El análisis del cariotipo en el momento del diagnóstico es un elemento esencial para la estratificación del pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con LMA. Diversos sistemas de estratificación del riesgo citogenético han sido propuestos por grandes grupos cooperativos basándose en datos de ensayos clínicos randomizados en amplias series de pacientes. Sin embargo, el valor pronóstico y la aplicabilidad clínica de las diversas clasificaciones propuestas no ha sido validado en series amplias de pacientes no seleccionados. Además, no existen estudios comparativos que permitan determinar cuál de estos sistemas se adapta mejor a la población con LMA en nuestro medio.



### **3. OBJETIVOS**



El objetivo general de la tesis es el análisis del número, características, distribución en subgrupos específicos y valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas de una amplia serie histórica de pacientes diagnosticados de LMA en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar la incidencia, características y distribución en subgrupos pronóstico de las alteraciones citogenéticas presentes en una serie histórica de pacientes con LMA de una sola institución.
2. Establecer la relación de las distintas alteraciones citogenéticas de la LMA con diversas características clínico-biológicas.
3. Establecer el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas en el momento del diagnóstico en una serie amplia de pacientes no seleccionados.
4. Validar en una serie independiente el significado pronóstico y la aplicabilidad clínica de los diversos sistemas de estratificación citogenética propuestos: MRC, SWOG/ECOG, CALGB y ELN.



## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**



#### 4.1. Pacientes

La serie analizada incluyó 800 pacientes adultos diagnosticados de LMA (excluyendo pacientes con LPA) en el Servicio de Hematología y Hemoterapia y estudiados en la Unidad de Citogenética y Diagnóstico Prenatal y el Laboratorio de Citogenética Hematológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, entre febrero de 1979 y marzo de 2013. Se analizaron muestras de médula ósea obtenidas en el momento del diagnóstico mediante punción esternal o en cresta ilíaca postero-superior. El diagnóstico de los pacientes se basó en los criterios morfológicos y citoquímicos de la clasificación Franco-Américo-Británica (FAB) (Bennet *et al.*, 1987) y en la clasificación de la OMS 2008 (Arber *et al.*, 2008). El criterio limitante para la inclusión en el estudio fue la disponibilidad de un estudio válido del cariotipo en el momento del diagnóstico. Con el fin de descartar factores de confusión relacionados con los avances técnicos o terapéuticos, se consideraron tres períodos “históricos” que abarcaban de forma aproximada la década de los '80, la década de los '90 y los pacientes tratados a partir del año 2000. El tratamiento recibido se ajustó al protocolo vigente en cada período histórico. En general, estos contemplaban un esquema inicial de quimioterapia de inducción que incluía daunorubicina o idarubicina más citarabina, con o sin etopósido. La terapia post-remisión consistió en 1 ó 2 cursos de quimioterapia de consolidación con dosis intermedias/altas de citarabina, seguido de trasplante autólogo (n=109) o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (n=101). Los pacientes que no movilizaron no recibieron tratamiento adicional. Los pacientes que no recibieron tratamiento intensivo (n=129) fueron excluidos del análisis de supervivencia. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica (CEIB) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y se ajustó a las recomendaciones de la Declaración de los Derechos Humanos, la conferencia de Helsinki y las regulaciones institucionales.

#### 4.2. Estudio citogenético

El análisis citogenético convencional consistió en el estudio de las alteraciones cromosómicas en las metafases de las células leucémicas obtenidas tras el cultivo *in vitro*.

### *Cultivo*

A partir de muestras de aspirado de médula ósea se practicaron cultivos de 24 horas en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% y antibiótico (penicilina + estreptomina). Los cultivos se prepararon en cámara de flujo laminar y posteriormente se incubaron a 37°C durante toda la noche en un incubador con 5% de presión de CO<sub>2</sub> y una humedad del 90%.

### *Sacrificio del cultivo*

Se añadieron 100µL de colchicina al día siguiente, dejándola actuar 30 minutos a 37°C. Para la recolección de los cromosomas se transfirió el cultivo a un tubo cónico y se centrifugó durante 5 minutos a 1.500 rpm, decantándose el sobrenadante y resuspendiendo el sedimento posteriormente. Se añadieron 10mL de CIK (atemperado a 37°C) y se incubó durante 30 minutos a 37°C. Posteriormente, se vertió gota a gota el fijador Carnoy (metanol:ácido acético 3:1) completando hasta 5mL, se centrifugó, decantó y resuspendió el botón celular. La fijación con solución de Carnoy se repitió hasta tres veces para la obtención de un botón celular limpio.

Desde el año 2011 se empleó el sistema automático de procesamiento de muestras HANABI PI, con capacidad para procesar 16 muestras simultáneamente. El sistema, así como su flujo de funcionamiento, se muestran en las **Figuras 1 y 2**, respectivamente.



**Figura 1.** Sistema HANABI PI de procesamiento automático de muestras para análisis citogenético.

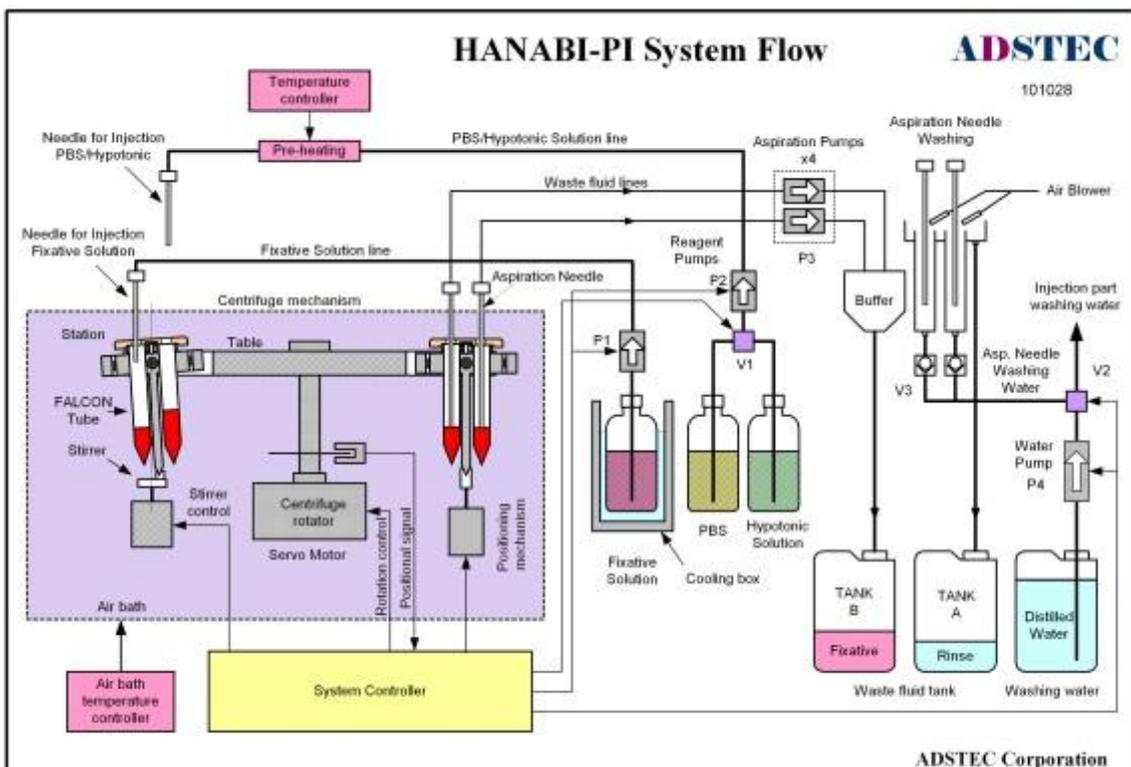
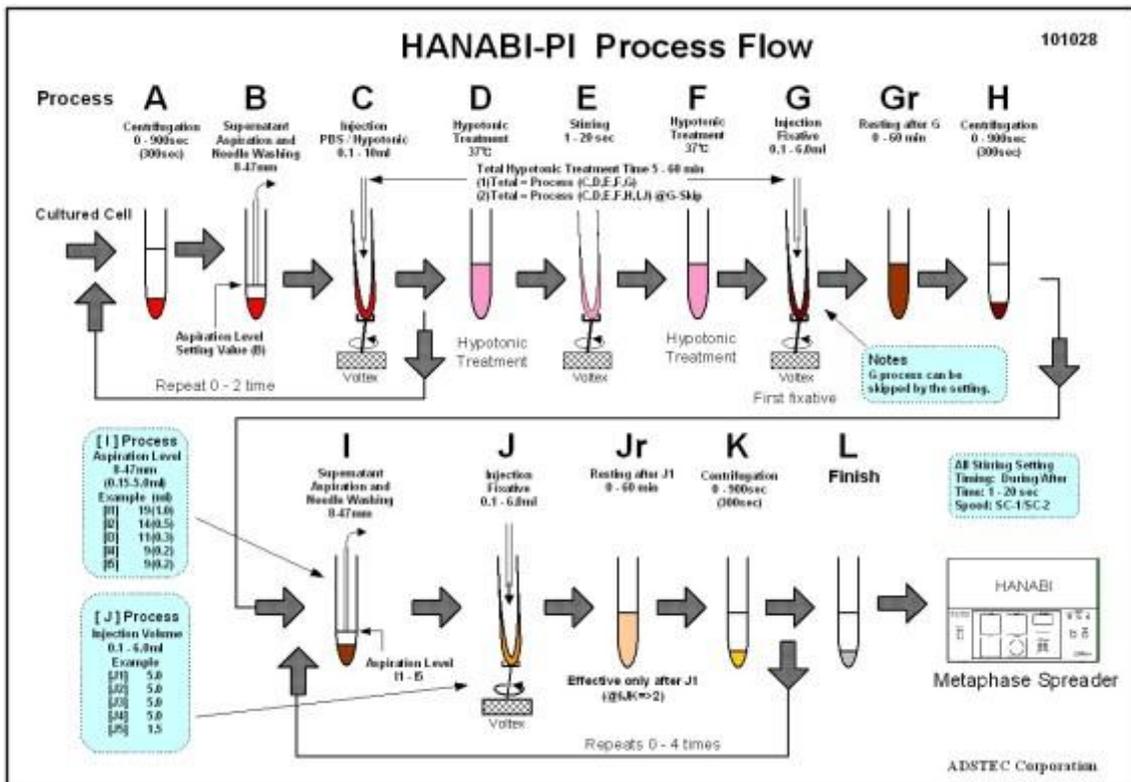


Figura 2. Flujo de trabajo y configuración del sistema del equipo HANABI PI.

### ***Preparación de extensiones***

Para la elaboración de las preparaciones se vertió una gota de suspensión celular sobre un portaobjetos desengrasado previamente en metanol frío. La extensión se secó al aire y en llama. Los portaobjetos con metafases aptas se dejaron envejecer toda la noche en horno a 60°C. Desde el año 2011 se empleó un equipo semiautomático de preparación de extensiones para análisis citogenético que permite el control de las condiciones de humedad y temperatura y facilita la obtención de metafases de calidad óptima y uniforme (**Figura 3**).



**Figura 3.** Imagen del equipo HANABI Spreader.

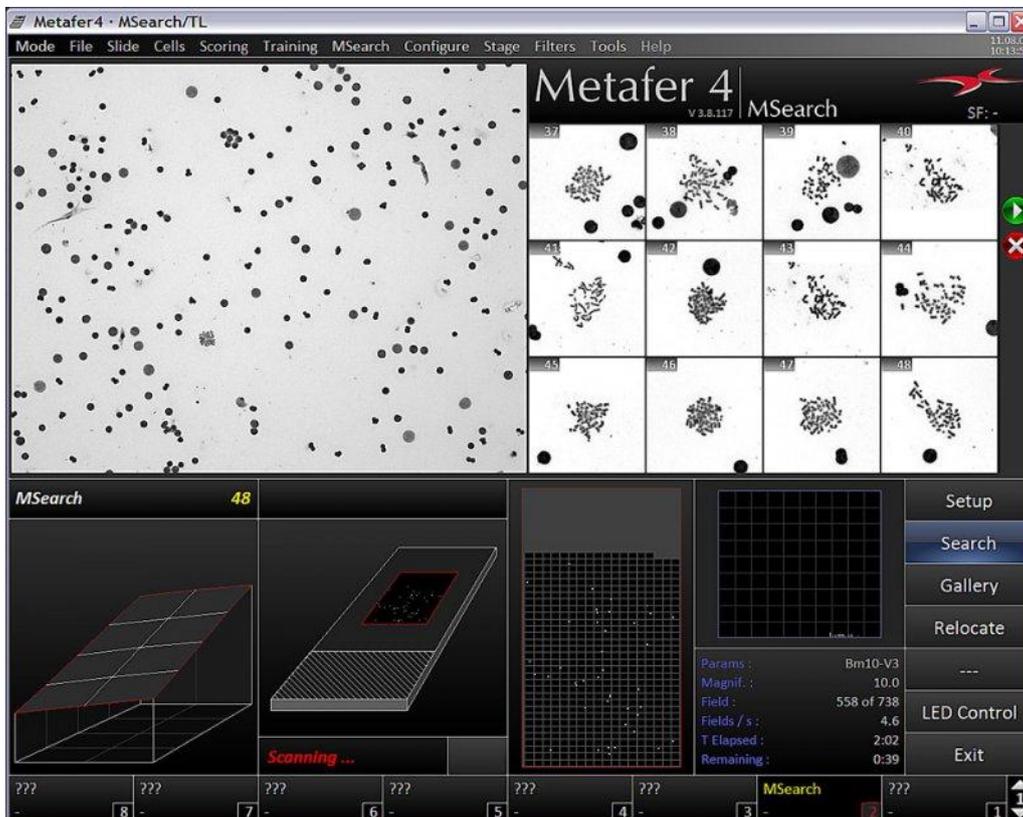
### ***Tinción de bandas G***

Los cromosomas se identificaron mediante el método de bandas G con tripsina-Giemsa. Las extensiones se sometieron a una digestión enzimática con tripsina y se tiñeron con una solución de Giemsa (47,5mL fosfato monopotásico + 47,5mL fosfato bisódico + 5mL de Giemsa) durante 5 minutos. Por último se lavaron y se dejaron secar toda la noche.

### ***Análisis del cariotipo***

Para la aceptación de un cariotipo como normal se analizaron al menos 20 metafases por muestra. Las metafases fueron analizadas usando el programa Ikaros (Metasystems Inc., Alemania). Desde el año 2006 se empleó de forma rutinaria un equipo de captura automática de metafases “Metafer” (Metasystems Inc.,

Alemania)(Figura 4). Las anomalías cromosómicas fueron descritas de acuerdo al Sistema Internacional de Nomenclatura Cromosómica (ISCN, 2013).

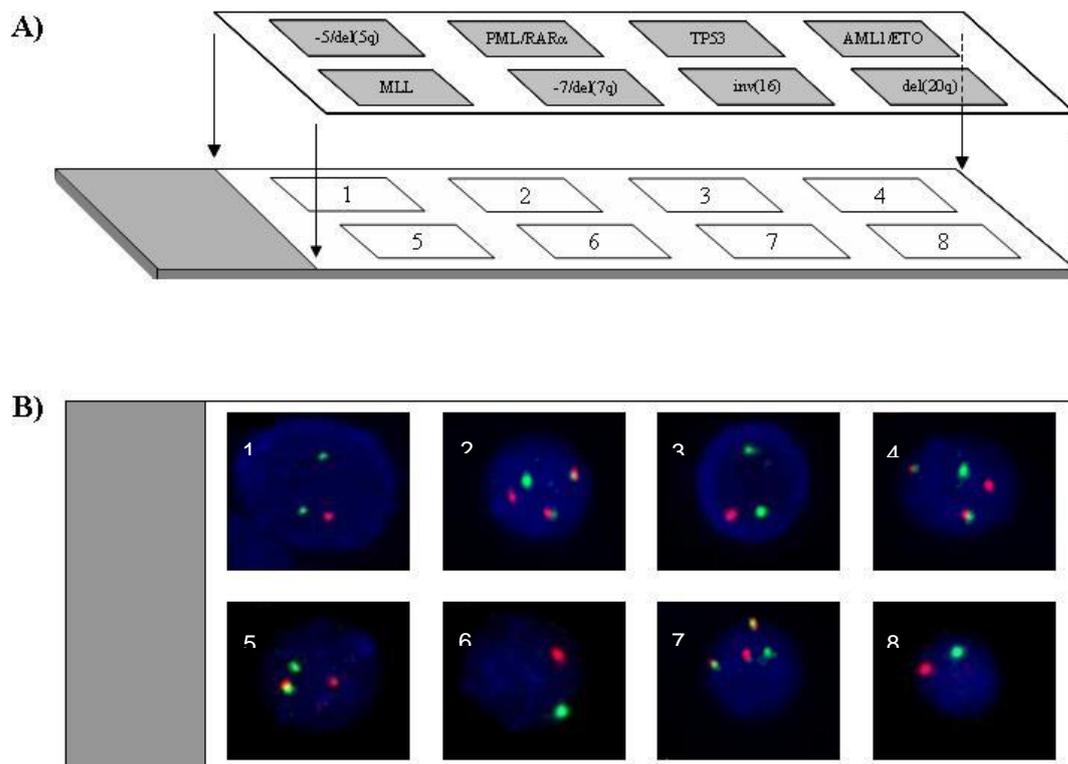


**Figura 4.** Equipo “Metafer” de captura automática de metafases e imagen de ejemplo de la pantalla de búsqueda.

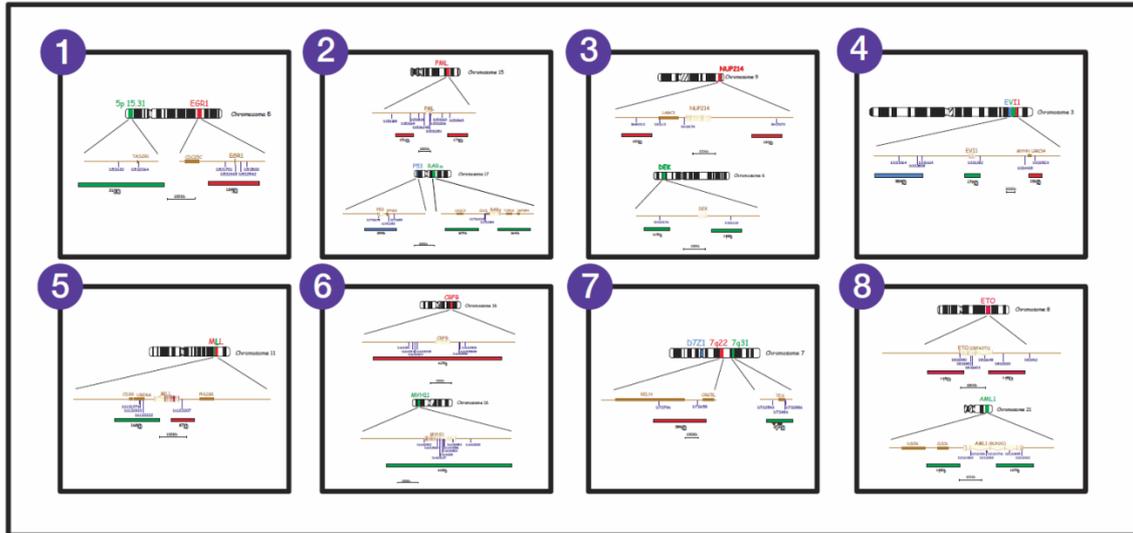
### **Análisis de FISH**

Desde enero de 2008 se empleó de forma rutinaria un panel de sondas de FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*) fijadas sobre un portaobjetos y diseñado al

efecto por nuestro laboratorio (Chromoprobe Multiprobe Custom AML Panel, Cytocell)(Valencia *et al.*, 2010) (**Figura 5**). Desde el año 2010, este panel incluye sondas para la detección de las siguiente alteraciones: -5/del(5q), -7/del(7q), *TP53*, *PML/RAR $\alpha$* , *NUP214/DEK*, *EVI1*, *RUNX1/RUNX1T1*, *CBFB/MYH11* y *MLL* (**Figura 6**). El tratamiento de las laminillas y la hibridación se llevó a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante. Las señales fluorescentes se visualizaron con un microscopio Zeiss AX10 (Carl Zeiss Inc., Alemania) equipado con una cámara CCD (*charge coupled device*) y el software de análisis de imágenes Metacyte v3.5.1 (Metasystems Inc.). Se evaluaron un mínimo de 200 núcleos por sonda. Los *cutt-off* para cada una de ellas se establecieron calculando la media de falsos positivos más dos desviaciones estándar en muestras de sangre periférica de diez voluntarios sanos.



**Figura 5.** Esquema de hibridación del panel multisonda.



**Figura 6.** Diseño de las sondas de hibridación empleadas en la versión más reciente del panel multitarget.

### 4.3. Estudio de las alteraciones moleculares

#### *Extracción de ácidos nucleicos*

Para la extracción del ADN se utilizó el kit comercial QIAamp® DNA Mini kit (Quiagen, Hilden, Germany) siguiendo las instrucciones del fabricante. La calidad, integridad y cantidad del DNA se determinó mediante espectrofotometría, medida como absorbancia a una longitud de onda ( $\lambda$ ) de entre 260nm y 280nm (Nanodrop) y mediante la migración en geles de agarosa y tinción con bromuro de etidio para visualización del nivel de degradación. Se seleccionaron aquellas muestras con concentraciones superiores a 50 mg/ $\mu$ L, cuya cantidad total no fuera inferior a 1  $\mu$ g y presentaran ratios Abs260/280 de alrededor de 1.8. Las muestras se almacenaron a -80°C hasta su utilización.

Para la extracción del ARN se utilizó el kit comercial MagNa Pure LC mRNA HS, utilizando el robot MagNa Pure (Roche Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. Para ello tras efectuar la lisis de los hematíes se procedió a la sedimentación de los leucocitos de las muestras de médula ósea o sangre periférica. Los leucocitos así obtenidos se resuspendieron en tampón de lisis del kit de extracción almacenándose a -30°C hasta el momento de la extracción de ARNm con el mencionado robot.

#### 4.3.1. Caracterización molecular de los pacientes

Existen diversas alteraciones moleculares que pueden jugar un papel determinante en la leucemogénesis y que han ayudado a delimitar diferentes subgrupos de riesgo dentro del grupo de pacientes con cariotipo normal. Dentro de la caracterización molecular de los pacientes de la serie estudiada se realizó el análisis de las siguientes alteraciones de especial relevancia pronóstica:

**FLT3:** El estudio de la mutación de la duplicación interna en tándem del receptor *FLT3* (*FLT3-ITD*) se realizó por PCR con los cebadores que amplifican la región que codifica el dominio yuxtamembrana del receptor (Nakao *et al.*, 1996, Moreno *et al.*, 2003). La reacción de amplificación se llevó a cabo en un volumen final de 50  $\mu$ L con 2  $\mu$ L de cDNA, 0,5  $\mu$ M de cada cebador, 0,5 mM de  $MgCl_2$  y una unidad internacional de actividad enzimática (U) de DNA polimerasa. Después de 2 minutos de desnaturalización inicial a 95°C a la PCR se le aplicó un programa de 30 ciclos consistentes en: etapa de desnaturalización de 45 segundos a 94°C, hibridación durante 1 minuto a 58°C y 2 minutos de amplificación a 72°C. Al producto amplificado se le hizo una electroforesis en gel de agarosa al 1,5% y se detectó con bromuro de etidio.

**NPM1:** La detección de la mutación del gen *NPM1* se fundamenta en el uso de sondas de hibridación marcadas con fluorógenos que han sido diseñadas para el alelo normal, realizando una PCR en tiempo real con el sistema LightCycler® siguiendo el método descrito por Schnittger *et al* (2005). La PCR fue llevada a cabo en un volumen total de 10  $\mu$ L. Los cebadores y sondas fueron añadidos a una concentración de 0,5  $\mu$ M y 0,4  $\mu$ M, respectivamente, el  $MgCl_2$  a 3 mM y 1  $\mu$ L de LightCycler-FastStart DNA Master Hybridation Probes (Roche Diagnostics, Germany). Se aplicaron 45 ciclos de amplificación a 55°C de temperatura de hibridación. El análisis de las curvas de fusión (*melting*) comenzó a los 34°C y continuó hasta los 70°C con una rampa de elevación de 0,25°C por segundo de detección continua de fluorescencia.

**CEBPA:** Para detectar las mutaciones en el gen *CEBPA* se amplificaron las regiones TAD1, TAD2 (que codifican los dominios de transactivación), incluyendo la región entre ambos, y BZIP (región básica-cremallera leucina) del gen. Para ello se

realizaron tres PCRs utilizando el cebador TAD1R-2 descrito por Benthaus *et al* (2008) y el resto de cebadores descritos por Lin *et al.* (2005). Los fragmentos amplificados presentan tamaños de 431 pb para el TAD1, 251 pb para el TAD2 y 246 pb para BZIP. Los cebadores ‘forward’ se utilizaron marcados en 5’ con 6-FAM y la detección de los fragmentos amplificados se realizó mediante electroforesis capilar (EC), con polímero POP-7 añadiendo el marcador de pesos moleculares ROX 500. La PCR fue llevada a cabo en un volumen total de 10  $\mu$ L. Los cebadores se añadieron a una concentración de 0,5  $\mu$ M, los dNTPS a 0,25  $\mu$ M y el tampón a 1x. En el caso de TAD1 y BZIP, se añadió MgCl<sub>2</sub> a 2 mM, 7% de DNMSO y 1,5U de Taq Expand High Fidelity Plus PCR system. Para TAD2 se añadió MgCl<sub>2</sub> a 1,5 mM, 10% de DNMSO y 1,5 U de Taq Expand High Fidelity Plus PCR system. Además se preparó una mezcla de 12,5  $\mu$ L de Formamida y 0,5  $\mu$ L de marcador GS500-35 (Gene Scan™-500 ROX™ Size Standard, Part N° 401734, Applied Biosystems). Posteriormente se añadieron 2  $\mu$ L del producto de PCR en el caso de los fragmentos TAD1 y TAD2 y 0,5  $\mu$ L en el caso de BZIP. La EC se efectuó en el equipo 3130 Genetic Analyzer; Applied Biosystems empleando un capilar de 50 cm relleno con el polímero POP-7. Las condiciones de electroforesis del programa de inyección conocido como FragmentAnalysis50\_POP7inyeccorta fueron temperatura 60°C, tiempo de inyección 12 seg a 1,6 Kvolts. y carrera a 15 Kvolts.

#### 4.4. Definiciones

*Remisión completa (RC)*: se requirió un porcentaje de blastos en médula ósea inferior al 5% sobre la celularidad nucleada con normalización de los recuentos hematopoyéticos en sangre periférica: recuento absoluto de neutrófilos > 1.000/ $\mu$ l y de plaquetas  $\geq$ 100.000/ $\mu$ L (Cheson *et al.*, 2003).

El resto de respuestas posibles al tratamiento de inducción, que incluyen la remisión con recuperación hematopoyética incompleta, la remisión sin recuperación de plaquetas, la respuesta parcial o la refractariedad fueron consideradas en un grupo único como “resistencia”. Por tanto, en términos de medición de la eficacia del tratamiento de inducción sólo se consideró como respuesta válida la remisión completa.

*Recaída de la LMA*: El término recaída hace referencia a la reaparición de la enfermedad después de haber alcanzado RC. Los criterios diagnósticos fueron los mismos que se utilizaron en el debut de la enfermedad e incluían la presencia de más de 5% de células blásticas en la médula ósea.

*Supervivencia global (SG)*: Se calculó desde la fecha de diagnóstico de la leucemia hasta la fecha de la última visita o hasta la muerte del paciente por cualquier causa y con independencia del estado de la enfermedad.

*Supervivencia libre de enfermedad (SLE)*: Se calculó desde la obtención de la RC hasta la recaída de la enfermedad o el fallecimiento por cualquier causa, según qué evento tuviera lugar en primer lugar. El resto de pacientes fueron “censurados” en el momento de la última visita de seguimiento.

*Supervivencia libre de recaída (SLR)*: Se calculó desde la obtención de la RC hasta la recaída de la enfermedad. El resto de pacientes fueron “censurados” en el momento de la muerte por cualquier causa o la última visita de seguimiento.

*Incidencia acumulada de recaída (cumulative incidence of relapse, CIR)*: Se calculó desde la obtención de la RC hasta la recaída de la enfermedad. Como evento competitivo se consideró la muerte en RC.

### 4.5. Análisis estadístico

Para caracterizar de forma general la serie de pacientes estudiados se realizó un análisis descriptivo que incluyó un estudio de frecuencias de las distintas variables, el análisis de las diferencias y la definición, en el caso de variables cuantitativas continuas, de su distribución según la normalidad. Para el estudio de la normalidad se emplearon las pruebas de Kolmorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Los resultados se expresaron como porcentajes en las variables categóricas y como medianas (extremos) para las variables continuas. En el caso de variables continuas se analizaron las diferencias entre grupos mediante la prueba t de Student para variables continuas con una distribución normal o la prueba U de Mann-Whitney para las variables que no seguían dicha distribución. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las variables continuas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte más discriminante o al establecido por trabajos previos en la literatura.

Se incluyeron en el estudio datos demográficos básicos (edad y sexo), parámetros hematológicos (nivel de hemoglobina, recuento de leucocitos, y plaquetas, porcentaje de blastos en médula ósea), parámetros bioquímicos (creatinina, AST, ALT, LDH, albúmina) parámetros clínicos (adenopatías o hepatoesplenomegalia, infiltración

del sistema nervioso central, ECOG), esquemas terapéuticos y respuesta al tratamiento.

El análisis multivariante de factores pronósticos del resultado de la respuesta al tratamiento de inducción (variable dicotómica) se realizó mediante un modelo de regresión logística de Cox.

La estimación de la SG, SLE y SLR se realizó mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan, 1958) y para comparaciones, las pruebas de log-rank (Mantel, 1966). La probabilidad de recaída se calculó mediante los métodos de Kaplan-Meier y el método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo, Gooley TA *et al.*, 1999). Para el análisis de la CIR, se consideró evento competitivo la muerte sin recaída.

El análisis de supervivencia se completó con un análisis multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales (regresión múltiple) de Cox (Cox, 1972) o el método de Fine and Gray para la incidencia acumulativa (Fine y Gray, 1999). Todas las variables con un valor de P inferior a 0,1 en el análisis univariante fueron trasladadas al análisis multivariante, junto con aquellas que sin tener dicho valor de P habían sido previamente descritas como variables de potencial valor pronóstico en la LMA. Las variables en las que el número de casos perdidos era mayor al 10% fueron excluidas del estudio multivariante.

En todos los casos el nivel de significación estadística se estableció con un valor de P inferior a 0,05. Todos los estudios estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS en su versión 20.0 y el lenguaje y entorno de programación R versión 2.13.2, usando los paquetes maxstat v0.7-14, survival v2.36-10, Design 2.3-0, prodlim v1.2.1 y cmprsk v2.2-2.



## **5.RESULTADOS**



### 5.1. Características generales de la serie

Se incluyeron un total de 800 pacientes diagnosticados de LMA entre febrero de 1979 y marzo de 2013 en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y de los que se disponía de un cariotipo valorable en el momento del diagnóstico.

Las principales características clínicas y biológicas de los 800 pacientes incluidos en el estudio se detallan en la **Tabla 11**. La serie estaba compuesta por 455 hombres y 345 mujeres con una mediana de edad de 60 años (extremos: 15–93 años). La mediana de leucocitos fue de  $12 \times 10^9/L$  (extremos: 0,4–385), la de hemoglobina de 9,2 g/dL (extremos: 3,3–18,2 g/dL) y la de plaquetas de  $54 \times 10^9/L$  (extremos: 0–1.117).

De acuerdo con la clasificación FAB, el 25% de las LMA presentaban escasa diferenciación ( $n = 196$ ), el 31% mostraban maduración granulocítica ( $n = 248$ ), el 34% participación monocítica ( $n = 269$ ), el 7% componente eritroide ( $n = 59$ ) y el 2% componente megacariocítico ( $n = 15$ ). Siguiendo esta clasificación, 13 pacientes (1%) no pudieron ser incluidos en ninguna de las categorías. Según la clasificación de la OMS 2008, 77 pacientes (11%) presentaban alteraciones citogenéticas específicas recurrentes. Cuarenta y cuatro pacientes (5%) adicionales se encuadraban dentro de las entidades provisionales con mutaciones aisladas de *NPM1* ( $n=35$ ) y *CEBPA* ( $n=9$ ). Además, 251 pacientes (31%) se clasificaron como LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia y 65 (8%) como LMA relacionada con la terapia. Finalmente, 346 pacientes (43%) fueron clasificados como LMA sin otras especificaciones atendiendo a sus características de maduración.

Atendiendo a su origen, el 79% ( $n=631$ ) de los casos fueron LMA *de novo*, mientras que el 13% ( $n=104$ ) fueron secundarias a otra neoplasia hematológica y el 8% restante ( $n=65$ ) se relacionaron con la administración previa de quimio y/o radioterapia. Una proporción significativa de pacientes presentaba un índice de calidad de vida ECOG igual a 2 ( $n=141$ ; 23%) o superior ( $n=69$ ; 11%) en el momento del diagnóstico.

Respecto al estudio molecular, se dispuso de las determinaciones de *FLT3-ITD*, *NPM1* y *CEBPA* en 164 de 400 (41%) pacientes con cariotipo normal. El porcentaje de resultados positivos fue de 29%, 45% y 6%, respectivamente.

**Tabla 11.** Características generales de la serie global de pacientes

<b>Características</b>	<b>N (%)</b>	<b>Mediana (rango)</b>
<b>Total</b>	800 (100)	
<b>Edad</b>		60 (15-93)
≥60	392 (49)	
<60	408 (51)	
<b>Sexo</b>		
Hombre	455 (57)	
Mujer	345 (43)	
<b>Clasificación FAB</b>		
M0	37 (5)	
M1	159 (20)	
M2	248 (31)	
M4	166 (21)	
M5	103 (13)	
M6	59 (7)	
M7	15 (2)	
No clasificadas	13 (1)	
<b>Clasificación OMS 2008</b>		
<i>LMA con alteraciones recurrentes</i>		
LMA con t(8;21)	31 (4)	
LMA con inv(16)	29 (4)	
LMA con t(9;11)	6 (1)	
LMA con t(6;9)	4 (1)	
LMA con inv(3)	7 (1)	
LMA <i>NPM1+</i>	35 (4)	
LMA <i>CEBPA+</i>	9 (1)	
<i>LMA relacionada con mielodisplasia</i>	251 (31)	
<i>LMA relacionada con citotóxicos</i>	65 (8)	
<i>LMA no especificada de otro modo</i>		
LMA mínimamente diferenciada	19 (2)	
LMA sin maduración	98 (12)	
LMA con maduración	81 (11)	
LMA mielomonocítica	75 (9)	
LMA monoblástica	50 (6)	
LMA eritroide	19 (2)	

Características	N (%)	Mediana (rango)
LMA megacarioblástica	4 (1)	
<i>LMA de linaje ambiguo</i>		
LMA con t(9;22)	8 (1)	
<i>No clasificadas</i>	4 (1)	
<b>Origen</b>		
<i>de novo</i>	631 (79)	
Secundaria	104 (13)	
Relacionada con terapia	65 (8)	
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>		12 (0,4-385)
$\geq 30$	249 (31)	
$< 30$	550 (69)	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>		9,2 (3,3-18,2)
$\geq 10$	254 (32)	
$< 10$	544 (68)	
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>		54 (0-1.117)
$\geq 50$	209 (26)	
$< 50$	589 (74)	
<b>ECOG</b>		
0	163 (26)	
1	247 (40)	
2	141 (23)	
3-4	69 (11)	
<b>Riesgo citogenético*</b>		
Favorable	63 (8)	
Intermedio	552 (69)	
Adverso	185 (23)	
<b>FLT3-ITD**</b>		
Positivo	47 (29)	
Negativo	117 (71)	
<b>NPM1**</b>		
Positivo	73 (45)	
Negativo	91 (55)	
<b>CEBPA**</b>		
Positivo	9 (6)	
Negativo	155 (94)	

Mut: mutado; wt: wild-type; SP: sangre periférica

\* De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

\*\* Porcentaje referido a los pacientes con cariotipo normal y resultados disponibles (n=164)

### 5.2. Características de los pacientes según el período histórico

No se observaron diferencias significativas en las características clínico-biológicas entre los pacientes estudiados en las décadas de los '80 y '90, excepto por una mayor proporción de pacientes con un ECOG  $\geq 2$  en el período más temprano (60% vs. 23% vs. 26% para cada una de las períodos sucesivos, respectivamente;  $P < 0,001$ ) (Tabla 12)

Por el contrario, los pacientes diagnosticados a partir del año 2000 tuvieron una mediana de edad significativamente mayor que los pacientes diagnosticados en las décadas previas (62 vs. 58 vs. 57 años;  $P < 0,001$ ), una mayor proporción de casos de leucemia secundaria a otras neoplasias hematológicas o tratamientos citotóxicos (27% vs. 13% vs. 18%;  $P = 0,002$ ), una menor cifra de leucocitos (9 vs. 17 vs. 15 x  $10^9/L$ ;  $P = 0,006$ ) y una mayor proporción de pacientes con cariotipo de riesgo desfavorable (28% vs. 13% vs. 22%,  $P < 0,001$ ). Finalmente, también mostraron una mayor proporción de pacientes diagnosticados como M0 y menor de pacientes con morfología M1 ( $P = 0,02$ ), de acuerdo a la clasificación FAB, y una mayor proporción de pacientes con alteraciones de *NPM1* y *CEBPA*, así como de cambios relacionados con la mielodisplasia y exposición previa a citotóxicos ( $P < 0,001$ ) de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008.

Tabla 12. Características de los pacientes según el período histórico de estudio

Características	<1990		1990-1999		≥2000		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
<b>Total</b>	185 (23)		198 (25)		417 (52)		
<b>Edad</b>		58 (15-86)		57 (15-88)		62 (17-93)	<b>&lt;0,001</b>
≥60	83 (45)		87 (44)		238 (57)		<b>0,002</b>
<60	102 (55)		111 (56)		179 (43)		
<b>Sexo</b>							0,7
Hombre	110 (59)		112 (57)		233 (56)		
Mujer	75 (41)		86 (43)		184 (44)		
<b>Clasificación FAB</b>							<b>0,02</b>
M0	3 (2)		7 (3)		27 (7)		
M1	40 (22)		51 (26)		68 (16)		
M2	53 (29)		60 (30)		135 (32)		
M4	42 (23)		32 (16)		92 (22)		
M5	28 (15)		28 (14)		47 (11)		
M6	8 (4)		15 (8)		36 (9)		
M7	5 (3)		3 (2)		7 (2)		
No clasificadas	6 (2)		2 (1)		5 (1)		
<b>Clasificación OMS 2008</b>							<b>&lt;0,001</b>
<i>LMA con alteraciones rec.</i>							
LMA con t(8;21)	10 (5)		8 (4)		31 (4)		
LMA con inv(16)	0 (0)		7 (4)		29 (4)		
LMA con t(9;11)	2 (1)		1 (1)		6 (1)		
LMA con t(6;9)	0 (0)		0 (0)		4 (1)		
LMA con inv(3)	2 (1)		2 (1)		7 (1)		
LMA NPM1+	0 (0)		0 (0)		35 (8)		
LMA CEBPA+	0 (0)		0 (0)		9 (2)		
<i>LMA con mielodisplasia</i>	30 (16)		58 (29)		163 (39)		
<i>LMA con citotóxicos</i>	8 (4)		13 (6)		44 (10)		
<i>LMA no especificada</i>							
LMA mínimamente dif.	2 (1)		5 (2)		12 (3)		
LMA sin maduración	28 (15)		36 (18)		34 (8)		
LMA con maduración	36 (20)		23 (12)		26 (6)		
LMA mielomonocítica	36 (20)		16 (8)		23 (5)		

## Resultados

Características	<1990		1990-1999		≥2000		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
LMA monoblástica	16 (9)		18 (9)		16 (4)		
LMA eritroide	6 (3)		6 (3)		7 (2)		
LMA megacarioblástica	3 (2)		1 (1)		1 (1)		
<i>LMA de linaje ambiguo</i>							
LMA con t(9;22)	3 (2)		2 (1)		3 (1)		
No clasificadas	2 (1)		2 (1)		0 (0)		
<b>Origen</b>							<b>0,002</b>
de novo	162 (87)		162 (82)		307 (73)		
Secundaria	16 (9)		23 (11)		65 (16)		
Relacionada con terapia	7 (4)		13 (7)		45 (11)		
<b>Leucocitos (×10<sup>9</sup>/L)</b>		17 (0,5-375)		15 (0,8-385)		9 (0,4-324)	<b>0,006</b>
≥30	69 (37)		70 (36)		110 (26)		<b>0,009</b>
<30	116 (63)		127 (64)		307 (74)		
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>		9 (4-15)		9 (3-18)		9 (3-17)	0,3
≥10	52 (28)		76 (39)		126 (30)		0,06
<10	132 (72)		121 (61)		291 (70)		
<b>Plaquetas (×10<sup>9</sup>/L)</b>		50 (8-399)		54 (0-602)		57 (0-1117)	0,3
≥ 50	90 (49)		106 (46)		233 (44)		0,3
< 50	95 (51)		92 (54)		184 (56)		
<b>ECOG</b>							
0	12 (8)		41 (33)		110 (32)		<b>&lt;0,001</b>
1	48 (32)		55 (44)		144 (42)		
2	63 (41)		21 (17)		55 (16)		
3-4	29 (19)		7 (6)		33 (10)		
<b>Riesgo citogenético*</b>							<b>&lt;0,001</b>
Favorable	10 (5)		15 (8)		38 (9)		
Intermedio	151 (82)		139 (70)		262 (63)		
Adverso	24 (13)		44 (22)		117 (28)		

\* De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

### 5.3. Características de los pacientes según la edad

Los pacientes más jóvenes fueron diagnosticados más frecuentemente dentro del subgrupo M1 de la clasificación FAB (26% vs. 14% para pacientes menores y mayores de 60 años, respectivamente;  $P=0,02$ ). Por su parte, los pacientes mayores de 60 años fueron diagnosticados más frecuentemente como subtipo M2 (34%). Con respecto a la clasificación de la OMS 2008, destaca de forma significativa la mayor proporción de pacientes con LMA relacionada con la mielodisplasia en el grupo de pacientes de mayor edad (24 vs. 39% para pacientes menores y mayores de 60 años, respectivamente;  $P<0,001$ ). Asimismo, los pacientes mayores de 60 años tuvieron de forma significativa una menor proporción de cariotipos de buen pronóstico (12% vs. 4%;  $P<0,001$ ), fueron más frecuentemente leucemias secundarias a otras neoplasias hematológicas (9% vs. 16%;  $P=0,01$ ) y tuvieron con mayor frecuencia un índice ECOG  $\geq 2$  (30% vs. 38%;  $P=0,01$ ).

**Tabla 13.** Características de los pacientes según la edad

Características	<60		≥60		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
<b>Total</b>	392 (49)		408 (51)		
<b>Sexo</b>					0,5
Hombre	228 (58)		227 (56)		
Mujer	164 (42)		181 (44)		
<b>Clasificación FAB</b>					<b>0,02</b>
M0	13 (3)		24 (6)		
M1	101 (26)		58 (14)		
M2	108 (28)		140 (34)		
M4	81 (21)		85 (21)		
M5	49 (12)		54 (13)		
M6	25 (6)		34 (9)		
M7	8 (2)		7 (2)		
No clasificadas	7 (2)		4 (1)		
<b>Clasificación OMS 2008</b>					<b>&lt;0,001</b>
<i>LMA con alteraciones rec.</i>					

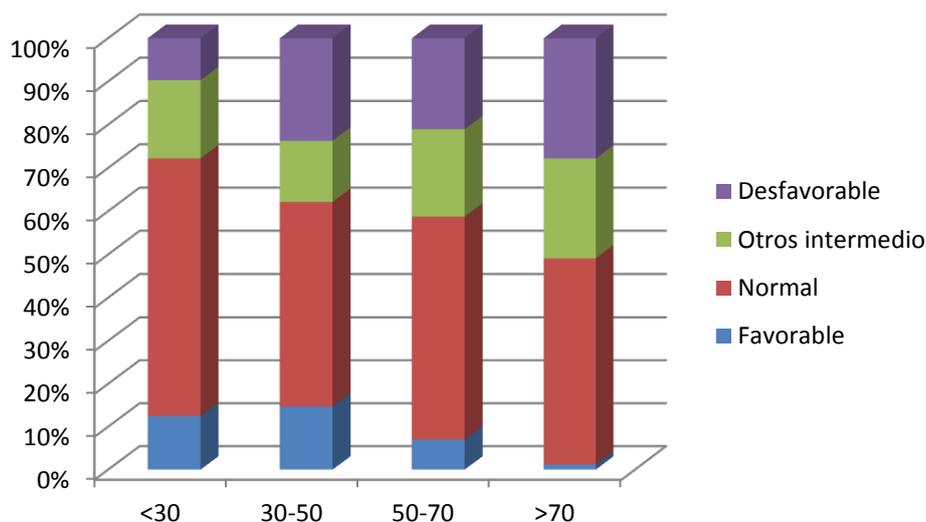
## Resultados

Características	<60		≥60		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
LMA con t(8;21)	22 (6)		9 (2)		
LMA con inv(16)	21 (5)		8 (2)		
LMA con t(9;11)	3 (1)		3 (1)		
LMA con t(6;9)	3 (1)		1 (<1)		
LMA con inv(3)	6 (2)		1 (<1)		
LMA <i>NPM1</i> +	16 (4)		19 (5)		
LMA <i>CEBPA</i> +	5 (1)		4 (1)		
<i>LMA con mielodisplasia</i>	93 (24)		158 (39)		
<i>LMA con citotóxicos</i>	31 (8)		34 (8)		
<i>LMA no especificada</i>					
LMA mínimamente dif.	7 (2)		12 (3)		
LMA sin maduración	69 (18)		29 (7)		
LMA con maduración	34 (9)		51 (12)		
LMA mielomonocítica	34 (9)		41 (10)		
LMA monoblástica	26 (6)		24 (6)		
LMA eritroide	11 (3)		8 (2)		
LMA megacarioblástica	3 (1)		2 (<1)		
<i>LMA de linaje ambiguo</i>					
LMA con t(9;22)	6 (2)		2 (<1)		
<i>No clasificadas</i>	2 (<1)		2 (<1)		
<b>Riesgo citogenético*</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	45 (12)		18 (4)		
Intermedio	268 (68)		284 (70)		
Adverso	79 (20)		106 (26)		
<b>Origen</b>					<b>0,01</b>
<i>de novo</i>	323 (82)		308 (76)		
Secundaria	37 (9)		67 (16)		
Relacionada con terapia	32 (8)		33 (8)		
<b>Leucocitos (×10<sup>9</sup>/L)</b>		14 (0,5-385)	10 (0,4-264)		0,6
≥30	125 (32)		124 (30)		0,6

Características	<60		≥60		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
<30	266 (68)		284 (70)		
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	9 (3,6-16,6)		9 (3,3-18,2)		0,6
≥10	131 (34)		123 (30)		0,6
<10	260 (66)		284 (70)		
<b>Plaquetas (×10<sup>9</sup>/L)</b>	57 (0-602)		54 (0-1.117)		0,08
≥ 50	181 (46)		190 (47)		0,9
< 50	211 (54)		218 (53)		
<b>ECOG</b>					
0	102 (31)		61 (21)		<b>0,01</b>
1	127 (39)		120 (41)		
2	70 (21)		69 (24)		
3-4	28 (9)		41 (14)		

\* De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

Respecto a las alteraciones citogenéticas, en la **Figura 5** puede apreciarse la distribución de grupos de riesgo y de cariotipo normal en función de la edad. La proporción de pacientes con cariotipos de buen pronóstico desciende conforme aumenta la edad, en tanto que se incrementa el porcentaje de pacientes con cariotipos de mal pronóstico o con otras alteraciones cromosómicas distintas al cariotipo normal en el grupo de riesgo citogenético intermedio ( $P < 0,001$ ). En consonancia, la proporción de pacientes con cariotipo complejo o monosómico fue significativamente mayor en los pacientes mayores de 60 años (complejo: 13,5% vs. 20%;  $P = 0,01$  y monosómico: 9% vs. 16%;  $P < 0,01$ , para pacientes menores y mayores de 60 años, respectivamente).



**Figura 5.** Grupos de riesgo citogenético y edad.

#### 5.4. Características de los pacientes según la etiología leucémica

De acuerdo a su origen el 79% (n=631) de los casos fueron considerados LMA *de novo*, mientras que el 13% (n=104) fueron secundarias a otra neoplasia hematológica, fundamentalmente SMD (n=85) o SMPC (n=19), y el 8% restante (n=65) se relacionaron con la administración previa de quimio y/o radioterapia (**Tabla 14**).

Los pacientes con leucemia secundaria a otra neoplasia hematológica tuvieron de forma significativa mayor edad que el resto de pacientes: el 64% tenían 60 o más años frente al 49% y 51% de los pacientes con LMA *de novo* o relacionada con terapia, respectivamente (P=0,013). Por otra parte, los pacientes con LMA secundaria o relacionada con la terapia tenían una menor proporción de morfología M1 de acuerdo a la clasificación FAB que los pacientes con LMA *de novo* (P=0,02) y una mayor proporción de cariotipos de mal pronóstico (P<0,001). Según la clasificación de la OMS 2008 los pacientes con LMA secundaria acumularon el grueso de los casos que presentaban cambios relacionados con la mielodisplasia. Ninguno de los pacientes con LMA secundaria tuvo alteraciones citogenéticas específicas en esta serie, mientras que 3 pacientes (5%) con leucemia relacionada con la terapia tuvieron una inv(16). No se observaron diferencias significativas en los recuentos hemoperiféricos o el índice ECOG entre los tres grupos.

Tabla 14. Características de los pacientes según la etiología leucémica

Características	de novo		Secundarias		Relacionadas con terapia		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
<b>Total</b>	631 (79)		104 (13)		65 (8)		
<b>Edad</b>	59 (15-92)		62 (32-93)		63 (16-84)		<b>0,001</b>
≥60	308 (49)		67 (64)		33 (51)		<b>0,013</b>
<60	323 (51)		37 (36)		32 (49)		
<b>Sexo</b>							0,097
Hombre	363 (58)		63 (61)		29 (45)		
Mujer	268 (42)		41 (39)		36 (55)		
<b>Clasificación FAB</b>							<b>&lt;0,001</b>
M0	28 (76)		6 (16)		3 (8)		
M1	145 (91)		7 (4)		7 (4)		
M2	183 (74)		44 (18)		21 (8)		
M4	134 (81)		19 (11)		13 (8)		
M5	81 (78)		9 (9)		13 (13)		
M6	42 (71)		9 (15)		8 (14)		
M7	10 (67)		5 (33)		0 (0)		
No clasificadas	8 (61)		5 (39)		0 (0)		
<b>Clasificación OMS 2008</b>							<b>&lt;0,001</b>
<i>LMA con alteraciones rec.</i>							
LMA con t(8;21)	31 (5)		0 (0)		0 (0)		
LMA con inv(16)	29 (5)		0 (0)		0 (0)		
LMA con t(9;11)	6 (1)		0 (0)		0 (0)		
LMA con t(6;9)	4 (1)		0 (0)		0 (0)		
LMA con inv(3)	7 (1)		0 (0)		0 (0)		
LMA NPM1+	35 (5)		0 (0)		0 (0)		
LMA CEBPA+	9 (1)		0 (0)		0 (0)		
<i>LMA con mielodisplasia</i>	160 (25)		90 (87)		0 (0)		
<i>LMA con citotóxicos</i>	0 (0)		0 (0)		65 (100)		
<i>LMA no especificada</i>							
LMA mínimamente dif.	18 (3)		1 (1)		0 (0)		
LMA sin maduración	96 (15)		2 (2)		0 (0)		
LMA con maduración	81 (13)		4 (4)		0 (0)		
LMA mielomonocítica	74 (11)		0 (0)		0 (0)		

## Resultados

Características	de novo		Secundarias		Relacionadas con terapia		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
LMA monoblástica	49 (8)		1 (1)		0 (0)		
LMA eritroide	19 (3)		0 (0)		0 (0)		
LMA megacarioblástica	4 (1)		1 (0)		0 (0)		
<i>LMA de linaje ambiguo</i>							
LMA con t(9;22)	3 (1)		5 (5)				
No clasificadas	4 (1)		0 (0)				
<b>Riesgo citogenético*</b>							<b>&lt;0,001</b>
Favorable	60 (95)		0 (0)		3 (5)		
Intermedio	447 (81)		67 (12)		38 (7)		
Adverso	124 (67)		37 (20)		24 (13)		
<b>Leucocitos (×10<sup>9</sup>/L)</b>		13 (0,5-385)		11 (0,7-289)		7 (0,4-159)	0,1
≥30	200 (32)		33 (32)		16 (25)		0,5
<30	431 (68)		70 (68)		49 (75)		
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>		9,1 (3-18)		9,5 (4-14)		9,4 (3-17)	0,3
≥10	190 (30)		39 (38)		25 (38)		0,15
<10	440 (70)		64 (62)		40 (62)		
<b>Plaquetas (×10<sup>9</sup>/L)</b>		55 (0-631)		44 (1-1117)		54 (0-254)	0,6
≥ 50	344 (54)		51 (51)		34 (48)		0,6
< 50	287 (46)		53 (49)		31 (52)		
<b>ECOG</b>							
0	128 (26)		20 (26)		15 (36)		0,8
1	203 (40)		32 (42)		12 (28)		
2	114 (23)		15 (20)		10 (24)		
3-4	55 (11)		9 (12)		5 (12)		

### 5.5. Características de los grupos de riesgo citogenético

El resultado del estudio citogenético fue normal en 400 pacientes (50%), presentando algún tipo de anomalía cromosómica los 400 pacientes restantes. Sesenta y tres pacientes (8%) presentaban alteraciones encuadrables dentro del grupo de riesgo citogenético favorable de la clasificación del MRC revisada (Grimwade

*et al.*, 2010). Quinientos cincuenta y dos pacientes (69%) presentaban un cariotipo normal o anomalías distintas a las consideradas de pronóstico favorable o desfavorable y, por tanto, fueron clasificados dentro del grupo de riesgo intermedio. Finalmente, ciento ochenta y cinco pacientes (23%) presentaron alteraciones catalogadas como de riesgo desfavorable (**Tabla 12**).

En la **Tabla 15** se muestran las principales características clínico-biológicas de los tres grupos de riesgo citogenético en la serie global. El grupo de riesgo citogenético favorable presentó una edad significativamente menor que los grupos intermedio y desfavorable (mediana: 48, 60 y 62 años, respectivamente;  $P < 0,001$ ). Por lo que respecta a la clasificación, los pacientes con riesgo favorable presentaron con mayor frecuencia una morfología M2 o M4, mientras que los pacientes de riesgo desfavorable presentaban una mayor proporción de pacientes con implicación de las líneas eritroide o megacariocítica ( $P < 0,001$ ). Teniendo en cuenta la clasificación OMS 2008, y obviando las diferencias debidas a las definiciones de las distintas categorías, la proporción de pacientes con leucemias evolucionadas de otras neoplasias hematológicas o relacionadas con el tratamiento previo con agentes citotóxicos fue mayor en los pacientes con un riesgo citogenético desfavorable ( $P < 0,001$ ). Por último, los hallazgos de los recuentos hemoperiféricos mostraron una cifra de leucocitos inferior en los pacientes de riesgo desfavorable (5 vs. 15 vs. 19 x 10<sup>9</sup>/L para los grupos desfavorable, intermedio y favorable, respectivamente;  $P < 0,001$ ) en tanto que los pacientes con riesgo intermedio presentaron una mediana de plaquetas más elevada ( $P = 0,002$ ).

**Tabla 15.** Principales características de los grupos de riesgo citogenético en la serie global

Características	Favorable		Intermedio		Adverso		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
<b>Total</b>	63 (8)		552 (69)		185 (23)		
<b>Edad</b>		48 (15-79)		60 (15-92)		62 (15-93)	<b>&lt;0,001</b>
≥60	18 (29)		284 (51)		106 (57)		<b>&lt;0,001</b>
<60	45 (71)		268 (49)		79 (43)		
<b>Sexo</b>							0,38
Hombre	39 (62)		318 (58)		98 (53)		
Mujer	24 (38)		234 (42)		87 (47)		
<b>Clasificación FAB</b>							<b>&lt;0,001</b>
M0	1 (2)		28 (76)		8 (22)		
M1	7 (4)		125 (79)		27 (17)		
M2	26 (11)		162 (65)		60 (24)		
M4	26 (16)		116 (70)		14 (14)		
M5	2 (2)		79 (77)		22 (21)		
M6	0 (0)		29 (49)		30 (51)		
M7	0 (0)		5 (33)		10 (67)		
No clasificadas	1 (7)		8 (62)		4 (31)		
<b>Clasificación OMS 2008</b>							<b>&lt;0,001</b>
<i>LMA con alteraciones rec.</i>							
LMA con t(8;21)	31 (49)		0 (0)		0 (0)		
LMA con inv(16)	29 (46)		0 (0)		0 (0)		
LMA con t(9;11)	0 (0)		3 (1)		3 (1)		
LMA con t(6;9)	0 (0)		4 (1)		0 (0)		
LMA con inv(3)	0 (0)		0 (0)		6 (3)		
LMA <i>NPM1+</i>	0 (0)		35 (6)		0 (0)		
LMA <i>CEBPA+</i>	0 (0)		9 (2)		0 (0)		
<i>LMA con mielodisplasia</i>	0 (0)		111 (20)		140 (76)		
<i>LMA con citotóxicos</i>	3 (5)		37 (7)		25 (13)		
<i>LMA no especificada</i>							
LMA mínimamente dif.	0 (0)		19 (3)		0 (0)		

Características	Favorable		Intermedio		Adverso		P
	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	N (%)	Mediana (rango)	
LMA sin maduración	0 (0)		97 (18)		1 (1)		
LMA con maduración	0 (0)		84 (15)		1 (1)		
LMA mielomonocítica	0 (0)		74 (13)		1 (1)		
LMA monoblástica	0 (0)		50 (9)		0 (0)		
LMA eritroide	0 (0)		18 (3)		0 (0)		
LMA megacarioblástica	0 (0)		5 (1)		0 (0)		
<i>LMA de linaje ambiguo</i>							
LMA con t(9;22)	0 (0)		0 (0)		8 (4)		
No clasificadas	0 (0)		4 (1)		0 (0)		
<b>Origen</b>							<b>&lt;0,001</b>
de novo	60 (9)		447 (71)		124 (20)		
Secundaria	0(0)		67 (64)		37 (36)		
Relacionada con terapia	3 (5)		38 (58)		24 (37)		
<b>Leucocitos (×10<sup>9</sup>/L)</b>		19 (0,8-110)		15 (0,5-385)		5 (0,4-289)	<b>0,001</b>
≥30	18 (29)		193 (35)		38 (21)		<b>0,001</b>
<30	45 (71)		359 (65)		146 (79)		
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>		9 (4-12)		9 (3-18)		9 (3-17)	0,08
≥10	22 (35)		182 (33)		50 (27)		0,29
<10	41 (65)		369 (67)		134 (73)		
<b>Plaquetas (×10<sup>9</sup>/L)</b>		42 (8-284)		60 (0-1117)		44 (0-341)	<b>0,002</b>
≥ 50	25 (40)		322 (58)		82 (44)		<b>&lt;0,001</b>
< 50	38 (60)		230 (42)		103 (56)		
<b>ECOG</b>							
0	16 (29)		111 (25)		36 (28)		0,35
1	26 (47)		170 (39)		51 (40)		
2	11 (20)		107 (24)		23 (18)		
3-4	2 (4)		50 (12)		17 (4)		

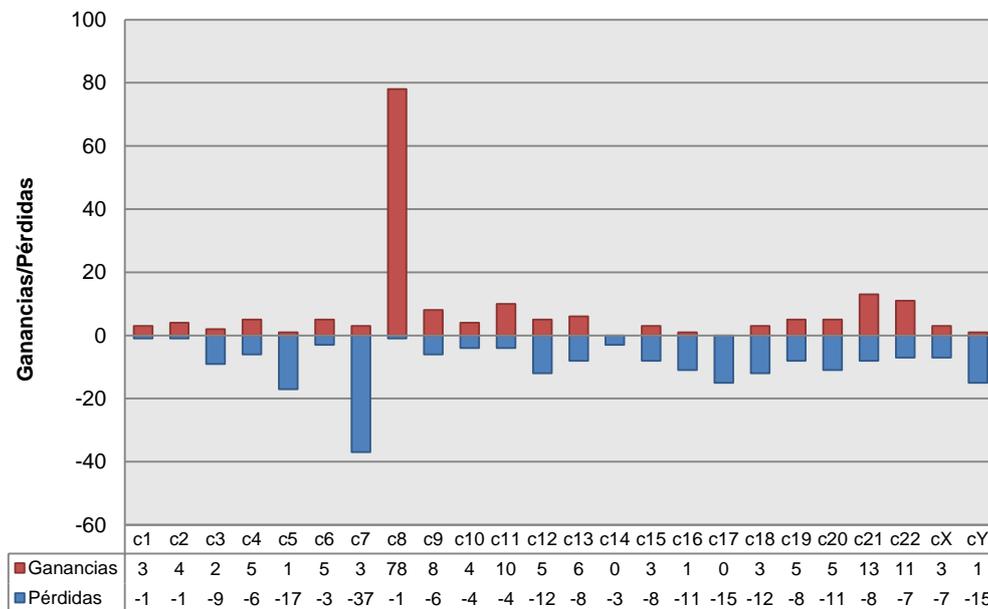
## 5.6. Características de las alteraciones cromosómicas

### 5.6.1. Alteraciones numéricas

El estudio citogenético presentó alguna anomalía cromosómica en 400 pacientes (50%). Atendiendo al cromosoma involucrado, se observaron un total de 393 alteraciones numéricas: 214 trisomías y 179 monosomías. En la **Figura 6** se muestra el número y la distribución de las ganancias y pérdidas de cromosomas completos atendiendo al cromosoma concreto alterado.

Las ganancias (esencialmente trisomías) afectaron a todos los cromosomas, exceptuando a los cromosomas 14 y 17, de los que no se observó ningún caso. Con diferencia, la trisomía más frecuente afectó al cromosoma 8 (n=78; 36% de todas las trisomías). Otras trisomías frecuentes afectaron a los cromosomas 21 (n=13; 6%), 22 (n=11; 5%), 11 (n=10; 5%), 9 (n=8; 4%), 13 (n=6; 3%) y 4, 6, 12, 19 y 20 (n=5 en todos los casos; 2%).

Por su parte, las monosomías se dieron en todos los pares de cromosomas, si bien la pérdida de los cromosomas 1, 2 y 8 fue muy infrecuente (n=1 en cada caso). La monosomía más frecuente fue la del cromosoma 7 (n=37; 21% de todas las monosomías), seguida de la pérdida de los cromosomas 5 (n=17; 9%), 17 e Y (n=15 en ambos casos; 8%), 12 y 18 (n=12; 7%), 16 y 20 (n=11; 6%), 3 (n=9; 5%), 13, 15, 19 y 21 (n=8; 4%), 22 y X (n=7; 4%) y, finalmente, 4 y 9 (n=6; 3%).

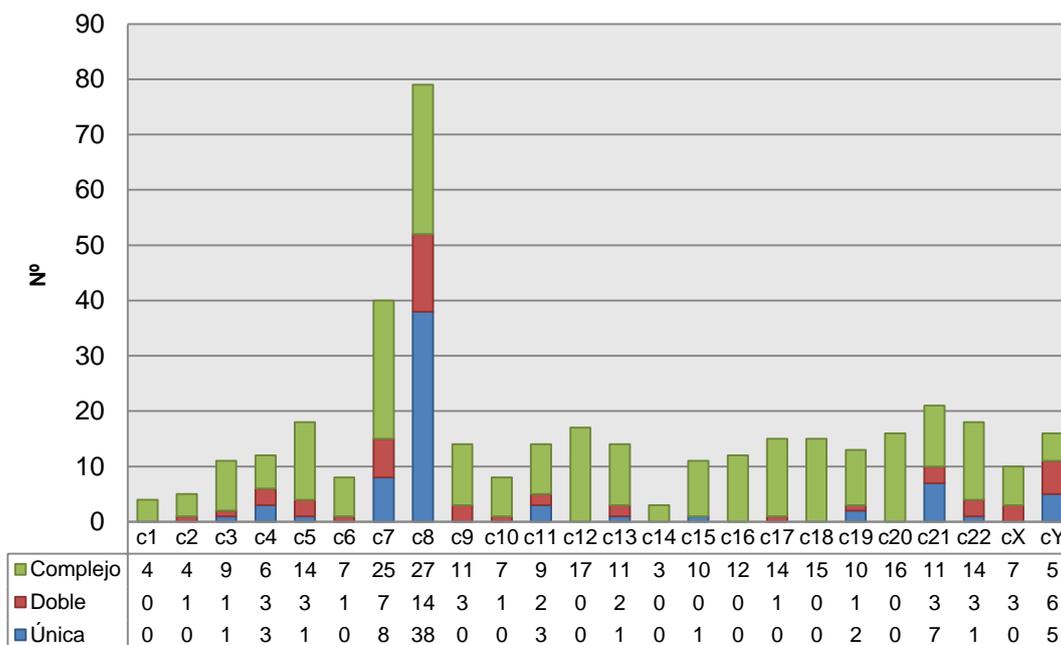


**Figura 6.** Ganancias y pérdidas de cromosomas completos.

### 5.6.2. Alteraciones numéricas y complejidad

Por lo que respecta al grado de complejidad, en la **Figura 7** se muestra la distribución de las alteraciones numéricas de los diversos cromosomas en función del grado de complejidad del cariotipo. La mayoría de las alteraciones numéricas de los cromosomas se dieron en el contexto de cariotipos complejos (248/393; 68%). Las alteraciones aisladas tuvieron lugar en el 18% de los casos (n=71), en tanto que el 14% (n=55) se dieron en el contexto de cariotipos con dos alteraciones diferentes.

Las alteraciones numéricas que se dieron con más frecuencia como alteración única afectaban a los cromosomas 8 (n=38; 10%), 7 (n=8; 2%), 21 (n=7; 2%) e Y (n=5; 1%). Las alteraciones numéricas de los cromosomas 1, 2, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 20 y X no se dieron nunca como alteraciones aisladas. Además, las alteraciones numéricas de los cromosomas 1, 12, 14, 16, 18 y 20 se dieron siempre en el contexto de cariotipos complejos con tres o más alteraciones diferentes.



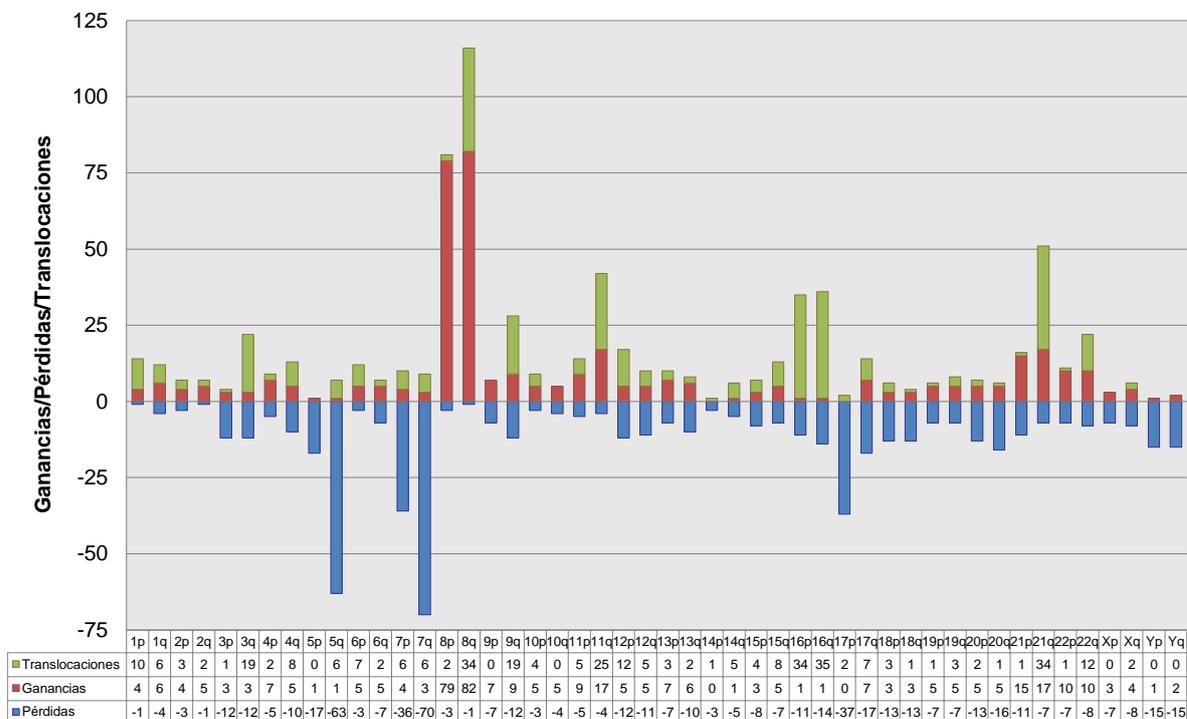
**Figura 7.** Cromosomas y complejidad.

### 5.6.3. Alteraciones de los brazos cromosómicos

Los brazos cortos y largos de los distintos pares cromosómicos se vieron afectados en 1.316 ocasiones: 346 como resultado de algún tipo de translocación, 398 como ganancias totales o parciales de un cromosoma y 572 como deleciones. En la

**Figura 8** se muestran el número y la distribución por brazos cromosómicos de las distintas alteraciones observadas en la serie.

Los brazos cromosómicos más frecuentemente afectados por translocaciones fueron: 16q (n=35; 6%), 16p, 8q y 21q (n=34, 6%), 11q (n=25; 4%), 3q y 9q (n=19; 3%), 12p y 22q (n=12; 2%) y 1p (n=10; 2%). Respecto a las ganancias, los brazos más comúnmente afectados fueron: 8q (n=82; 21%), 8p (n=79; 20%), 11q y 21q (n=17; 4%), 21p (n=15; 4%), 22p y 22q (n=10; 3%). Finalmente, las deleciones afectaron con mayor frecuencia a los brazos cromosómicos: 7q (n=70; 20%), 5q (n=63; 18%), 17p (n=37; 11%), 7p (n=36; 10%), 5p y 17q (n=17; 5%), 20q (n=16; 5%), Yp e Yq (n=15; 4%), 16q (n=14; 4%), 18p y 18q (n=13; 4%), 3p, 3q ,9q y 12p (n=12; 3%), 12q, 16p y 21p (n=11; 3%) y 4q y 13q (n=10; 3%).



**Figura 8.** Ganancias, pérdidas y translocaciones de brazos cromosómicos.

**5.6.4. Alteraciones de los brazos cromosómicos y complejidad**

Del total de 1.316 alteraciones de brazos cromosómicos observadas, 314 (24%) se presentaron de forma aislada, mientras que 211 (16%) lo hicieron en compañía de otra alteración (afectando o no al mismo cromosoma) y 791 (60%) lo hicieron en el contexto de un cariotipo complejo. En la **Figura 9** se muestra la

distribución de las alteraciones de los brazos de los distintos cromosomas en función del grado de complejidad del cariotipo.

Las alteraciones de los brazos cromosómicos que se dieron con más frecuencia como alteración única afectaban a los brazos: 8q (n=54; 17%), 8p (n=40; 13%), 16p, 16q y 21q (n=23; 7%), 7q (n=20; 6%), 9q (n=18; 6%) y 11q (n=14; 4%). Las alteraciones de los brazos 2q, 9p, 10q, 12p, 14p, 18q, 20p y Xp no se dieron nunca como alteraciones aisladas. Además, las alteraciones de los brazos 14p y 18q se dieron siempre en el contexto de cariotipos complejos con tres o más alteraciones diferentes.

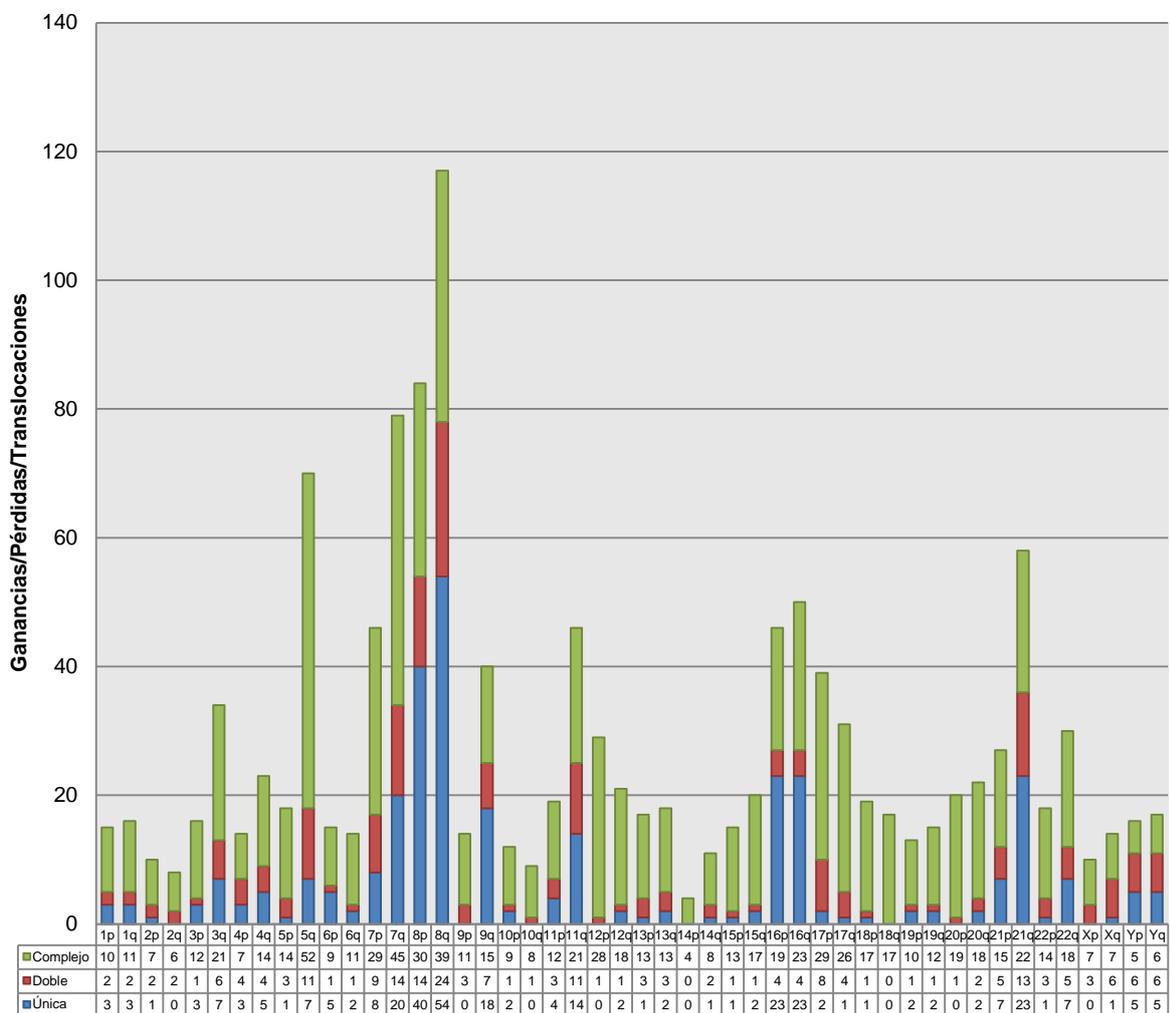
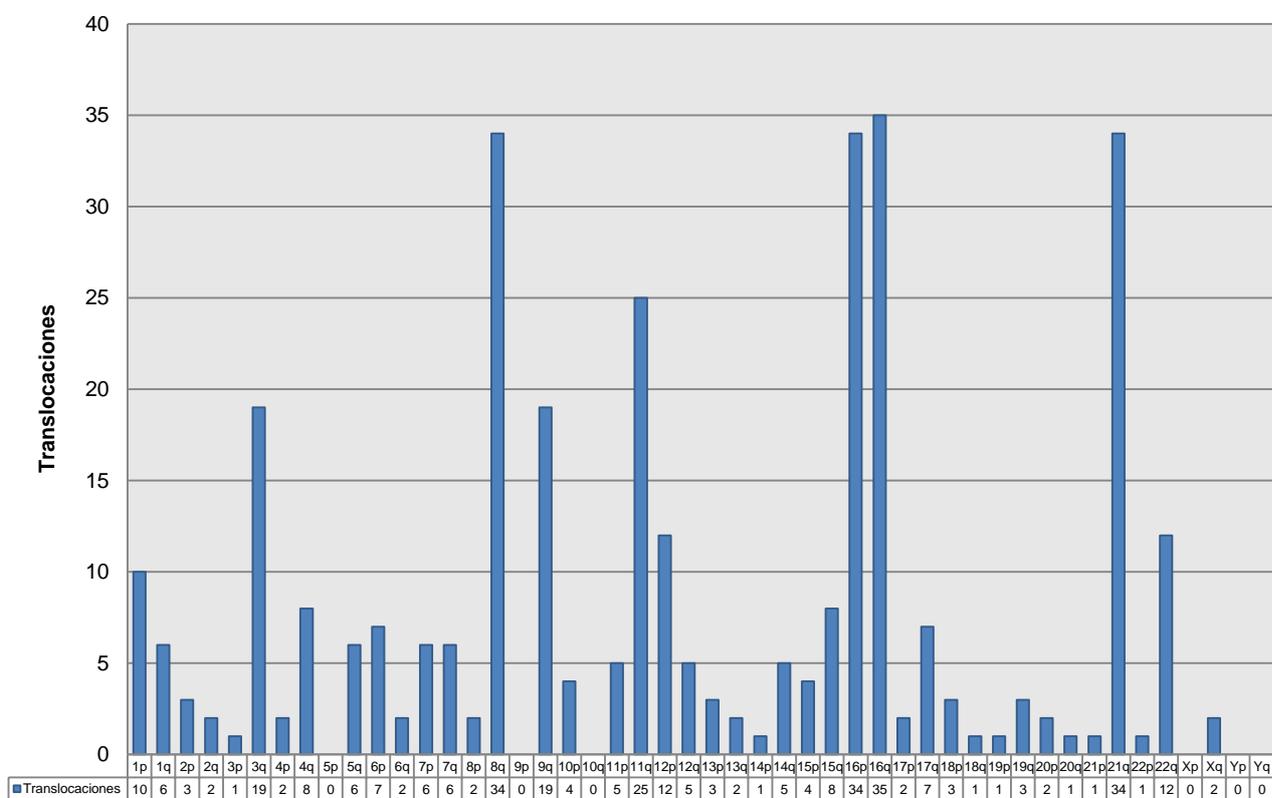


Figura 9. Ganancias, pérdidas y translocaciones vs. complejidad.

**5.6.5. Translocaciones y brazos cromosómicos**

En la **Figura 10** se muestra la afectación de los distintos brazos cromosómicos por translocaciones (balanceadas o no) en la serie global. De un total de 346 eventos, las translocaciones afectaron de forma más frecuente a los brazos 16q (n=35; 10%), 16p, 8q y 21q (n=34; 10%), 11q (n=25; 7%), 3q y 9q (n=19; 5%), 12p y 22q (n=12; 3%) y 1p (n=10; 3%). Los brazos 5p, 9p, 10q, Xp, Yp e Yq no se vieron envueltos en ninguna translocación, mientras que 3p, 14p, 18q, 19p, 20q, 21p, 22p lo fueron sólo en una ocasión.



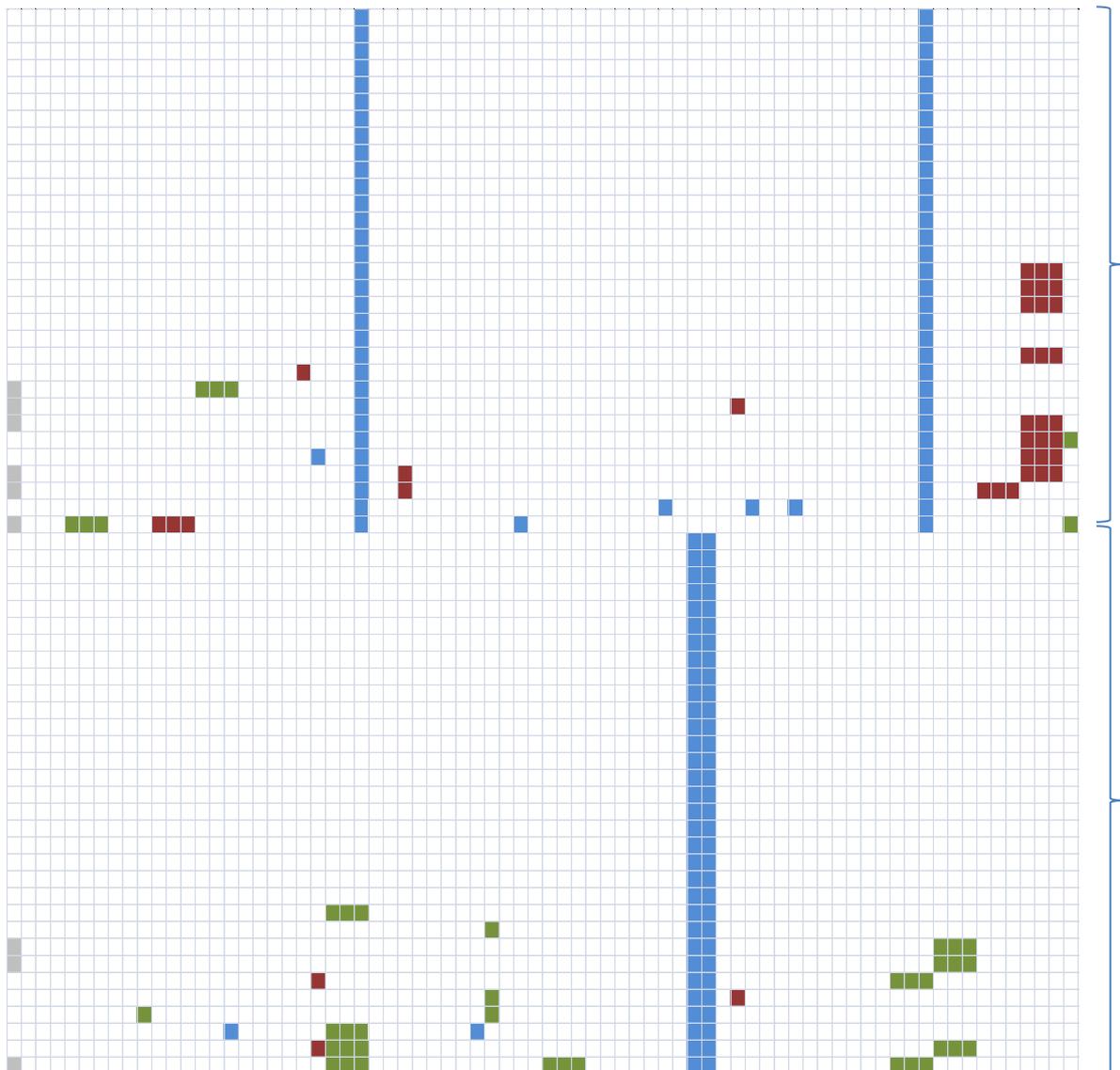
**Figura 10.** Ganancias, pérdidas y translocaciones de brazos cromosómicos.

**5.7. Características de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con riesgo citogenético favorable**

En la **Figura 11** se muestra la distribución de las alteraciones cromosómicas de los pacientes con riesgo citogenético favorable (ver leyenda de la figura para la correcta interpretación). Puede observarse un primer bloque de 31 casos marcado por la presencia de una translocación recíproca t(8;21). Diecisiete de ellos (55%)

presentaron esta translocación como única alteración. El resto se asoció con otras alteraciones, destacando la asociación con pérdidas del cromosoma Y (n=8; 26%). No se observó ninguna otra alteración recurrente de relevancia. La presencia de cariotipos complejos fue escasa. En seis casos (19%) pudo apreciarse la presencia de subclones derivados del clon principal.

El segundo bloque está constituido por 32 pacientes con inv(16), 22 de los cuales (69%) presentaron esta alteración de forma aislada. Respecto a las alteraciones recurrentes acompañantes destacan la trisomía del cromosoma 8 (n=4; 13%), ganancias en el brazo largo del cromosoma 11 (n=3; 9%), trisomía 22 (n=3; 9%), trisomía 21 (n=2; 6%) y deleción del brazo largo del cromosoma 7 (n=2; 6%). Seis pacientes (19%) presentaron un cariotipo complejo y tres pacientes (9%) algún subclón derivado del clon principal.



**Figura 11.** Características de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con riesgo citogenético favorable.

Cada línea corresponde a un paciente. Cada bloque de 3 columnas representa un cromosoma y sus correspondientes brazos cromosómicos, estando ordenados de menor a mayor y con el brazo corto en primer lugar para cada par (cro1, 1p, 1q, cro2, 2p, 2q...., croX, Xp, Xq, croY, Yp, Yq). La primera columna indica la presencia de subclones (gris claro; relacionados; gris oscuro: no relacionados). La última columna indica la presencia o ausencia de cromosomas marcadores. El color verde corresponde con ganancias de material, el color rojo con pérdidas y el color azul con translocaciones. La cuadrícula en blanco indica la ausencia de alteraciones. Los corchetes delimitan las zonas comentadas en el texto.

### 5.8. Características de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con riesgo citogenético intermedio

En la **Figura 12** se muestra la distribución de las alteraciones cromosómicas de los pacientes con riesgo citogenético intermedio (ver leyenda de la figura para la correcta interpretación), excluyendo aquellos pacientes con un cariotipo normal.

En la parte superior de la imagen destaca un grupo de 51 pacientes con trisomía del cromosoma 8. En 38 de estos casos (75%) la trisomía 8 se presentaba como alteración única. En los 13 pacientes restantes las únicas alteraciones adicionales recurrentes fueron una trisomía 21 en dos casos (4%) y una monosomía del cromosoma X en dos casos adicionales (4%). En cinco casos (10%) pudo apreciarse la presencia de subclones derivados del clon principal.

En la parte media de la figura puede observarse un predominio de las alteraciones numéricas de los cromosomas, con trisomías de los cromosomas 11 (n=5), 21 (n=4) y 4 (n=3), entre otros, y pérdidas de los cromosomas Y (n=6) o 21 (n=3).

En la parte inferior de la imagen pueden observarse múltiples translocaciones sin un patrón de recurrencia evidente y acompañadas en ocasiones de pequeñas deleciones o ganancias de material.

Finalmente, las líneas verticales paralelas de color azul representan los casos que presentaron translocaciones de 11q23 (n=6; 4%) consideradas de riesgo intermedio de acuerdo a la clasificación del MRC 2010 o la translocación t(6;9) (n=5; 3%), respectivamente. Ambas alteraciones se dieron con mayor frecuencia como alteraciones aisladas, sin acompañarse de otras anomalías cromosómicas.

En algunos casos se observó la presencia de cromosomas marcadores (n=8; 5%) o subclones derivados (n=9; 6%).



**Figura 12.** Características de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con riesgo citogenético intermedio.

Cada línea corresponde a un paciente. Cada bloque de 3 columnas representa un cromosoma y sus correspondientes brazos cromosómicos, estando ordenados de menor a mayor y con el brazo corto en primer lugar para cada par (cro1, 1p, 1q, cro2, 2p, 2q...., croX, Xp, Xq, croY, Yp, Yq). La primera columna indica la presencia de subclones (gris claro; relacionados; gris oscuro: no relacionados). La última columna indica la presencia o ausencia de cromosomas marcadores. El color verde corresponde con ganancias de material, el color rojo con pérdidas y el color azul con translocaciones. La cuadrícula en blanco indica la ausencia de alteraciones. Los pacientes con cariotipo normal no están representados en esta figura. Los corchetes delimitan las zonas comentadas en el texto.

### 5.9. Características de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con riesgo citogenético adverso

En la **Figura 13** se muestra la distribución de las alteraciones cromosómicas de los pacientes con riesgo citogenético adverso (ver leyenda de la figura para la correcta interpretación).

En el bloque superior de la imagen se agruparon fundamentalmente las alteraciones de 11q23 consideradas de riesgo adverso (n=12) y los casos de t(9;22) (n=6). En el primero de los casos, a diferencia de las alteraciones consideradas de riesgo intermedio, el 62% de los casos (7/12) presentó alteraciones cromosómicas adicionales. La t(9;22) se presentó como anomalía única en todos los casos.

En el segundo bloque se agruparon los casos con deleciones del brazo largo del cromosoma 5 y monosomía 5 (n=40), siendo la característica fundamental de los mismos la asociación con cariotipos complejos y monosómicos (75%).

El tercer bloque lo constituyeron los pacientes con deleciones del brazo largo del cromosoma 7 y monosomía 7 (n=40). A diferencia de los casos con alteraciones del cromosoma 5, únicamente el 25% de los casos (n=10) se asoció con cariotipos complejos.

En el cuarto bloque se situaron los 11 casos con inversión o translocaciones del brazo largo del cromosoma 3.

Finalmente, en el último bloque, se agruparon los pacientes con un cariotipo complejo en el que, además de numerosas pérdidas y ganancias cromosómicas, con predominio de las primeras, se observaron con frecuencia cromosomas marcadores y subclones complejos.



**Figura 13.** Características de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con riesgo citogenético adverso.

Cada línea corresponde a un paciente. Cada bloque de 3 columnas representa un cromosoma y sus correspondientes brazos cromosómicos, estando ordenados de menor a mayor y con el brazo corto en primer lugar para cada par (cro1, 1p, 1q, cro2, 2p, 2q...., croX, Xp, Xq, croY, Yp, Yq). La primera columna indica la presencia de subclones (gris claro; relacionados; gris oscuro: no relacionados). La última columna indica la presencia o ausencia de cromosomas marcadores. El color verde corresponde con ganancias de material, el color rojo con pérdidas y el color azul con translocaciones. La cuadrícula en blanco indica la ausencia de alteraciones. Los corchetes delimitan las zonas comentadas en el texto.

### 5.10. Co-ocurrencia de las principales alteraciones citogenéticas específicas

En la **Tabla 16** se muestra el análisis de co-ocurrencia de las principales anomalías citogenéticas. Ninguno de los reordenamientos específicos mostró asociaciones significativas con otras alteraciones cromosómicas, excepto los reordenamientos de 11q23 que se asociaron con cierta frecuencia (9/25 casos) con cariotipos complejos ( $P < 0,05$ ).

Respecto a las alteraciones numéricas, la trisomía 8 se asoció de forma significativa con la trisomía 21 y cariotipos complejos ( $P < 0,001$ ). Por su parte, las alteraciones de los cromosomas 5, 7 y 17 se asociaron estadísticamente entre sí y con la presencia de cariotipos complejos y monosómicos ( $P < 0,001$  en todos los casos). Finalmente, los mayoría de los casos con cariotipo monosómico cumplían a su vez los criterios de cariotipo complejo (88/103 casos, 85%;  $P < 0,001$ ). Del mismo modo, los pacientes con cariotipo complejo cumplían en su mayor parte también los criterios para ser considerados cariotipos monosómicos (88/136; 65%;  $P < 0,001$ ).

	t(8;21)	inv(16)	t(v;11)	t(6;9)	inv(3)	t(9;22)	-5/del(5q)	-7/del(7q)	+8	-17/abn(17p)	+21	Complejo	Monosómico
<b>Total</b>	31	29	25	5	7	8	63	70	78	37	13	136	103
<b>t(8;21)</b>													
<b>inv(16)</b>	0												
<b>t(v;11)</b>	1	0											
<b>t(6;9)</b>	0	0	0										
<b>inv(3)</b>	0	0	0	0									
<b>t(9;22)</b>	0	0	0	0	0								
<b>-5/del(5q)</b>	0	0	4	0	0	1							
<b>-7/del(7q)</b>	0	1	2	0	2	0	25***						
<b>+8</b>	0	4	5	0	0	0	10	7					
<b>-17/abn(17p)</b>	1	1	2	0	1	0	19***	13***	6				
<b>+21</b>	0	1	0	0	0	0	4*	1	6***	1			
<b>Complejo</b>	6	5	9*	0	0	1	48***	38***	26***	27***	6**		
<b>Monosómico</b>	0	0	6	0	3	0	45***	38***	15	27***	3	88***	

\* P<0,05, \*\* P<0,01, \*\*\* P<0,001

**Tabla 16.** Co-ocurrencia de las principales alteraciones citogenéticas específicas.



### 5.11. Impacto de las principales características clínico-biológicas en el resultado de la terapia de inducción

Un total de 671 pacientes (84%) recibieron terapia intensiva de inducción a la remisión. De ellos 394 (59%) obtuvieron remisión completa (RC), 351 (52%) tras un ciclo de inducción y 43 (6%) tras la administración de dos ciclos. Por el contrario, 144 pacientes (21%) mostraron resistencia primaria a la terapia de inducción, en tanto que 133 (20%) fallecieron durante el periodo de aplasia postquimioterapia.

En la **Tabla 17** se muestra el análisis del impacto de las principales características clínico-biológicas en el resultado de la inducción. La edad mayor de 59 años ( $P < 0,001$ ), algunos subtipos de la clasificación de la OMS 2008 ( $P < 0,001$ ), el antecedente de otra neoplasia hematológica ( $P = 0,003$ ), una cifra de leucocitos  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $P = 0,008$ ), un índice ECOG elevado ( $P < 0,001$ ) o la presencia de alteraciones en el cariotipo encuadrables dentro del grupo de riesgo citogenético adverso ( $P < 0,001$ ) son las variables que se asociaron de forma significativa con una menor tasa de RC. En el caso de la edad, el subtipo LMA mielomonocítica de la clasificación OMS 2008, una cifra elevada de leucocitos o un índice ECOG  $\geq 2$ , esta disminución guardó relación con una mayor tasa de mortalidad durante la terapia de inducción. Por el contrario, algunos subtipos OMS [como LMA con inv(3), LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia o LMA con t(9;22)] o el grupo de riesgo citogenético adverso se asociaron con una mayor tasa de resistencia primaria a la terapia de inducción.

## Resultados

**Tabla 16.** Impacto de las principales características clínico-biológicas en el resultado de la terapia de inducción

Característica	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
<b>Total</b>	671	394 (59)	351 (52)	43 (6)	144 (21)	133 (20)	
<b>Edad</b>							
≥60	293 (44)	144 (49)	129 (44)	15 (5)	64 (22)	85 (29)	<b>&lt;0,001</b>
<60	378 (56)	250 (66)	222 (59)	28 (7)	80 (21)	4 (13)	
<b>Sexo</b>							
Hombre	393 (59)	227 (58)	204 (52)	23 (6)	84 (21)	80 (21)	0,8
Mujer	278 (41)	190 (59)	147 (53)	43 (6)	144 (21)	133 (20)	
<b>Clasificación FAB</b>							0,2
M0	30 (4)	18 (60)	12 (40)	6 (20)	8 (27)	4 (13)	
M1	145 (22)	86 (59)	76 (52)	10 (7)	29 (20)	30 (21)	
M2	202 (30)	128 (64)	113 (56)	15 (8)	39 (19)	35 (17)	
M4	145 (22)	77 (51)	67 (46)	7 (5)	34 (23)	37 (26)	
M5	81 (12)	52 (64)	48 (59)	4 (5)	15 (19)	14 (17)	
M6	45 (7)	25 (55)	24 (53)	1 (2)	11 (25)	9 (20)	
M7	13 (2)	7 (54)	7 (54)	0 (0)	6 (46)	0 (0)	
No clasificadas	10 (1)	4 (40)	4 (40)	0 (0)	2 (20)	4 (40)	
<b>Clasificación OMS 2008</b>							
<i>LMA con alt. rec.</i>							<b>&lt;0,001</b>
LMA con t(8;21)	30 (5)	20 (67)	20 (67)	0 (0)	2 (6)	8 (27)	
LMA con inv(16)	27 (4)	25 (93)	35 (93)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	
LMA con t(9;11)	5 (1)	4 (80)	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	
LMA con t(6;9)	4 (1)	3 (75)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	
LMA con inv(3)	6 (1)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	4 (66)	1 (17)	

Característica	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
LMA <i>NPM1</i> +	34 (5)	26 (77)	23 (68)	3 (9)	2 (6)	6 (17)	
LMA <i>CEBPA</i> +	8 (1)	6 (74)	6 (74)	0 (0)	1 (13)	1 (13)	
<i>LMA con displasia</i>	192 (29)	89 (47)	86 (45)	3 (2)	68 (35)	35 (18)	
<i>LMA con citotóxicos</i>	50 (8)	33 (66)	31 (62)	2 (4)	6 (12)	11 (22)	
<i>LMA no especificada</i>							
LMA mínimamente diferenciada	16 (2)	11 (69)	8 (50)	3 (19)	3 (19)	2 (12)	
LMA sin maduración	92 (14)	56 (61)	48 (52)	8 (9)	15 (16)	21 (23)	
LMA con maduración	72 (11)	49 (68)	39 (54)	10 (14)	10 (14)	13 (18)	
LMA mielomono.	62 (9)	26 (42)	19 (31)	7 (11)	16 (26)	20 (32)	
LMA monoblástica	40 (6)	28 (70)	25 (63)	3 (7)	5 (12)	7 (18)	
LMA eritroide	16 (2)	10 (62)	9 (56)	1 (6)	3 (19)	3 (19)	
LMA megacario.	5 (1)	3 (60)	3 (60)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	
<i>LMA de linaje ambiguo</i>							
LMA con t(9;22)	8 (1)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	4 (50)	2 (25)	
<i>No clasificadas</i>	4 (1)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	
<b>Origen</b>							<b>0,003</b>
<i>de novo</i>	540 (81)	325 (60)	286 (53)	39 (7)	106 (20)	109 (20)	
Secundaria	82 (12)	37 (45)	35 (43)	2 (2)	32 (39)	13 (16)	
Relacionada terapia	49 (7)	32 (65)	30 (61)	2 (4)	6 (12)	11 (23)	
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>							<b>0,008</b>
$\geq 30$	209 (31)	107 (51)	92 (44)	15 (7)	46 (22)	56 (27)	
$< 30$	462 (69)	287 (62)	259 (56)	28 (6)	98 (21)	77 (17)	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>							<b>0,3</b>
$\geq 10$	210 (31)	134 (64)	119 (57)	15 (7)	38 (18)	38 (18)	
$< 10$	461 (69)	260 (56)	232 (50)	28 (6)	106 (23)	95 (21)	
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>							<b>0,1</b>

## Resultados

Característica	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
≥ 50	175 (26)	103 (59)	93 (53)	10 (6)	46 (26)	26 (15)	
< 50	496 (74)	291 (59)	258 (52)	33 (7)	98 (20)	107 (21)	
<b>ECOG</b>							<b>&lt;0,001</b>
0	162 (27)	120 (74)	110 (68)	10 (6)	32 (20)	10 (6)	
1	239 (41)	140 (59)	121 (51)	19 (8)	49 (20)	50 (21)	
2	130 (22)	66 (51)	53 (41)	13 (10)	26 (20)	38 (29)	
3-4	56 (10)	20 (36)	20 (36)	0 (0)	8 (14)	28 (50)	
<b>Riesgo citogenético*</b>							<b>&lt;0,001</b>
Favorable	60 (9)	47 (79)	46 (77)	1 (2)	2 (3)	11 (18)	
Intermedio	470 (70)	291 (62)	251 (53)	40 (9)	86 (18)	93 (20)	
Adverso	141 (21)	55 (39)	54 (38)	2 (1)	56 (40)	29 (21)	
<b>FLT3-ITD</b>							0,2
Positivo	37 (26)	20 (54)	16 (43)	4 (11)	9 (24)	8 (22)	
Negativo	108 (74)	77 (71)	67 (62)	10 (9)	16 (15)	15 (14)	
<b>NPM1</b>							0,3
Positivo	68 (47)	46 (67)	39 (57)	7 (10)	8 (12)	14 (21)	
Negativo	77 (53)	51 (66)	44 (57)	7 (9)	17 (22)	9 (12)	
<b>CEBPA</b>							0,5
Positivo	9 (14)	7 (78)	7 (78)	0 (0)	1 (11)	1 (11)	
Negativo	56 (86)	39 (70)	31 (56)	8 (14)	8 (14)	9 (16)	

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción.

\*De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

## 5.12. Impacto de las alteraciones citogenéticas en el resultado de la terapia de inducción

En la **Tabla 18** se muestra el análisis pormenorizado de las distintas alteraciones cromosómicas, atendiendo al cromosoma ganando o perdido, brazo cromosómico afecto o tipo de alteración (ganancia, delección o translocación) y su impacto en el resultado de la terapia de inducción a la remisión. Como grupo de referencia se consideraron los casos con cariotipo normal.

**Tabla 17.** Impacto de las alteraciones cromosómicas en el resultado de la terapia de inducción (I)

Cromosoma	Anomalía	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
--	Normal	352	227 (65)	194 (55)	33 (9)	59 (17)	66 (19)	
	Anormal	319	167 (52)	157 (49)	10 (3)	85 (27)	67 (21)	<b>0,002</b>
1	Monoso. 1	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,3
	Trisomía 1	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,3
	abn(1p)	11 (3)	2 (18)	2 (18)	0 (0)	8 (73)	1 (9)	<b>0,005</b>
	del(1p)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8
	gain(1p)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0,09
	t(1p)	7 (2)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	4 (57)	1 (14)	0,1
	abn(1q)	14 (4)	5 (36)	4 (29)	1 (7)	7 (50)	2 (14)	0,06
	del(1q)	3 (1)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0,6
	gain(1q)	5 (2)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0,1
	t(1q)	6 (2)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0,8
2	Monoso. 2	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8
	Trisomía 2	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	<b>0,03</b>
	abn(2p)	9 (3)	2 (22)	2 (22)	0 (0)	5 (56)	2 (22)	<b>0,02</b>
	del(2p)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0,3
	gain(2p)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	<b>0,03</b>
	t(2p)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1,0
	abn(2q)	6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (67)	2 (33)	<b>0,005</b>
	del(2q)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8
	gain(2q)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	<b>0,03</b>
	t(2q)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,8
3	Monoso. 3	7 (2)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	2 (29)	4 (57)	<b>0,02</b>
	Trisomía 3	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1,0
	abn(3p)	14 (4)	3 (21)	3 (21)	0 (0)	6 (43)	5 (36)	<b>0,003</b>
	del(3p)	10 (3)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	4 (40)	5 (50)	<b>0,001</b>
	gain(3p)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1,0
	t(3p)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8
	abn(3q)	27 (8)	9 (33)	9 (33)	0 (0)	12 (45)	6 (22)	<b>0,003</b>
	del(3q)	10 (3)	2 (20)	2 (20)	0 (0)	4 (40)	4 (40)	<b>0,01</b>
	gain(3q)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1,0
	t(3q)	14 (4)	5 (36)	5 (36)	0 (0)	7 (50)	2 (14)	<b>0,03</b>
4	Monoso. 4	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (33)	0,3
	Trisomía 4	6 (2)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0,3
	abn(4p)	9 (3)	2 (22)	2 (22)	0 (0)	4 (45)	3 (33)	<b>0,02</b>
	del(4p)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (33)	0,09
	gain(4p)	5 (2)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	1 (20)	2 (40)	0,5
	t(4p)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8
	abn(4q)	16 (5)	5 (31)	5 (31)	0 (0)	6 (38)	5 (31)	<b>0,02</b>
	del(4q)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	2 (50)	<b>0,03</b>
	gain(4q)	5 (2)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	0,5
	t(4q)	7 (2)	3 (43)	3 (43)	0 (0)	3 (43)	1 (14)	0,4
5	Monoso. 5	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	8 (67)	1 (8)	<b>0,01</b>
	Trisomía 5	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	abn(5p)	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	8 (67)	1 (8)	<b>0,01</b>
	del(5p)	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	8 (67)	1 (8)	<b>0,01</b>
	gain(5p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	t(5p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	abn(5q)	45 (14)	19 (42)	18 (40)	1 (2)	20 (44)	6 (13)	<b>0,006</b>
	del(5q)	42 (13)	17 (40)	16 (38)	1 (2)	20 (48)	5 (12)	<b>0,002</b>
	gain(5q)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	t(5q)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	1,0
6	Monoso. 6	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1,0
	Trisomía 6	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3
	abn(6p)	12 (4)	7 (58)	6 (50)	1 (8)	3 (25)	2 (17)	0,9
	del(6p)	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1,0
	gain(6p)	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3
	t(6p)	6 (2)	5 (83)	4 (66)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0,6

## Resultados

Cromosoma	Anomalia	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
	abn(6q)	9 (3)	4 (44)	4 (44)	0 (0)	2 (22)	3 (33)	0,4
	del(6q)	4 (1)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0,9
	gain(6q)	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3
	t(6q)	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
7	Monoso. 7	28 (9)	7 (25)	7 (25)	0 (0)	15 (54)	6 (21)	<b>&lt;0,001</b>
	Trisomía 7	3 (1)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0,6
	abn(7p)	38 (12)	10 (26)	10 (26)	0 (0)	17 (45)	11 (29)	<b>&lt;0,001</b>
	del(7p)	29 (9)	7 (24)	7 (24)	0 (0)	15 (52)	7 (24)	<b>&lt;0,001</b>
	gain(7p)	4 (1)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0,9
	t(7p)	5 (2)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	3 (60)	0,1
	abn(7q)	62 (19)	26 (42)	26 (42)	0 (0)	23 (37)	13 (21)	<b>0,001</b>
	del(7q)	53 (17)	22 (41)	22 (41)	0 (0)	20 (38)	11 (21)	<b>0,001</b>
	gain(7q)	3 (1)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0,6
	t(7q)	6 (2)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	2 (33)	1 (17)	0,8
8	Monoso. 8	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	Trisomía 8	58 (18)	33 (57)	30 (52)	3 (5)	13 (22)	12 (21)	0,3
	abn(8p)	61 (19)	37 (58)	32 (53)	3 (5)	13 (21)	13 (21)	0,4
	del(8p)	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1,0
	gain(8p)	58 (18)	33 (57)	30 (52)	3 (5)	13 (22)	12 (21)	0,3
	t(8p)	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	abn(8q)	93 (29)	55 (59)	52 (56)	3 (3)	17 (18)	21 (23)	0,41
	del(8q)	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	gain(8q)	60 (19)	34 (56)	31 (52)	3 (4)	13 (22)	13 (22)	0,3
	t(8q)	32 (10)	20 (63)	20 (63)	0 (0)	4 (12)	8 (25)	1,0
9	Monoso. 9	4 (1)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0,9
	Trisomía 9	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	<b>0,03</b>
	abn(9p)	9 (3)	2 (22)	2 (22)	0 (0)	5 (56)	2 (22)	<b>0,02</b>
	del(9p)	5 (2)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	0,5
	gain(9p)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	<b>0,03</b>
	t(9p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	abn(9q)	32 (10)	16 (50)	15 (47)	1 (3)	12 (38)	4 (12)	0,2
	del(9q)	9 (3)	6 (67)	6 (67)	0 (0)	3 (33)	0 (0)	1,0
	gain(9q)	5 (2)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	3 (60)	1 (20)	0,1
	t(9q)	18 (6)	9 (50)	8 (44)	1 (6)	6 (33)	3 (17)	0,2
10	Monoso. 10	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,3
	Trisomía 10	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66)	1 (33)	0,09
	abn(10p)	8 (3)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	3 (38)	3 (37)	0,054
	del(10p)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,8
	gain(10p)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (33)	0,09
	t(10p)	4 (1)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0,9
	abn(10q)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	<b>0,01</b>
	del(10q)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,2
	gain(10q)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (33)	0,09
	t(10q)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
11	Monoso. 11	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	0,3
	Trisomía 11	7 (2)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	4 (57)	1 (14)	0,1
	abn(11p)	15 (5)	5 (33)	5 (33)	0 (0)	9 (60)	1 (7)	<b>0,03</b>
	del(11p)	5 (2)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	4 (80)	0 (0)	0,1
	gain(11p)	7 (2)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	4 (57)	1 (14)	0,1
	t(11p)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1,0
	abn(11q)	37 (12)	18 (49)	17 (46)	1 (3)	13 (35)	6 (16)	0,09
	del(11q)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	<b>0,03</b>
	gain(11q)	12 (4)	6 (50)	6 (50)	0 (0)	5 (42)	1 (8)	0,3
	t(11q)	21 (6)	12 (57)	11 (52)	1 (5)	5 (24)	4 (19)	0,5
12	Monoso. 12	10 (3)	3 (30)	3 (30)	0 (0)	5 (50)	2 (20)	0,06
	Trisomía 12	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,3
	abn(12p)	20 (6)	7 (35)	7 (35)	0 (0)	10 (50)	3 (15)	<b>0,02</b>
	del(12p)	10 (3)	3 (30)	3 (30)	0 (0)	5 (50)	2 (20)	0,057
	gain(12p)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,2
	t(12p)	8 (3)	4 (50)	4 (50)	0 (0)	3 (38)	1 (12)	0,6
	abn(12q)	15 (5)	5 (33)	5 (33)	0 (0)	7 (47)	3 (20)	<b>0,03</b>
	del(12q)	9 (3)	3 (33)	3 (33)	0 (0)	5 (56)	1 (11)	0,1
	gain(12q)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,2
	t(12q)	4 (1)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0,9
13	Monoso. 13	6 (2)	1 (17)	1 (17)	0 (0)	3 (50)	2 (33)	<b>0,047</b>
	Trisomía 13	6 (2)	2 (33)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0,3
	abn(13p)	13 (4)	3 (23)	3 (23)	0 (0)	6 (46)	4 (31)	<b>0,006</b>
	del(13p)	5 (2)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	2 (40)	2 (40)	0,1
	gain(13p)	6 (2)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0,3
	t(13p)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,2
	abn(13q)	13 (4)	4 (31)	4 (31)	0 (0)	5 (38)	4 (31)	<b>0,03</b>
	del(13q)	7 (2)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	3 (43)	2 (29)	0,1
	gain(13q)	6 (2)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0,2
	t(13q)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
14	Monoso. 14	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1,0
	Trisomía 14	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	abn(14p)	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1,0
	del(14p)	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1,0
	gain(14p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	t(14p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	abn(14q)	10 (3)	6 (60)	4 (40)	2 (20)	2 (20)	2 (20)	1,0
	del(14q)	4 (1)	3 (75)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1,0

Cromosoma	Anomalia	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
15	gain(14q)	1 (<1)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1,0
	t(14q)	5 (2)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	0,5
	Monoso. 15	7 (2)	3 (43)	3 (43)	0 (0)	3 (43)	1 (14)	0,4
	Trisomia 15	2 (<1)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1,0
	abn(15p)	13 (4)	5 (39)	4 (31)	1 (8)	6 (46)	2 (15)	0,1
	del(15p)	7 (2)	3 (43)	3 (43)	0 (0)	3 (43)	1 (14)	0,4
	gain(15p)	2 (<1)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1,0
	t(15p)	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3
	abn(15q)	17 (5)	7 (41)	6 (35)	1 (6)	7 (41)	3 (18)	0,09
	del(15q)	6 (2)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	3 (50)	1 (17)	0,3
	gain(15q)	3 (1)	1 (33)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	0,6
	t(15q)	8 (3)	4 (50)	4 (50)	0 (0)	2 (25)	2 (25)	0,6
16	Monoso.16	8 (3)	4 (50)	4 (50)	0 (0)	3 (38)	1 (13)	0,6
	Trisomia16	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	abn(16p)	40 (13)	33 (82)	32 (80)	1 (2)	3 (8)	4 (10)	<b>0,02</b>
	del(16p)	8 (3)	4 (50)	4 (50)	0 (0)	3 (38)	1 (12)	0,6
	gain(16p)	1 (<1)	1(100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	t(16p)	31 (10)	28 (90)	27 (87)	1 (3)	0 (0)	3 (10)	<b>0,006</b>
	abn(16q)	41 (13)	32 (78)	31 (76)	1 (2)	4 (10)	5 (12)	<b>0,006</b>
	del(16q)	9 (3)	4 (44)	4 (44)	0 (0)	4 (44)	1 (11)	0,4
	gain(16q)	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	t(16q)	31 (10)	27 (87)	26 (84)	1 (3)	0 (0)	4 (13)	<b>0,01</b>
	Monoso. 17	12 (4)	2 (17)	2 (17)	0 (0)	6 (50)	4 (33)	<b>0,002</b>
	Trisomia 17	0 (0)	--	--	--	--	--	--
abn(17p)	30 (10)	9 (30)	8 (27)	1 (3)	13 (43)	8 (27)	<b>&lt;0,001</b>	
del(17p)	28 (9)	9 (33)	8 (29)	1 (4)	12 (43)	7 (25)	<b>0,001</b>	
gain(17p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--	
t(17p)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0,2	
abn(17q)	23 (7)	6 (26)	6 (26)	0 (0)	11 (48)	6 (26)	<b>&lt;0,001</b>	
del(17q)	14 (4)	2 (14)	2 (14)	0 (0)	8 (57)	4 (29)	<b>&lt;0,001</b>	
gain(17q)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	1,0	
t(17q)	6 (2)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0,3	
18	Monoso. 18	8 (3)	3 (38)	3 (38)	0 (0)	3 (38)	2 (25)	0,2
	Trisomia 18	2 (<1)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,8
	abn(18p)	14 (5)	6 (43)	6 (43)	0 (0)	5 (36)	3 (21)	0,2
	del(18p)	9 (3)	3 (33)	3 (33)	0 (0)	4 (44)	2 (22)	0,1
	gain(18p)	2 (<1)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,8
	t(18p)	3 (1)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0,6
	abn(18q)	12 (4)	6 (50)	6 (50)	0 (0)	4 (33)	2 (17)	0,5
	del(18q)	9 (3)	3 (33)	3 (33)	0 (0)	4 (44)	2 (22)	0,1
	gain(18q)	2 (<1)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,8
	t(18q)	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	Monoso. 19	6 (2)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	4 (67)	0 (0)	0,3
	Trisomia 19	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3
abn(19p)	10 (3)	3 (30)	3 (30)	0 (0)	6 (60)	1 (10)	0,057	
del(19p)	5 (2)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	0,5	
gain(19p)	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3	
t(19p)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8	
abn(19q)	11 (4)	5 (46)	5 (46)	0 (0)	5 (46)	1 (8)	0,2	
del(19q)	5 (2)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	0,5	
gain(19q)	4 (1)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0,3	
t(19q)	2 (<1)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,8	
20	Monoso. 20	9 (3)	3 (33)	3 (33)	0 (0)	5 (56)	1 (11)	0,1
	Trisomia 20	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0,09
	abn(20p)	16 (5)	4 (25)	4 (25)	0 (0)	10 (63)	2 (12)	<b>0,003</b>
	del(20p)	11 (4)	3 (27)	3 (27)	0 (0)	6 (55)	2 (18)	<b>0,03</b>
	gain(20p)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0,09
	t(20p)	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1,0
	abn(20q)	17 (5)	5 (29)	5 (29)	0 (0)	10 (59)	2 (12)	<b>0,003</b>
	del(20q)	13 (4)	4 (31)	4 (31)	0 (0)	7 (54)	2 (15)	<b>0,03</b>
	gain(20q)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0,09
	t(20q)	1 (<1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	Monoso. 21	5 (2)	3 (60)	3 (60)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	1,0
	Trisomia 21	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	3 (25)	6 (50)	<b>0,01</b>
abn(21p)	19 (6)	7 (37)	7 (37)	0 (0)	4 (21)	8 (42)	<b>0,03</b>	
del(21p)	6 (2)	4 (66)	4 (66)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	1,0	
gain(21p)	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	3 (25)	6 (50)	<b>0,01</b>	
t(21p)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,8	
abn(21q)	48 (15)	26 (54)	26 (54)	0 (0)	6 (13)	16 (33)	0,2	
del(21q)	5 (2)	3 (60)	3 (60)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	1,0	
gain(21q)	13 (4)	3 (23)	3 (23)	0 (0)	3 (23)	7 (54)	<b>0,006</b>	
t(21q)	30 (10)	20 (67)	20 (67)	0 (0)	2 (6)	8 (27)	1,0	
22	Monoso. 22	6 (2)	3 (40)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	0,8
	Trisomia 22	7 (2)	5 (71)	5 (71)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1,0
	abn(22p)	13 (4)	8 (62)	7 (54)	1 (8)	2 (15)	3 (23)	1,0
	del(22p)	6 (2)	3 (40)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	0,8
	gain(22p)	7 (2)	5 (72)	5 (71)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1,0
	t(22p)	0 (0)	--	--	--	--	--	--
	abn(22q)	26 (8)	11 (43)	10 (39)	1 (4)	9 (34)	6 (23)	<b>0,02</b>
	del(22q)	7 (2)	3 (43)	2 (29)	1 (14)	3 (43)	1 (14)	0,4
	gain(22q)	7 (2)	5 (71)	5 (71)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1,0
	t(22q)	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	5 (42)	4 (33)	<b>0,01</b>

## Resultados

Cromosoma	Anomalia	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P	
X	Monoso. X	6 (2)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0,8	
	Trisomía X	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1,0	
	abn(Xp)	8 (3)	4 (50)	4 (50)	0 (0)	1 (12)	3 (38)	0,6	
	del(Xp)	6 (2)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0,8	
	gain(Xp)	2 (<1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1,0	
	t(Xp)	0 (<1)	--	--	--	--	--	--	
	abn(Xq)	11 (4)	7 (64)	7 (64)	0 (0)	1 (9)	3 (27)	1,0	
	del(Xq)	6 (2)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	1 (17)	2 (33)	0,8	
	gain(Xq)	3 (1)	2 (67)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	1,0	
	t(Xq)	2 (<1)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0	
	Y	Nulisomía Y	13 (4)	8 (62)	8 (62)	0 (0)	1 (7)	4 (31)	1,0
		Disomía Y	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8
		abn(Yp)	14 (4)	8 (57)	8 (57)	0 (0)	2 (14)	4 (29)	0,8
		del(Yp)	13 (4)	8 (62)	8 (62)	0 (0)	1 (7)	4 (31)	1,0
gain(Yp)		1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8	
t(Yp)		0 (0)	--	--	--	--	--	--	
abn(Yq)		14 (4)	8 (57)	8 (57)	0 (0)	2 (14)	4 (29)	0,8	
del(Yq)		13 (4)	8 (62)	8 (62)	0 (0)	1 (7)	4 (31)	1,0	
gain(Yq)		1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,8	
t(Yq)		0 (0)	--	--	--	--	--	--	
Marcador		Presencia	50 (16)	23 (46)	21 (42)	2 (4)	16 (32)	11 (22)	<b>0,01</b>
Complejidad		1 alteración	151 (47)	88 (58)	79 (52)	9 (6)	33 (22)	30 (20)	0,2
		2 alterac.	66 (21)	31 (47)	31 (47)	0 (0)	19 (29)	16 (24)	<b>0,007</b>
		3-4 alterac.	34 (11)	18 (53)	18 (53)	0 (0)	7 (21)	9 (26)	0,2
	≥5 alterac.	68 (21)	30 (45)	29 (43)	1 (2)	26 (38)	12 (17)	<b>0,002</b>	
	Subclones	No	255 (80)	130 (51)	121 (47)	9 (4)	66 (26)	59 (23)	<b>0,001</b>
Relacionados		37 (12)	23 (63)	22 (60)	1 (3)	10 (27)	4 (10)	0,8	
No relacio.		27 (8)	14 (52)	14 (52)	0 (0)	9 (33)	4 (15)	0,2	

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción.

Las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una menor tasa de RC fueron las siguientes: abn(1p), trisomía 2, abn(2p), gain(2p), abn(2q), gain(2q), monosomía 3, abn(3p), del(3p), abn(3q), del(3q), t(3q), abn(4p), abn(4q), del(4q), monosomía 5, abn(5p), del(5p), abn(5q), del(5q), monosomía 7, abn(7p), del(7p), abn(7q), del(7q), trisomía 9, abn(9p), gain(9p), abn(10q), abn(11p), del(11q), abn(12p), abn(12q), monosomía 13, abn(13p), abn(13q), monosomía 17, abn(17p), del(17p), abn(17q), del(17q), abn(20p), del(20p), abn(20q), del(20q), trisomía 21, abn(21p), gain(21p), gain(21q), abn(22q), t(22q), así como la presencia de cromosomas marcadores.

Por el contrario, las únicas alteraciones que se asociaron de forma significativa con una mayor tasa de RC fueron aquellas relacionadas con el cromosoma 16: abn(16p), t(16p), abn(16q) y t(16q), reflejando fundamentalmente los casos con inv(16).

En la **Tabla 19** se muestra la Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza de las alteraciones cromosómicas que presentaron una tasa de RC significativamente diferente a los pacientes con cariotipo normal.

Tabla 18. Impacto de las alteraciones cromosómicas en el resultado de la terapia de inducción (II)

Cromosoma	Anomalía	N (%)	RC (%)	OR	IC (95%)	P
--	Normal	352	227 (65)			
	Anormal	319	167 (52)	1,65	1,21-2,25	0,002
1	abn(1p)	11	2 (18)	8,17	1,74-38,41	0,005
2	Trisomía 2	4	0			0,03
	abn(2p)	9	2 (22)	6,36	1,30-31,06	0,02
	gain(2p)	4	0 (0)	--	--	0,03
	abn(2q)	6	0 (0)	--	--	0,005
	gain(2q)	4	0 (0)	--	--	0,03
3	Monoso. 3	7	1 (14)	10,90	1,30-91,53	0,02
	abn(3p)	14	3(21)	6,66	1,82-34,31	0,003
	del(3p)	10	1 (10)	16,34	2,05-130,50	0,001
	abn(3q)	27	9 (33)	3,63	1,59-8,32	0,003
	del(3q)	10	2 (20)	7,26	1,52-34,73	0,01
	t(3q)	14	5 (36)	3,27	1,07-10,00,	0,03
4	abn(4p)	9	2 (22)	6,36	1,30-31,06	0,02
	abn(4q)	16	5 (31)	4,00	1,36-11,76	0,02
	del(4q)	4	0 (0)	--	--	0,03
5	Monoso. 5	12	3 (25)	5,49	1,49-20,49	0,01
	abn(5p)	12	3 (25)	5,49	1,49-20,49	0,01
	del(5p)	12	3 (25)	5,49	1,49-20,49	0,01
	abn(5q)	45	19 (42)	2,49	1,32-4,67	0,006
	del(5q)	42	17 (41)	2,67	1,39-5,13	0,002
7	Monoso. 7	28	7 (25)	5,47	2,25-13,17	<0,001
	abn(7p)	38	10 (26)	5,09	2,39-10,81	<0,001
	del(7p)	29	7 (24)	5,71	2,37-13,73	<0,001
	abn(7q)	62	25 (42)	2,51	1,45-4,36	0,001
	del(7q)	53	22 (42)	2,56	1,42-4,61	0,001
9	Trisomía 9	4	0 (0)	--	--	0,03
	abn(9p)	9	2 (22)	6,36	1,30-31,06	0,02
	gain(9p)	4	0 (0)	--	--	0,03
10	abn(10q)	5	0 (0)	--	--	0,01
11	abn(11p)	15	5 (33)	3,63	1,21-10,86	0,03
	del(11q)	4	0 (0)	--	--	0,03
12	abn(12p)	20	7 (35)	3,37	1,31-8,67	0,02
	abn(12q)	15	5 (33)	3,63	1,21-10,86	0,03
13	Monoso. 13	6	1 (17)	9,08	1,05-78,59	0,047
	abn(13p)	13	3 (23)	6,05	1,64-22,40	0,006
	abn(13q)	13	4 (31)	4,09	1,23-13,54	0,03
16	abn(16p)	40	33 (83)	0,39	0,17-0,90	0,02
	t(16p)	31	28 (90)	0,20	0,06-0,65	0,006
	abn(16q)	31	28 (90)	0,20	0,06-0,65	0,006
	t(16q)	31	27 (87)	0,27	0,09-0,77	0,01
17	Monoso. 17	12	2 (17)	9,08	1,96-42,09	0,002
	abn(17p)	30	9 (30)	4,24	1,88-9,53	<0,001
	del(17p)	28	9 (32)	3,83	1,68-8,73	0,001
	abn(17q)	23	6 (26)	5,15	1,98-13,38	<0,001
	del(17q)	14	2 (14)	10,90	2,40-49,46	<0,001
20	abn(20p)	16	4 (25)	5,49	1,72-17,25	0,003
	del(20p)	11	3 (27)	4,84	1,26-18,58	0,03
	abn(20q)	17	5 (29)	4,36	1,50-12,65	0,003
	del(20q)	13	4 (31)	4,09	1,23-13,54	0,03
21	Trisomía 21	12	3 (25)	5,45	1,45-20,49	0,01
	abn(21p)	19	7 (37)	3,11	1,20-8,11	0,03
	gain(21p)	12	3 (25)	5,45	1,45-20,49	0,01
	gain(21q)	13	3 (23)	6,05	1,64-22,40	0,006
22	abn(22q)	26	11 (42)	2,48	1,10-5,56	0,02
	t(22q)	12	3 (25)	5,45	1,45-20,49	0,01
Marcador Complejidad	Presencia	50	23 (46)	2,13	1,17-3,88	0,01
	1 alteración	151	88 (58)	1,30	0,88- 1,92	0,2
	2 alterac.	66	31 (47)	2,05	1,21-3,49	0,007
	3-4 alterac.	34	18 (53)	1,61	0,80-3,28	0,2
	≥5 alterac.	68	30 (44)	2,30	1,36-3,89	0,002
Subclones	No	255	130 (51)	1,75	1,26-2,43	0,001
	Relacionados	37	23 (62)	1,11	0,55- 2,22	0,8
	No relacio.	27	14 (52)	1,69	0,77- 3,70	0,2

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

## Resultados

Por lo que respecta a las alteraciones citogenéticas específicas, en las **Tablas 20 y 21** se muestran las tasas de respuesta al tratamiento de inducción y la OR e intervalo de confianza, respectivamente, de las principales alteraciones cromosómicas con respecto a los pacientes con cariotipo normal.

**Tabla 20.** Impacto de las alteraciones cromosómicas específicas en el resultado de la terapia de inducción (I)

Alteración	N (%)	RC Total (%)	RC1 (%)	RC2 (%)	Resistencia (%)	M. I. (%)	P
Normal	352	227 (65)	194 (55)	33 (9)	59 (17)	66 (19)	
t(8;21)(q22;q22)	30 (9)	20 (67)	20 (67)	0 (0)	2 (6)	8 (27)	0,8
inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)	30 (9)	27 (90)	26 (87)	1 (3)	0 (0)	3 (10)	<b>0,008</b>
+8	38 (12)	22 (58)	19 (50)	3 (8)	6 (16)	10 (26)	0,4
+21	12 (4)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	3 (25)	6 (59)	<b>0,01</b>
t(9;11)(p22;q23)	5 (2)	4 (80)	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	0,8
t(v;11)(v;q23)	10 (3)	5 (50)	5 (50)	0 (0)	2 (20)	3 (30)	0,3
t(6;9)(p23;q34)	4 (1)	3 (75)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	1,0
inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)	6 (1)	1 (17)	0 (0)	1 (17)	4 (66)	1 (17)	<b>0,047</b>
t(9;22)(q34;q21)	8 (1)	2 (25)	2 (25)	0 (0)	4 (50)	2 (25)	0,054
-5/del(5q)	42 (13)	17 (40)	16 (38)	1 (2)	20 (48)	5 (12)	<b>0,002</b>
-7/del(7q)	53 (17)	22 (41)	22 (41)	0 (0)	20 (38)	11 (21)	<b>0,001</b>
-17/abn(17p)	28 (9)	9 (33)	8 (30)	1 (3)	12 (42)	7 (25)	<b>0,001</b>
cariotipo complejo	102 (32)	48 (47)	47 (46)	1 (1)	33 (32)	21 (21)	<b>0,002</b>
cariotipo monosómico	76 (24)	28 (37)	28 (37)	0 (0)	31 (41)	17 (22)	<b>&lt;0,001</b>

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción.

**Tabla 21.** Impacto de las alteraciones cromosómicas específicas en el resultado de la terapia de inducción (II)

Alteración	N (%)	RC (%)	OR	IC (95%)	P
Normal	352	227 (65)	--	--	--
t(8;21)(q22;q22)	30 (9)	20 (67)	0,9	0,41-2,00	0,8
inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)	30 (9)	27 (90)	0,2	0,06-0,68	<b>0,008</b>
+8	38 (12)	22 (58)	1,3	0,67-2,61	0,4
+21	12 (4)	3 (25)	5,5	1,45-20,49	<b>0,01</b>
t(9;11)(p22;q23)	5 (2)	4 (80)	0,5	0,05-4,11	0,8
t(v;11)(v;q23)	10 (3)	5 (50)	1,8	0,52-6,39	0,3
t(6;9)(p23;q34)	4 (1)	3 (75)	0,6	0,06-5,89	1,0
inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)	6 (1)	1 (17)	9,1	1,05-78,59	<b>0,047</b>
t(9;22)(q34;q21)	8 (1)	2 (25)	5,5	1,08-27,40	0,054
-5/del(5q)	42 (13)	17 (41)	2,67	1,39-5,13	<b>0,002</b>
-7/del(7q)	53 (17)	22 (41)	2,56	1,42-4,61	<b>0,001</b>
-17/abn(17p)	28 (9)	9 (32)	3,8	1,68-8,73	<b>0,001</b>
cariotipo complejo	102 (32)	48 (47)	2,0	1,31-3,19	<b>0,002</b>
cariotipo monosómico	76 (24)	28 (37)	3,1	1,86-5,21	<b>&lt;0,001</b>

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción.

Las alteraciones que de forma significativa se asociaron con una menor tasa de RC fueron: inv(3)(q21q26.2) (P=0,047), -5/del(5q) (P=0,002), -7/del(7q) (P=0,001), -17/abn(17p) (P=0,001), +21 (P=0,01), cariotipo complejo (P=0,002) y cariotipo monosómico (P<0,001). En el caso de la t(9;22)(q34;q21) el valor de P rozó la significación estadística (P=0,054), aunque el número de casos analizados fue pequeño. En todos los casos (excepto en el de la trisomía del cromosoma 21) el menor porcentaje de RC se debió a una mayor tasa de resistencia primaria al tratamiento de inducción.

Por el contrario, la única alteración específica que se asoció de forma significativa con una mayor tasa de RC con respecto a los pacientes con cariotipo normal fue la inv(16)(p13.1q22) (65% vs. 90%, respectivamente; P=0,008).

El análisis multivariante demostró que las únicas alteraciones cromosómicas con un valor pronóstico independiente para la obtención de RC fueron la inv(16) (HR: 0.08; P=0,001) y el cariotipo monosómico (HR: 1.7; P=0,02) (**Tabla 22**). En el primer caso con una tasa de resistencias virtualmente inexistente y en el segundo con un porcentaje de resistencias primarias del 41%.

**Tabla 22.** Análisis multivariante para la obtención de RC

Alteración	Paso	HR	IC (95%)	P
inv(16)(p13.1q22)	1º	0,08	0,02-0,34	0,001
Cariotipo monosómico	2º	1,71	1,08-2,73	0,02

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

### 5.13. Análisis de factores pronósticos con influencia en la supervivencia global (SG)

Se dispuso de datos de seguimiento de 670 pacientes. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 62 meses. La mediana de supervivencia de la serie global fue de 8,8 meses (IC 95%: 7,1-10,5). En la **Figura 14** se muestra la función de SG de la serie.

Sin embargo, al tratarse de una serie histórica, como puede apreciarse en la **Figura 15**, la SG estuvo condicionada en gran medida por el periodo de estudio en que se diagnosticó cada paciente (probabilidad de supervivencia a los 10 años de 5%, 19% y 23% para cada periodo sucesivo, respectivamente; P<0,001). Para minimizar este efecto temporal en el análisis de factores pronóstico todos los análisis multivariante se ajustaron al periodo de estudio como covariable.

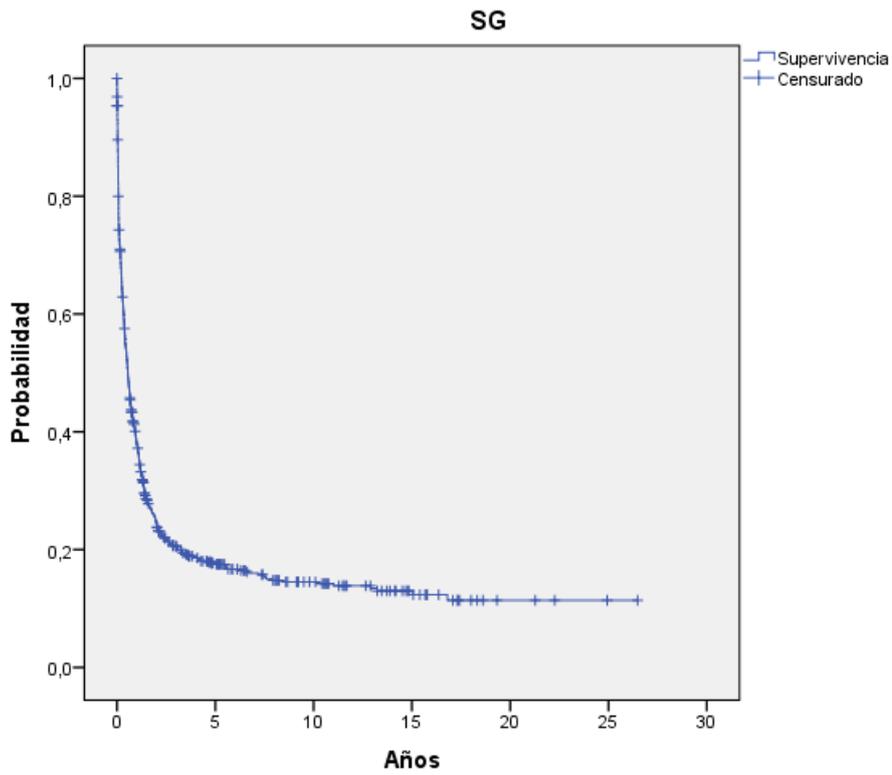


Figura 14. Supervivencia global de la serie.

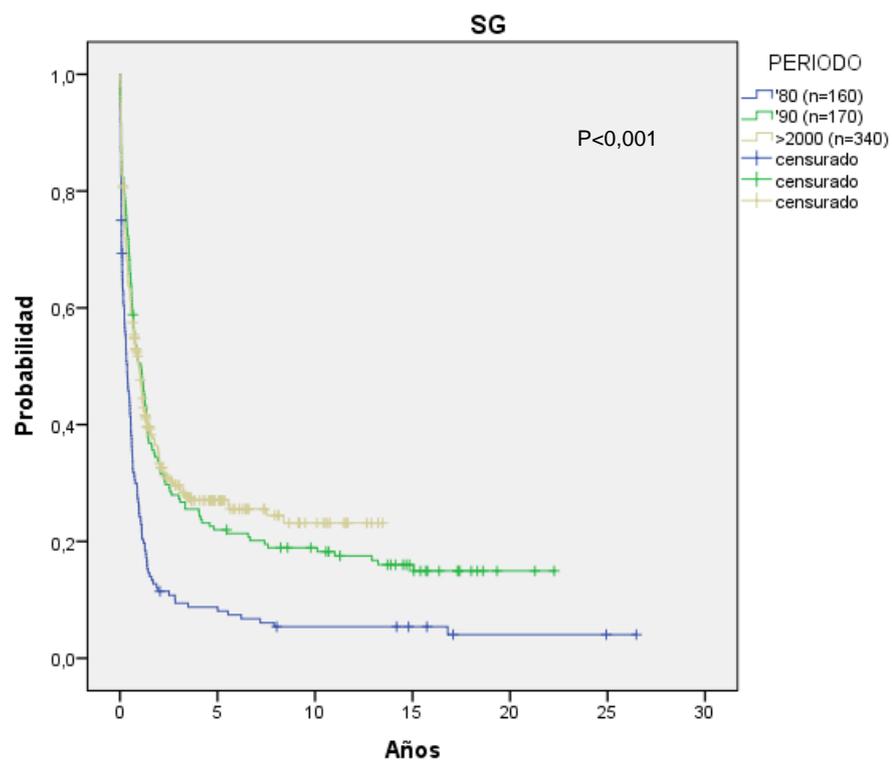


Figura 15. Supervivencia global en función del periodo de estudio.

### 5.13.1. Análisis univariante del impacto pronóstico de las características clínico-biológicas en la SG

En la **Tabla 23** se muestran los resultados del análisis univariante para SG de las principales características clínico-biológicas en la serie global de pacientes. Las variables que mostraron de forma significativa una influencia pronóstica fueron: la edad ( $P<0,001$ ), clasificación FAB ( $P=0,01$ ), clasificación OMS ( $P<0,001$ ), etiología leucémica ( $P=0,04$ ), cifra de leucocitos ( $P=0,004$ ), cifra de plaquetas ( $P=0,004$ ), índice ECOG ( $P<0,001$ ), grupo de riesgo citogenético ( $P<0,001$ ) y la presencia de mutaciones *FLT3*-ITD en pacientes con cariotipo normal ( $P=0,003$ ).

**Tabla 23.** Análisis univariante para supervivencia global (SG)

Característica	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
<b>Edad</b>					
≥60	292 (44)	5	7	5	<b>&lt;0,001</b>
<60	378 (56)	14	31	27	
<b>Sexo</b>					
Hombre	392 (59)	8	20	16	0,2
Mujer	278 (41)	9	23	19	
<b>Clasificación FAB</b>					
<b>0,01</b>					
M0	30 (4)	15	15	8	
M1	145 (22)	9	25	19	
M2	202 (30)	13	19	14	
M4	144 (22)	6	22	22	
M5	81 (12)	9	23	21	
M6	45 (7)	6	11	8	
M7	13 (2)	6	23	15	
No clasificadas	10 (1)	8	0	0	

Característica	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
<b>Clasificación OMS 2008</b>					<b>&lt;0,001</b>
<i>LMA con alt. rec.</i>					
LMA con t(8;21)	30 (5)	11	20	15	
LMA con inv(16)	27 (4)	NA	61	51	
LMA con t(9;11)	5 (1)	5	0	0	
LMA con t(6;9)	4 (1)	22	50	50	
LMA con inv(3)	6 (1)	4	17	17	
LMA NPM1+	34 (5)	21	39	31	
LMA CEBPA+	8 (1)	12	38	--	
LMA con displasia	192 (29)	7	13	9	
LMA citotóxicos	50 (8)	8	17	6	
<i>LMA no especificada</i>					
LMA mínimamente diferenciada	16 (2)	19	16	--	
LMA sin maduración	92 (14)	11	25	22	
LMA con maduración	72 (11)	13	18	11	
LMA mielomono.	61 (9)	4	15	15	
LMA monoblástica	40 (6)	11	22	22	
LMA eritroide	16 (2)	6	19	19	
LMA megacario.	5 (1)	5	4	--	
<i>LMA de linaje ambiguo</i>					
LMA con t(9;22)	8 (1)	6	25	25	
No clasificadas	4 (1)	4	25	25	
<b>Origen</b>					<b>0,04</b>
de novo	539 (81)	9	23	19	
Secundaria	82 (12)	7	10	10	
Relacionada terapia	49 (7)	8	16	6	

## Resultados

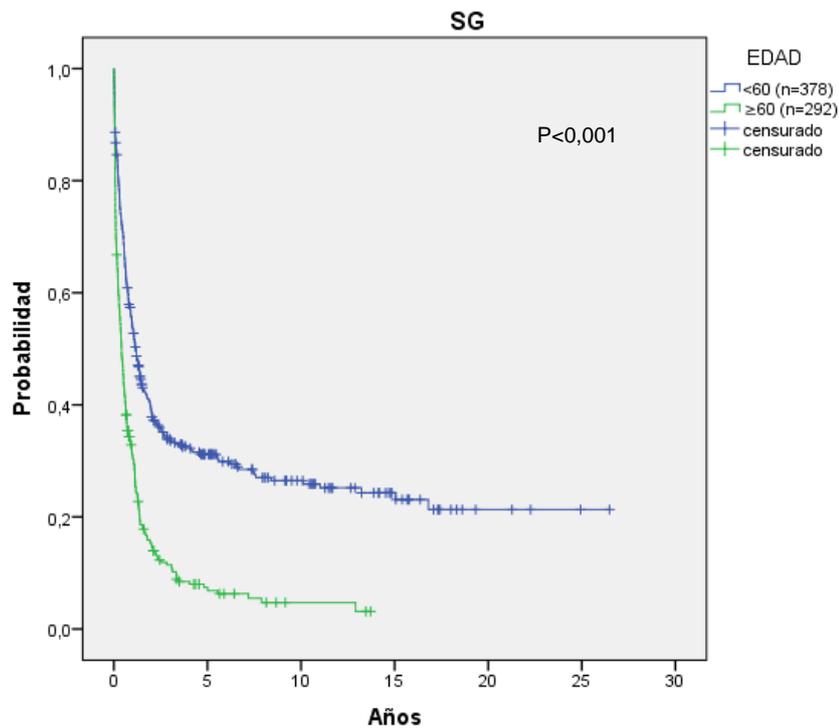
Característica	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>					<b>0,004</b>
≥30	208 (31)	6	17	16	
<30	462 (69)	11	23	18	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>					
≥10	209 (31)	13	23	20	0,1
<10	461 (69)	8	20	16	
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>					<b>0,004</b>
≥100	174 (26)	11	27	26	
<100	496 (74)	8	19	14	
<b>ECOG</b>					<b>&lt;0,001</b>
0	162 (27)	20	37	32	
1	238 (41)	8	20	17	
2	130 (22)	6	12	8	
3-4	56 (10)	3	4	4	
<b>Riesgo citogenético*</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	60 (9)	19	40	37	
Intermedio	469 (70)	11	22	18	
Adverso	141 (21)	5	9	5	
<b>FLT3-ITD</b>					<b>0,003</b>
Positivo	37 (26)	8	19	--	
Negativo	108 (74)	24	39	33	
<b>NPM1</b>					
Positivo	68 (47)	13	32	18	0,09
Negativo	77 (53)	24	36	36	

Característica	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
<b>CEBPA</b>					0,4
Positivo	9	24	44	--	
Negativo	56	23	40	37	

SG: supervivencia global

\*De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

En las **Figuras 16, 17 y 18** se muestran las curvas de supervivencia de la serie en función de la edad, índice ECOG y grupo de riesgo citogenético según la clasificación del MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010), respectivamente.



**Figura 16.** Supervivencia global en función de la edad.

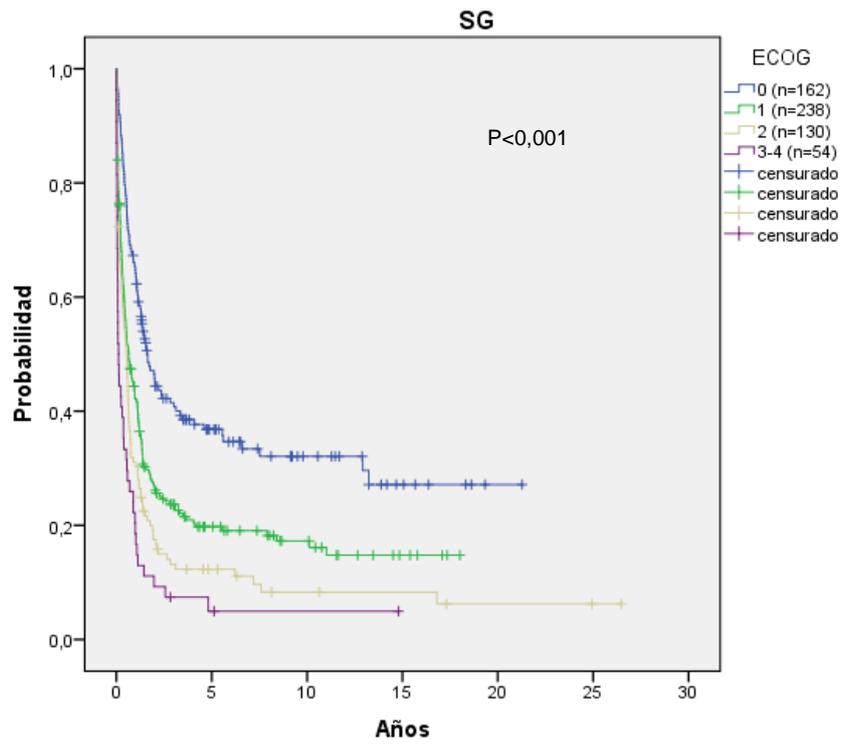


Figura 17. Supervivencia global en función del índice ECOG.

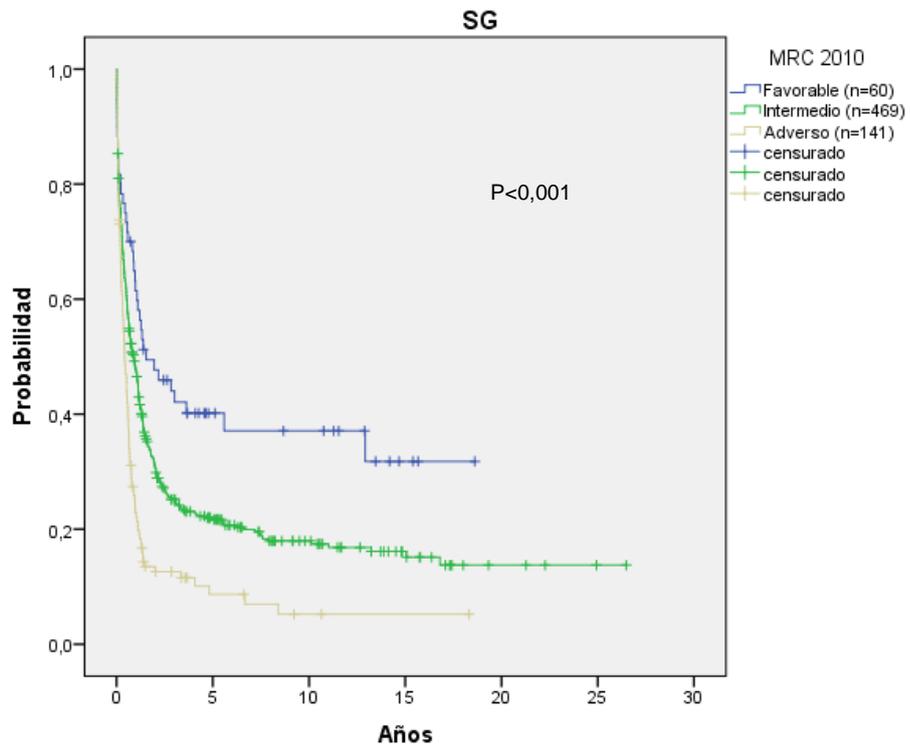


Figura 18. Supervivencia global en función del riesgo citogenético (MRC 2010).

### 5.13.2. Análisis univariante del impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en la SG

Con respecto a las alteraciones citogenéticas, en la **Tabla 24** se muestra el análisis pormenorizado de las distintas alteraciones cromosómicas, atendiendo al cromosoma ganando o perdido, brazo cromosómico afecto o tipo de alteración (ganancia, deleción o translocación) y su impacto en la SG. Como grupo de referencia se consideraron los casos con cariotipo normal.

**Tabla 24.** Análisis univariante del impacto de las alteraciones cromosómicas en la supervivencia global (SG)

Cromosoma	Anomalía	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
--	Normal	351	13	24	20	
	Anormal	319	7	18	15	<b>0,002</b>
1	abn(1p)	11 (3)	4	10	0	<b>0,03</b>
	t(1p)	7 (2)	6	17	0	0,3
	abn(1q)	14 (4)	4	10	0	<b>0,01</b>
2	abn(2p)	9 (3)	4	17	--	0,3
	abn(2q)	6 (2)	1	0	0	<b>0,002</b>
3	Monoso. 3	7 (2)	1	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	abn(3p)	14 (4)	1	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	del(3p)	10 (3)	1	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	abn(3q)	27 (8)	4	11	--	<b>0,02</b>
	del(3q)	10 (3)	1	20	--	<b>0,02</b>
	t(3q)	14 (4)	6	19	--	0,2
4	Trisomía 4	6 (2)	3	0	0	<b>0,006</b>
	abn(4p)	9 (3)	3	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	gain(4p)	5 (2)	3	0	0	<b>0,006</b>
	abn(4q)	16 (5)	3	14	--	<b>0,004</b>
	gain(4q)	5 (2)	3	0	0	<b>0,006</b>
	t(4q)	7 (2)	8	36	--	0,8
5	Monoso. 5	12 (4)	2	17	0	0,09
	abn(5p)	12 (4)	2	17	0	0,09
	del(5p)	12 (4)	2	17	0	0,09
	abn(5q)	45 (14)	5	10	0	<b>&lt;0,001</b>
	del(5q)	42 (13)	5	10	0	<b>&lt;0,001</b>
6	abn(6p)	12 (4)	5	17	17	0,3
	t(6p)	6 (2)	14	33	33	0,5
	abn(6q)	9 (3)	4	0	0	<b>0,001</b>
7	Monoso. 7	28 (9)	3	9	--	<b>&lt;0,001</b>
	abn(7p)	38 (12)	3	7	--	<b>&lt;0,001</b>
	del(7p)	29 (9)	3	9	--	<b>&lt;0,001</b>
	t(7p)	5 (2)	6	0	0	<b>0,01</b>
	abn(7q)	62 (19)	5	13	8	<b>0,001</b>
	del(7q)	53 (17)	6	16	10	<b>0,02</b>
	t(7q)	6 (2)	3	0	0	<b>0,02</b>
8	Trisomía 8	58 (18)	6	19	16	0,1
	abn(8p)	61 (19)	6	18	15	0,07
	gain(8p)	58 (18)	6	19	16	0,1
	abn(8q)	93 (29)	7	18	15	<b>0,049</b>
	gain(8q)	60 (19)	5	18	15	0,07
	t(8q)	32 (10)	11	19	14	0,3
9	abn(9q)	32 (10)	8	28	19	0,9
	t(9q)	18 (6)	7	28	19	0,9
10	abn(10p)	8 (3)	1	13	--	<b>0,02</b>
	abn(10q)	5 (2)	1	0	0	<b>&lt;0,001</b>
11	Trisomía 11	7 (2)	14	14	--	0,6
	abn(11p)	15 (5)	4	8	--	0,1
	del(11p)	5 (2)	3	0	0	<b>0,005</b>
	gain(11p)	7 (2)	14	14	--	0,6
	abn(11q)	37 (12)	6	10	--	<b>0,03</b>
	gain(11q)	12 (4)	14	25	--	0,8
	t(11q)	21 (6)	7	0	0	<b>0,02</b>
12	Monoso. 12	10 (3)	2	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	abn(12p)	20 (6)	2	10	--	<b>0,001</b>
	del(12p)	10 (3)	2	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	t(12p)	8 (3)	2	25	--	0,3
	abn(12q)	15 (5)	2	7	--	<b>0,003</b>

## Resultados

Cromosoma	Anomalía	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
13	del(12q)	9 (3)	2	0	0	<0,001
	Monoso. 13	6 (2)	3	0	0	<b>0,02</b>
	Trisomía 13	6 (2)	1	17	17	0,2
	abn(13p)	13 (4)	3	9	9	<b>0,01</b>
	del(13p)	5 (2)	3	0	0	<b>0,008</b>
	gain(13p)	6 (2)	1	17	17	0,2
	abn(13q)	13 (4)	3	18	18	0,1
	del(13q)	7 (2)	5	18	--	0,3
14	gain(13q)	6 (2)	1	17	17	0,2
	abn(14q)	10 (3)	3	10	0	<b>0,04</b>
	t(14q)	5 (2)	2	20	0	0,09
15	Monoso. 15	7 (2)	3	0	0	<b>0,006</b>
	abn(15p)	13 (4)	3	8	--	<b>0,001</b>
	del(15p)	7 (2)	3	0	0	<b>0,006</b>
	abn(15q)	17 (5)	5	13	13	0,06
16	del(15q)	6 (2)	2	0	0	<b>0,01</b>
	t(15q)	8 (3)	7	30	30	1,0
	Monoso.16	8 (3)	5	13	--	0,1
	abn(16p)	40 (13)	37	48	48	<b>0,005</b>
	del(16p)	8 (3)	5	13	--	0,1
	t(16p)	31 (10)	157	59	59	<0,001
17	abn(16q)	41 (13)	37	47	47	<b>0,008</b>
	del(16q)	9 (3)	6	11	--	0,09
	t(16q)	31 (10)	157	59	59	<0,001
	Monoso. 17	12 (4)	2	0	0	<0,001
	abn(17p)	30 (10)	4	5	--	<0,001
	del(17p)	28 (9)	4	5	--	<0,001
18	abn(17q)	23 (7)	2	14	12	<b>0,001</b>
	del(17q)	14 (4)	2	0	0	<0,001
	t(17q)	6 (2)	1	33	33	0,7
	Monoso. 18	8 (3)	8	15	--	0,4
19	abn(18p)	14 (5)	7	0	0	0,1
	del(18p)	9 (3)	8	13	--	0,3
	abn(18q)	12 (4)	8	14	14	0,8
	del(18q)	9 (3)	8	13	--	0,3
20	Monoso. 19	6 (2)	6	0	0	0,2
	abn(19p)	10 (3)	2	13	13	0,2
	del(19p)	5 (2)	15	0	0	0,3
	abn(19q)	11 (4)	6	14	14	0,4
21	del(19q)	5 (2)	15	0	0	0,3
	Monoso. 20	9 (3)	5	0	0	<b>0,001</b>
	abn(20p)	16 (5)	2	0	0	<0,001
	del(20p)	11 (4)	5	0	0	<0,001
22	abn(20q)	17 (5)	5	0	0	<0,001
	del(20q)	13 (4)	5	0	0	<b>0,001</b>
	Monoso. 21	5 (2)	3	0	0	0,1
	Trisomía 21	12 (4)	1	17	17	<b>0,01</b>
	abn(21p)	19 (6)	1	11	11	<b>0,001</b>
	del(21p)	6 (2)	3	0	0	0,09
	gain(21p)	12 (4)	1	17	17	<b>0,01</b>
	abn(21q)	48 (15)	4	17	13	<b>0,03</b>
X	del(21q)	5 (2)	3	0	0	0,09
	gain(21q)	13 (4)	1	15	15	<b>0,004</b>
	t(21q)	30 (10)	11	20	15	0,4
	Monoso. 22	6 (2)	2	0	0	<b>0,009</b>
	Trisomía 22	7 (2)	13	43	43	0,4
	abn(22p)	13 (4)	8	23	23	0,6
Y	del(22p)	6 (2)	2	0	0	<b>0,009</b>
	gain(22p)	7 (2)	13	43	43	0,4
	abn(22q)	26 (8)	6	19	19	0,2
	del(22q)	7 (2)	5	0	0	<b>0,009</b>
	gain(22q)	7 (2)	13	43	43	0,4
	t(22q)	12 (4)	6	17	17	0,2
Marcador Complejidad	Monoso. X	6 (2)	5	17	--	0,7
	abn(Xp)	8 (3)	3	13	--	0,3
	del(Xp)	6 (2)	5	17	--	0,7
	abn(Xq)	11 (4)	12	23	23	0,9
Subclones	del(Xq)	6 (2)	5	17	--	0,7
	Nulisomía Y	13 (4)	7	23	12	0,2
	Presencia	50 (16)	4	3	0	<0,001
	1 alteración	151 (47)	10	25	22	<0,001
	2 alterac.	66 (21)	7	15	12	
Subclones	3-4 alterac.	34 (11)	7	18	12	
	≥5 alterac.	68 (21)	5	4	2	
	No	255 (80)	7	19	17	<b>0,04</b>
	Relacionados	37 (12)	12	17	6	
	No relacio.	27 (8)	5	6	0	

SG: supervivencia global. Los porcentajes de las distintas alteraciones están expresados sobre el total de pacientes con anomalías cromosómicas evaluables para la SG (n=319)

Las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una peor SG en el análisis univariante fueron: abn(1p), abn(1q), abn(2q), monosomía 3, abn(3p), del(3p), abn(3q), del(3q), trisomía 4, abn(4p), gain(4p), abn(4q), gain(4q), del(4q), abn(5q), del(5q), abn(6q), monosomía 7, abn(7p), del(7p), t(7p), abn(7q), del(7q), t(7q), abn(8q), abn(10p), del(11p), abn(11q), t(11q), monosomía 12, abn(12p), del(12p), abn(12q), del(12q), monosomía 13, abn(13p), del(13p), abn(14q), monosomía 15, abn(15p), del(15p), del(15q), abn(16p), t(16p), abn(16q), t(16q), monosomía 17, abn(17p), del(17p), abn(17q), del(17q), monosomía 20, abn(20p), del(20p), abn(20q), del(20q), trisomía 21, abn(21p), gain(21p), gain(21q), monosomía 22, del(22q), así como la presencia de cromosomas marcadores. Además, el grado de complejidad y la presencia de subclones (tanto relacionados como no relacionados) también se asociaron con una peor SG (**Tabla 24**).

Por el contrario, las únicas alteraciones que se asociaron de forma significativa con una mejor SG en el análisis univariante fueron aquellas relacionadas con el cromosoma 16: abn(16p), t(16p), abn(16q) y t(16q), reflejando fundamentalmente los casos con inv(16) (**Tabla 24**).

Por lo que respecta a las alteraciones citogenéticas específicas, en la **Tabla 25** se detalla el análisis univariante para SG de las principales alteraciones cromosómicas con respecto a los pacientes con cariotipo normal. Las alteraciones que de forma significativa se asociaron con una menor probabilidad de SG fueron: t(v;11)(v;q23) (P=0,03), -5/del(5q) (P<0,001), -7/del(7q) (P=0,02), -17/abn(17p) (P<0,001), +21 (P=0,01), cariotipo complejo (P<0,001) y cariotipo monosómico (P<0,001). Aunque algunas de las alteraciones, como la inv(3), presentaron una peor supervivencia global, el bajo número de pacientes no permitió observar diferencias estadísticamente significativas.

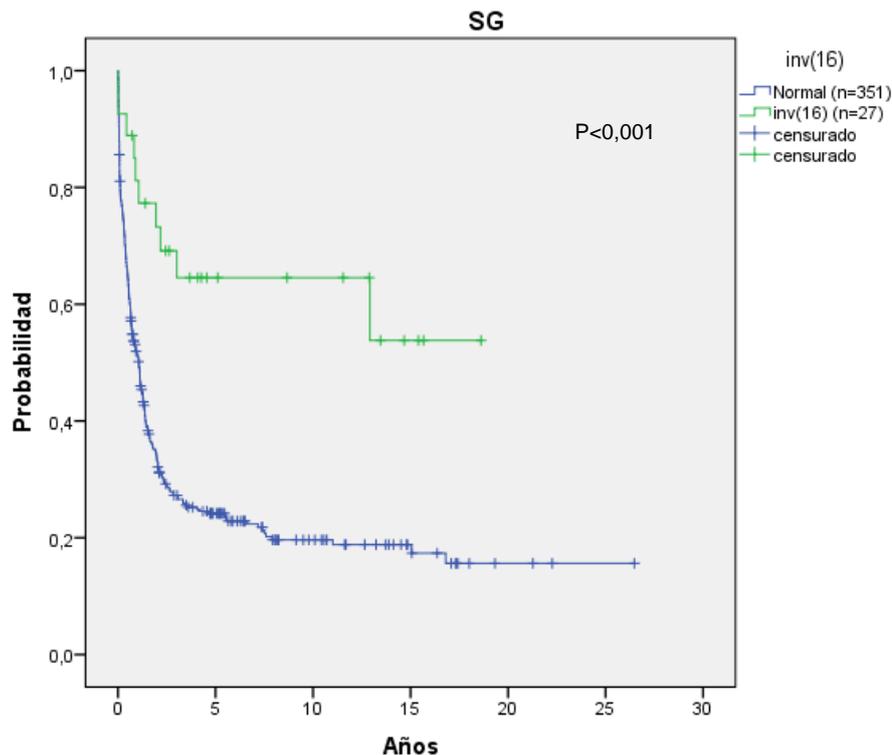
Por el contrario, la única alteración específica que se asoció de forma significativa con una mejor SG con respecto a los pacientes con cariotipo normal fue la inv(16)(p13.1q22) (probabilidad actuarial a 10 años: 65% vs. 20%, respectivamente; P<0,001) (**Tabla 25**).

**Tabla 25.** Análisis univariante del impacto de las alteraciones cromosómicas específicas en la supervivencia global (SG)

Alteración	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
Normal	351	13	24	20	
t(8;21)(q22;q22)	30 (9)	11	20	15	0,4
inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)	27 (8)	NA	65	65	<b>&lt;0,001</b>
+8	38 (12)	7	14	14	0,1
+21	12 (4)	1	17	17	<b>0,01</b>
t(9;11)(p22;q23)	5 (2)	5	0	0	0,051
t(v;11)(v;q23)	10 (3)	6	0	0	<b>0,03</b>
t(6;9)(p23;q34)	4 (1)	22	50	50	0,2
inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)	6 (1)	4	17	17	0,1
t(9;22)(q34;q21)	8 (1)	6	25	25	0,8
-5/del(5q)	42 (13)	5	10	0	<b>&lt;0,001</b>
-7/del(7q)	53 (17)	6	16	10	<b>0,02</b>
-17/abn(17p)	28 (9)	4	5	5	<b>&lt;0,001</b>
cariotipo complejo	102 (32)	5	8	5	<b>&lt;0,001</b>
cariotipo monosómico	76 (24)	4	2	0	<b>&lt;0,001</b>

SG: supervivencia global. Los porcentajes de las distintas alteraciones están expresados sobre el total de pacientes con anomalías cromosómicas evaluables para la SG (n=319)

En la **Figura 19** se muestran las curvas de supervivencia global de los pacientes con inv(16) con respecto a los pacientes con cariotipo normal.

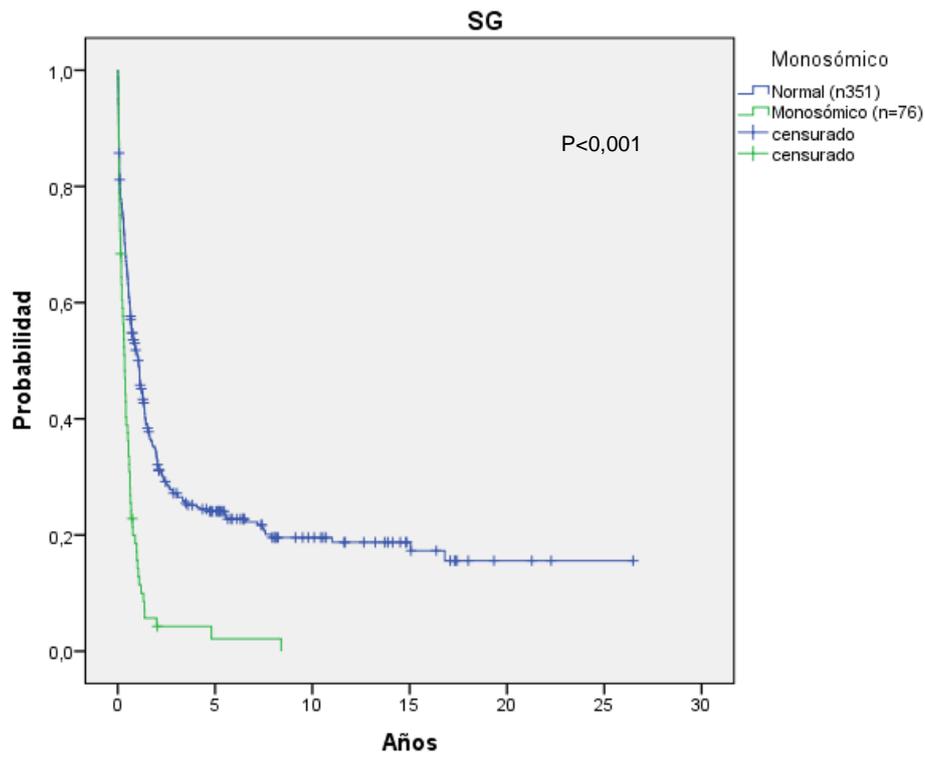


**Figura 19.** Supervivencia global de los pacientes con inv(16) frente a los pacientes con cariotipo normal.

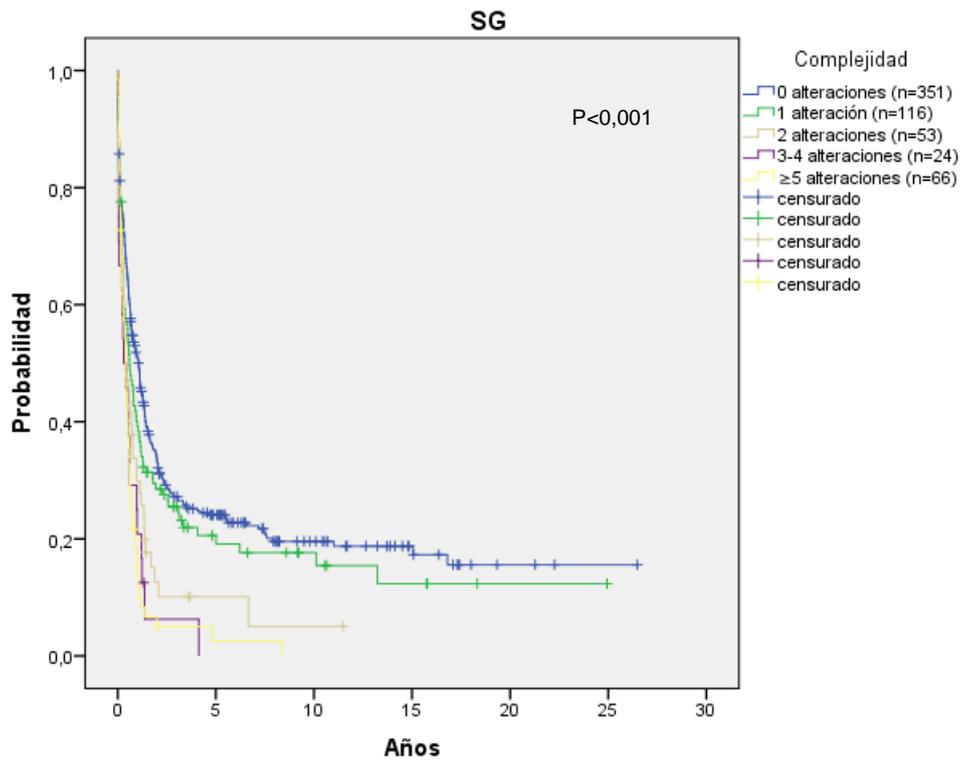
### 5.13.3. Análisis de la influencia de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la SG

En la **Figura 20** se muestran las curvas de supervivencia global de los pacientes con cariotipo monosómico con respecto a los pacientes con cariotipo normal (mediana de supervivencia 4 vs.13 meses, respectivamente;  $P < 0,001$ ).

En la **Figura 21** se muestran las curvas de supervivencia global en función del grado de complejidad del cariotipo (ninguna alteración vs. 1 vs. 2 vs. 3-4 vs.  $\geq 5$  alteraciones). Con el fin de poder delimitar el peso pronóstico del número de anomalías en la supervivencia global, en esta última figura se han excluido del análisis los pacientes con cariotipo de buen pronóstico.



**Figura 20.** Supervivencia global de los pacientes con cariotipo monosómico frente a los pacientes con cariotipo normal.



**Figura 21.** Supervivencia global en función del grado de complejidad del cariotipo.

En la **Tabla 26** se detallan la mediana de supervivencia, así como la probabilidad actuarial de SG a los 5 y 10 años, de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función de que presenten un cariotipo complejo, monosómico o la combinación de ambos o que, por el contrario, no tengan un cariotipo complejo o monosómico aún siendo de riesgo adverso.

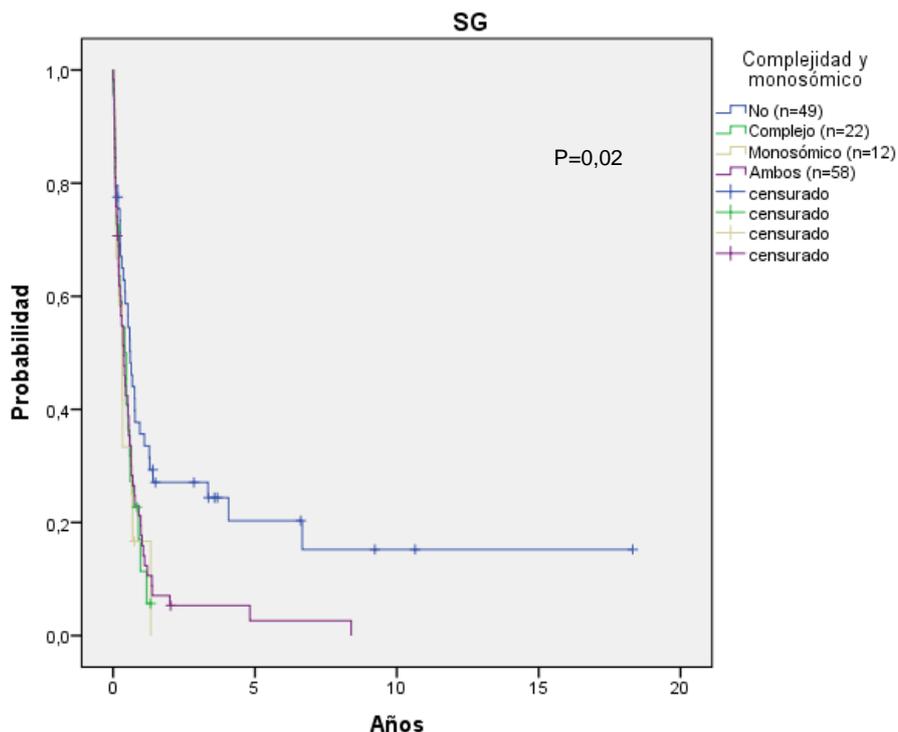
**Tabla 26.** Análisis univariante del impacto de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la SG de los pacientes con riesgo citogenético adverso

Alteración	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
No complejo ni monosómico	49 (35)	7	20	15	
Complejo solo	22 (16)	5	6	0	
Monosómico solo	12 (8)	4	0	0	
Complejo + monosómico	58 (41)	5	3	0	
Total adverso	141	5	8	5	<b>0,02</b>

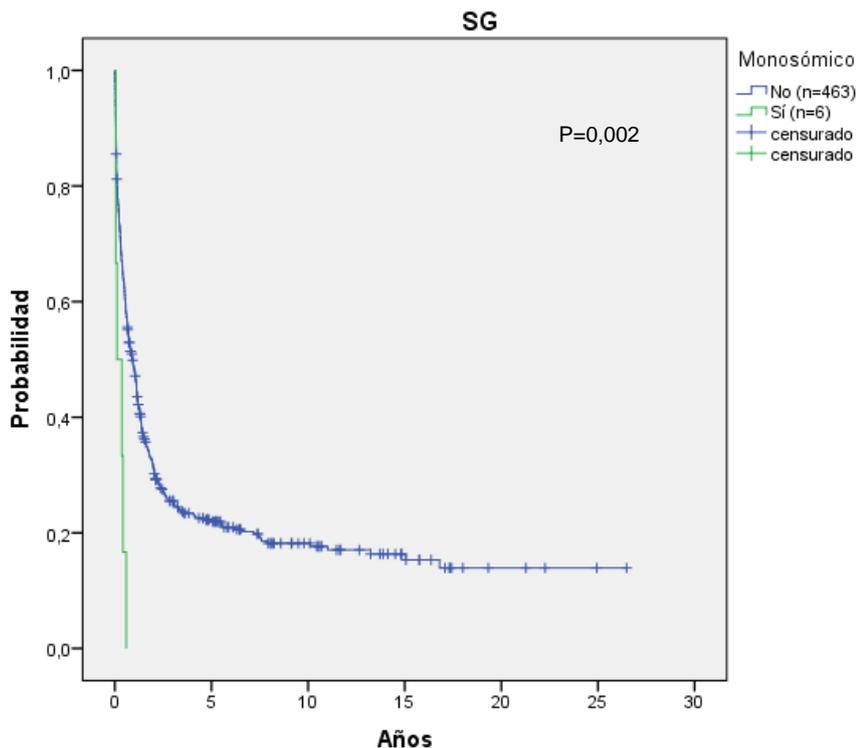
SG: supervivencia global.

En la **Figura 22** se muestran las curvas de supervivencia global de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función de la presencia de un cariotipo complejo, monosómico o la combinación de ambos.

Finalmente, en la **Figura 23** se representan las curvas de supervivencia de los 6 pacientes con cariotipo monosómico incluidos dentro del grupo de riesgo citogenético intermedio frente al resto de pacientes de dicho grupo (probabilidad actuarial de SG a los 5 años: 0% vs. 22%, respectivamente; P=0,002).



**Figura 22.** Supervivencia global de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función del grado de complejidad del cariotipo y la presencia o ausencia de un cariotipo monosómico.



**Figura 23.** Supervivencia global de los pacientes con riesgo citogenético intermedio en función de la presencia o ausencia de un cariotipo monosómico.

#### 5.13.4. Análisis multivariante de la SG

En el análisis multivariante de factores pronósticos para la SG (**Tabla 27**), las variables clínico-biológicas que mostraron un valor pronóstico independiente fueron la edad (HR: 1,03 por año; P<0,001), el índice ECOG (HR: 1,23; P<0,001) y la cifra de leucocitos (HR: 1,003 por cada millar de incremento; P=0,003). Respecto a las variables relacionadas con el cariotipo, aquellas que mostraron una influencia pronóstica independiente fueron la inv(16) (HR: 0,32; P<0,001), el cariotipo monosómico (HR: 1,37; P<0,001) y la complejidad del cariotipo (HR: 1,15 para cada incremento en el número de anomalías; P=0,002)

**Tabla 27.** Análisis multivariante de SG

Alteración	Paso	HR	IC (95%)	P
Edad*	1º	1,03	1,02-1,03	<0,001
ECOG	2º	1,23	1,11-1,37	<0,001
Monosómico	3º	1,37	0,95-1,97	<0,001
inv(16)	4º	0,32	0,17-0,60	<0,001
Leucocitos**	5º	1,003	1,001-1,004	0,003
Complejidad***	6º	1,15	1,05-1,26	0,002

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

\* Por año

\*\* Por unidad de incremento ( $\times 10^9/L$ )

\*\*\*1, 2, 3-4 o  $\geq 5$  alteraciones

#### 5.13.5. Análisis de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la SG

En total se clasificaron los 670 pacientes de acuerdo a la estratificación del MRC y SWOG/ECOG, mientras que sólo 611 pacientes pudieron ser clasificados de acuerdo al sistema del CALGB (el resto de alteraciones no están contempladas en ningún subgrupo en dicho sistema). Finalmente, 411 pacientes pudieron ser estratificados de acuerdo a los datos requeridos por la clasificación de la ELN. Los pacientes excluidos fueron casos con cariotipo normal en los que no se disponía del estado mutacional de *FLT3* o *NPM1* por tratarse de casos antiguos.

## Resultados

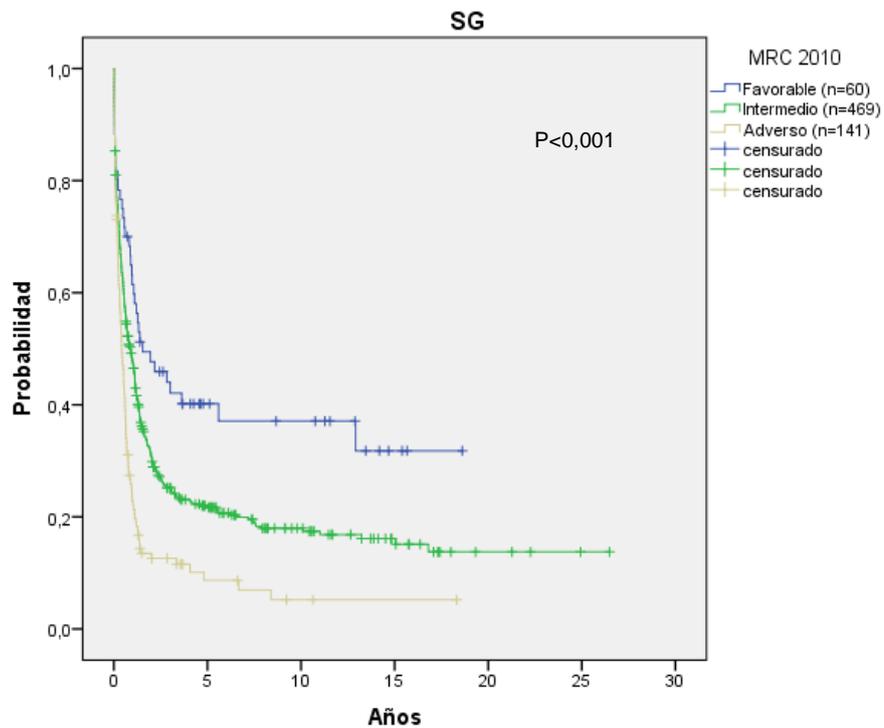
En la **Tabla 28** se muestran la mediana de supervivencia y la probabilidad actuarial a 5 y 10 años de los distintos subgrupos de pacientes de acuerdo a los sistemas de estratificación del riesgo citogenético propuestos por el MRC, SWOG/ECOG, CALGB y la ELN. En todos los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0,001$ ).

**Tabla 28.** Análisis univariante de SG de los sistemas de estratificación del pronóstico citogenético

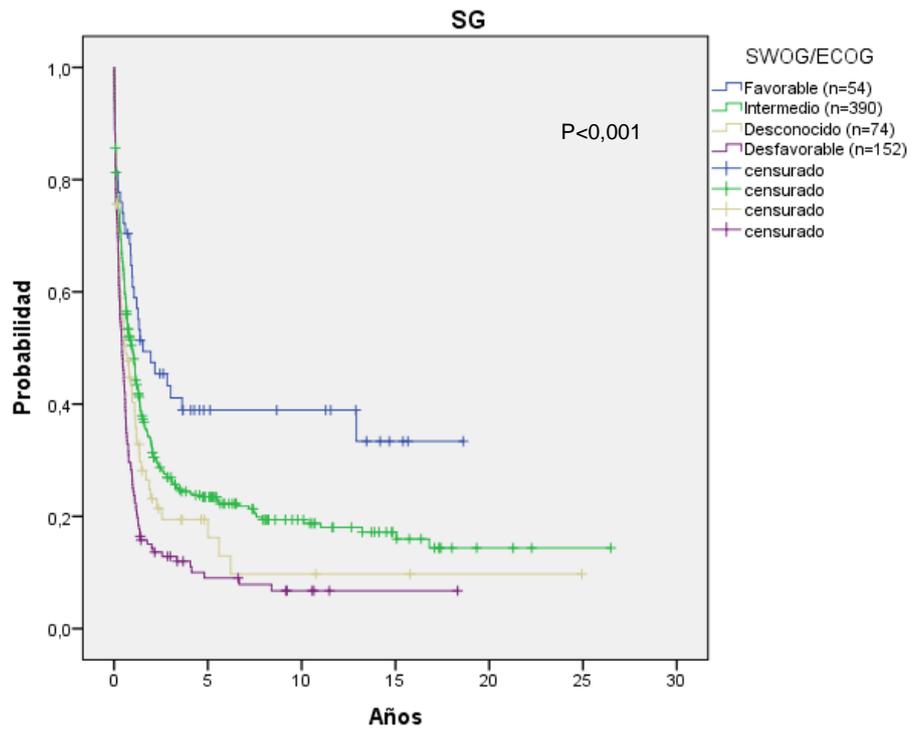
Sistema pronóstico	N (%)	Mediana (meses)	SG 5a (%)	SG 10a (%)	P
<b>MRC 2010 (n=670)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	60 (9)	19	40	37	
Intermedio	469 (70)	11	22	18	
Adverso	141 (21)	5	9	5	
<b>SWOG/ECOG (n=670)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	54 (8)	19	39	39	
Intermedio	390 (58)	11	24	19	
Desconocido	74 (11)	7	19	10	
Desfavorable	152 (23)	5	9	7	
<b>CALGB (n=611)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	60 (10)	19	40	37	
Intermedio	427 (70)	11	23	19	
Desfavorable	124 (20)	5	6	4	
<b>ELN (n=471)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	112 (24)	21	41	35	
Intermedio-I	109 (23)	14	28	28	
Intermedio-II	123 (26)	7	17	13	
Desfavorable	127 (27)	5	6	3	

MRC: *Medical Research Council* (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010); SWOG/ECOG: *Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: *Cancer and Leukemia Group B* (Byrd *et al.*, 2002); ELN: *European LeukemiaNet* (Döhner *et al.*, 2010).

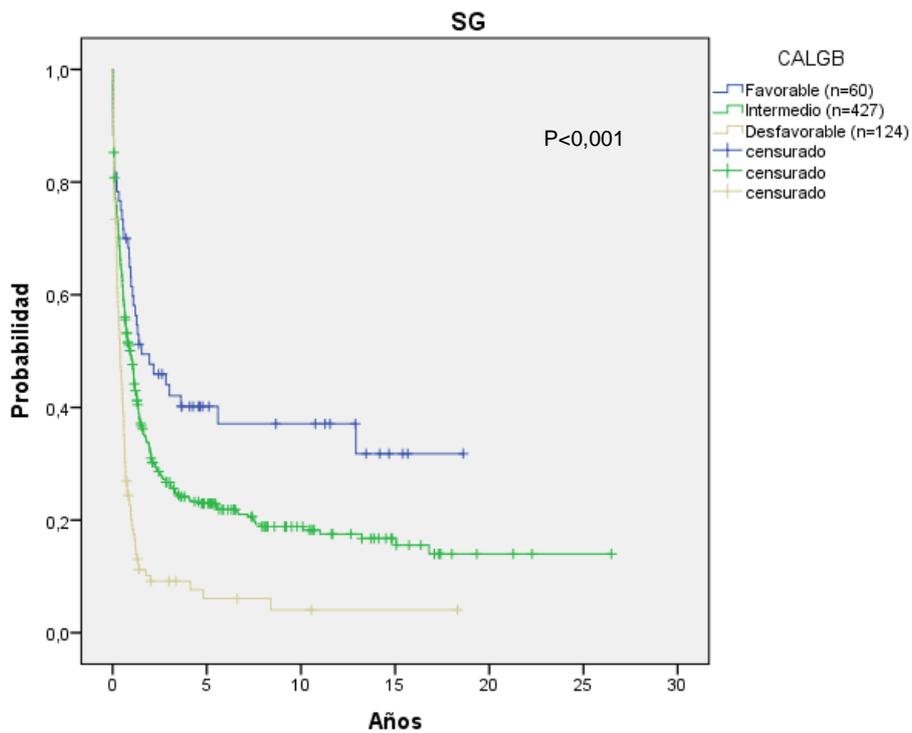
En las **Figura 24, 25, 26 y 27** se muestran las curvas de SG de los pacientes de los distintos subgrupos de riesgo citogenético de acuerdo a los sistemas de estratificación propuestos por el MRC, SWOG/ECOG, CALGB y la ELN, respectivamente.



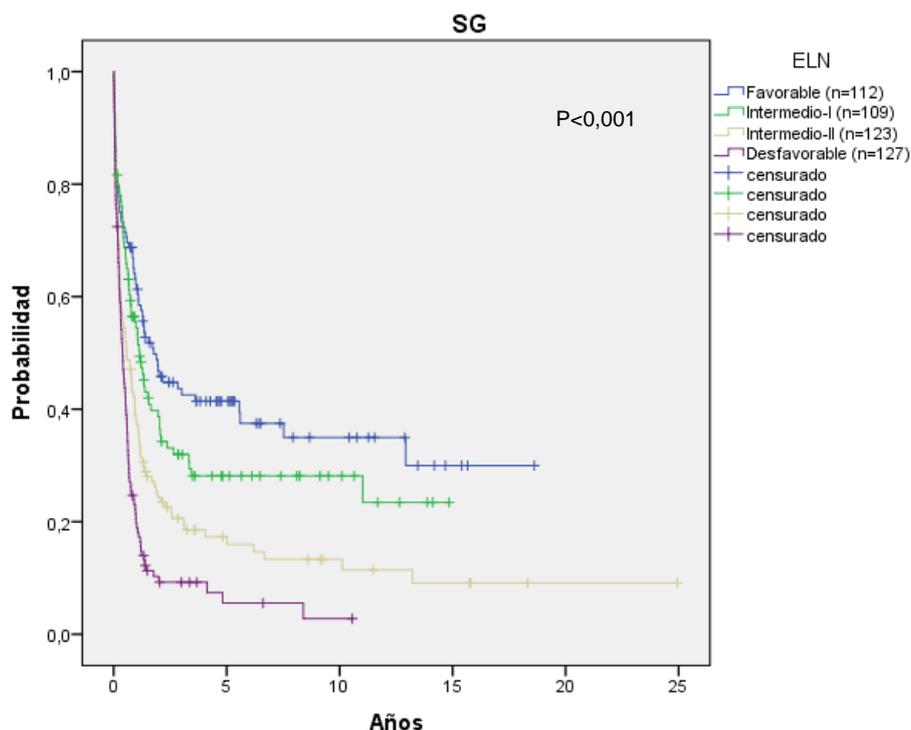
**Figura 24.** Supervivencia global de acuerdo a la clasificación del MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010).



**Figura 25.** Supervivencia global de acuerdo a la clasificación del SWOG/ECOG (Slovak *et al.*, 2000).



**Figura 26.** Supervivencia global de acuerdo a la clasificación del CALGB (Byrd *et al.*, 2002).



**Figura 27.** Supervivencia global de acuerdo a la clasificación de la ELN (Döhner *et al.*, 2010).

#### 5.13.6. Análisis multivariante de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la SG

Cuando se introdujeron todos los sistemas de estratificación del riesgo citogenético en un modelo de regresión, el único que retuvo una significación pronóstica independiente fue el sistema propuesto por la ELN (HR: 1,45;  $P < 0,001$ ) (Tabla 29).

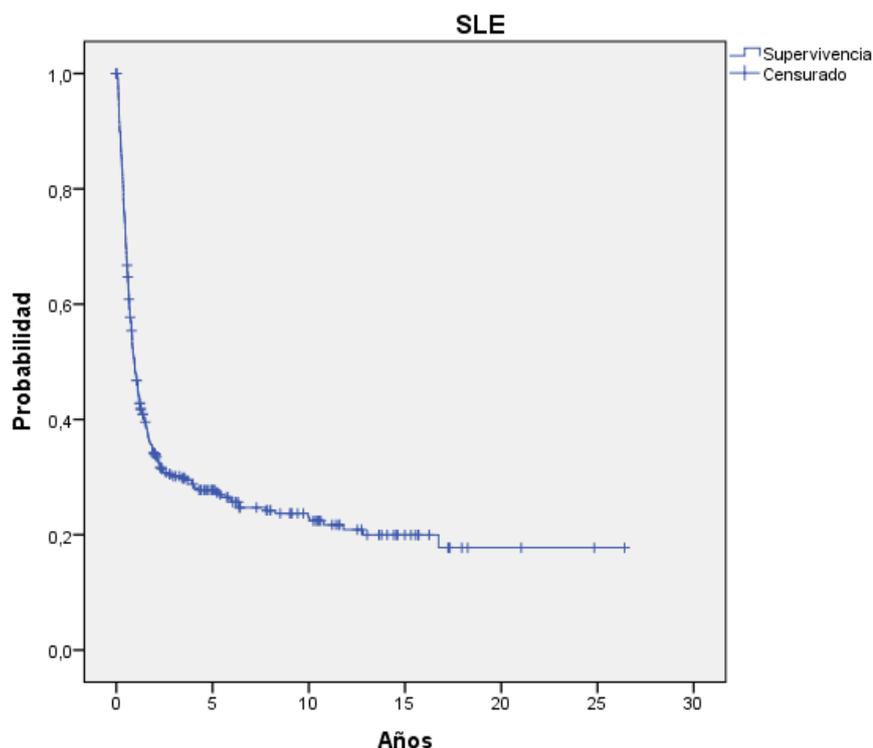
**Tabla 29.** Análisis multivariante de sistemas de estratificación del riesgo citogenético para SG

Sistema pronóstico	Paso	HR	IC (95%)	P
ELN	1º	1,45	1,31-1,59	<0,001

ELN: European LeukemiaNet (Döhner *et al.*, 2010).

#### 5.14. Análisis de factores pronósticos con influencia en la supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Un total de 394 pacientes (59%) obtuvieron RC tras la terapia de inducción y fueron considerados para el análisis de supervivencia libre de enfermedad. La mediana de SLE de la serie fue de 11,2 meses (IC 95%: 9,3-13). En la **Figura 28** se muestra la función de SLE de la serie.



**Figura 28.** Supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la serie.

Al igual que en el caso de la SG (**Figura 29**), la SLE estuvo condicionada en gran medida por el periodo de estudio en que se diagnosticó cada paciente (probabilidad de SLE a los 10 años de 9%, 24% y 30% para cada periodo sucesivo, respectivamente;  $P < 0,001$ ). Para minimizar este efecto temporal en el análisis de factores pronóstico todos los análisis multivariante se ajustaron al periodo de estudio como covariable.

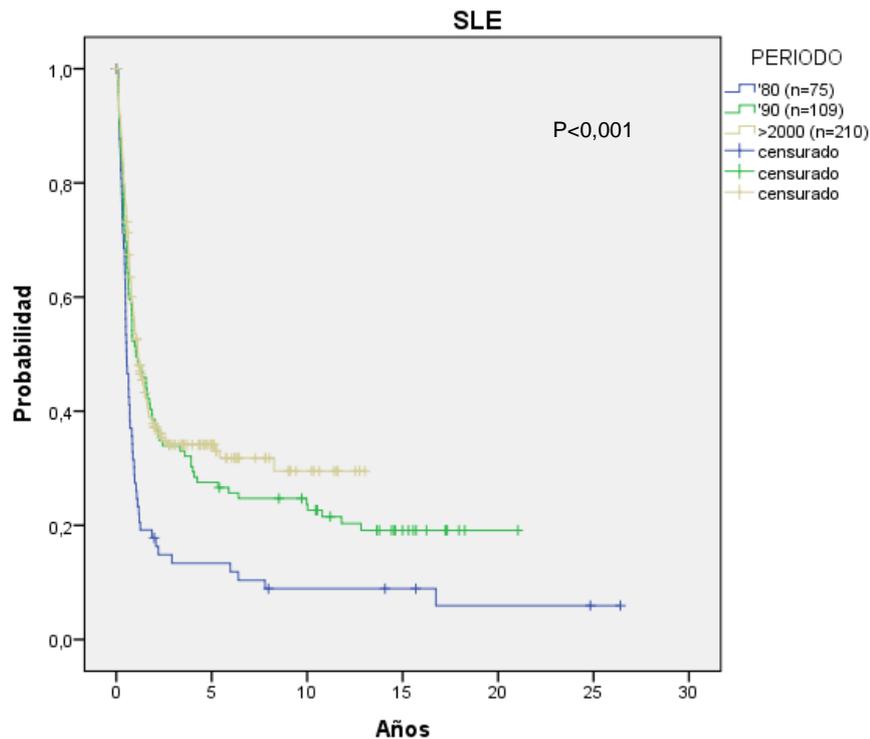


Figura 29. SLE en función del periodo de estudio.

#### 5.14.1. Análisis univariante del impacto pronóstico de las características clínico-biológicas en la SLE

En la **Tabla 30** se muestran los resultados del análisis univariante para SLE de las principales características clínico-biológicas en la serie global de pacientes. Las variables que mostraron de forma significativa una influencia pronóstica fueron: la edad ( $P<0,001$ ), clasificación OMS ( $P=0,001$ ), cifra de plaquetas ( $P=0,01$ ), índice ECOG ( $P=0,002$ ) y grupo de riesgo citogenético ( $P=0,003$ ).

**Tabla 30.** Análisis univariante para SLE

Característica	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
<b>Edad</b>	394 (total)				<b>&lt;0,001</b>
≥60	144 (37)	7	11	8	
<60	250 (63)	15	37	34	
<b>Sexo</b>					0,1
Hombre	227 (58)	10	26	23	
Mujer	167 (42)	14	31	26	
<b>Clasificación FAB</b>					0,1
M0	18 (5)	16	24	16	
M1	86 (22)	13	31	25	
M2	128 (32)	11	21	18	
M4	74 (19)	13	35	35	
M5	52 (13)	11	34	31	
M6	25 (6)	7	16	8	
M7	7 (2)	7	43	29	
No clasificadas	4 (1)	7	0	0	
<b>Clasificación OMS 2008</b>					<b>0,001</b>
<i>LMA con alt. rec.</i>					
LMA con t(8;21)	20 (5)	10	20	29	
LMA con inv(16)	25 (6)	50	46	46	
LMA con t(9;11)	4 (1)	4	0	0	
LMA con t(6;9)	3 (<1)	3	0	0	
LMA con inv(3)	1 (<1)	4	0	0	
LMA NPM1+	26 (7)	29	50	40	
LMA CEBPA+	6 (2)	12	50	--	

Característica	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
<i>LMA con displasia</i>		9	21	16	
<i>LMA con citotóxicos</i>	89 (23)	9	23	11	
<i>LMA no especificada</i>	33 (8)				
LMA mínimamente diferenciada	11 (3)	20	30	0	
LMA sin maduración	56 (14)	11	29	27	
LMA con maduración	49 (12)	11	16	11	
LMA mielomono.	26 (7)	8	36	36	
LMA monoblástica	28 (7)	13	33	33	
LMA eritroide	10 (3)	7	15	15	
LMA megacario.	3 (<1)	65	33	--	
<i>LMA de linaje ambiguo</i>					
LMA con t(9;22)	2 (<1)	NA	100	100	
<i>No clasificadas</i>	2 (<1)	5	0	0	
<b>Origen</b>					0,1
<i>de novo</i>	322 (83)	12	29	25	
Secundaria	36 (9)	9	17	9	
Relacionada terapia	32 (8)	9	22	11	
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>					0,5
$\geq 30$	107 (27)	10	26	22	
$< 30$	287 (73)	13	28	24	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>					0,3
$\geq 10$	134 (34)	10	29	25	
$< 10$	260 (66)	13	27	22	
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>					0,01
$\geq 100$	103 (26)	20	35	35	

## Resultados

Característica	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
<100	291 (74)	10	25	20	
<b>ECOG</b>					<b>0,002</b>
0	120 (35)	20	39	35	
1	140 (40)	11	26	23	
2	66 (19)	8	23	16	
3-4	20 (6)	8	10	--	
<b>Riesgo citogenético*</b>					<b>0,003</b>
Favorable	47 (12)	20	35	35	
Intermedio	291 (74)	12	29	24	
Adverso	56 (14)	7	12	8	
<b>FLT3-ITD</b>					<b>0,2</b>
Positivo	20 (20)	8	34	34	
Negativo	77 (80)	20	45	39	
<b>NPM1</b>					<b>0,8</b>
Positivo	46 (47)	15	45	33	
Negativo	51 (53)	17	40	40	
<b>CEBPA</b>					<b>0,8</b>
Positivo	7 (15)	NA	57	--	
Negativo	39 (85)	27	44	39	

SG: supervivencia global

\*De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

En las **Figuras 30, 31 y 32** se muestran las curvas de SLE de la serie en función de la edad, índice ECOG y grupo de riesgo citogenético según la clasificación del MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010), respectivamente.

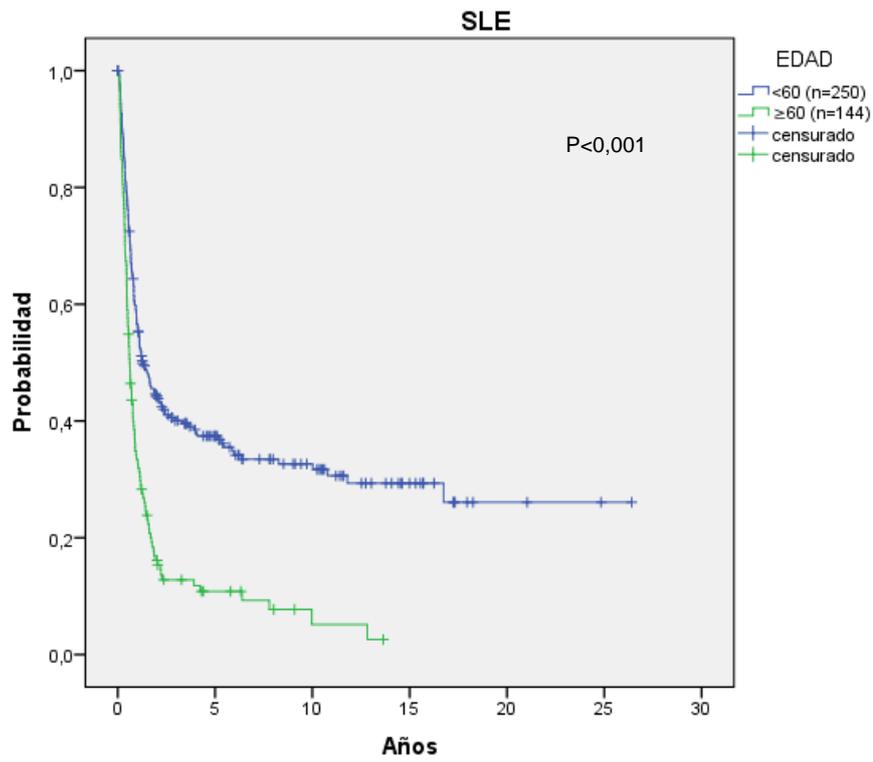


Figura 30. SLE en función de la edad.

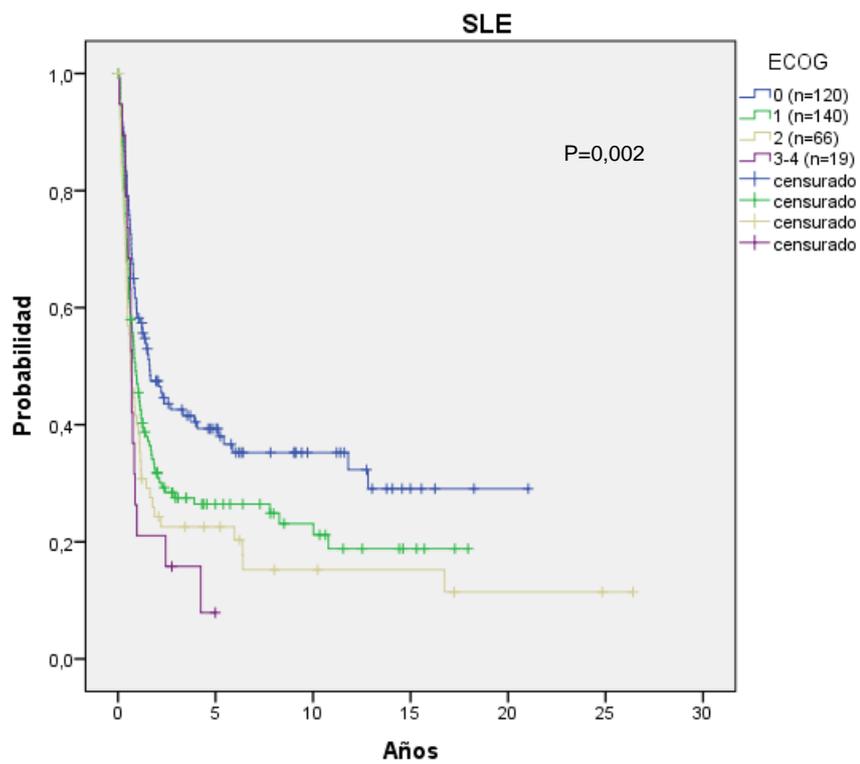
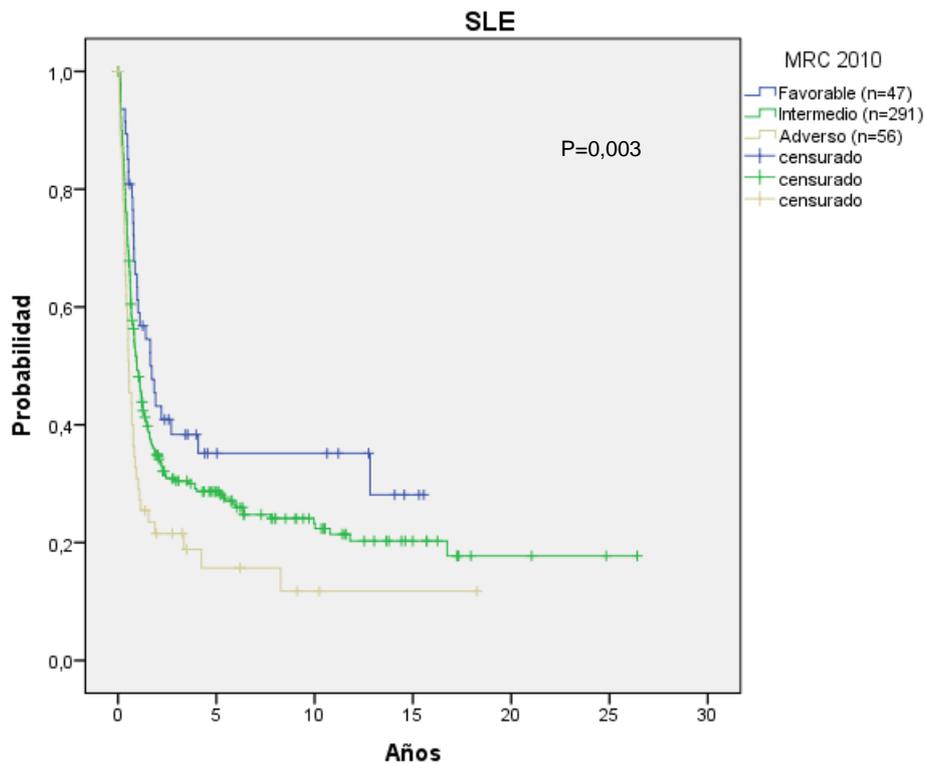


Figura 31. SLE en función del índice ECOG.



**Figura 32.** SLE en función del riesgo citogenético (MRC 2010).

#### **5.14.2. Análisis univariante del impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en la SLE**

Con respecto a las alteraciones citogenéticas, en la **Tabla 31** se muestra el análisis pormenorizado de las distintas alteraciones cromosómicas, atendiendo al cromosoma ganando o perdido, brazo cromosómico afecto o tipo de alteración (ganancia, delección o translocación) y su impacto en la SLE. Como grupo de referencia se consideraron los casos con cariotipo normal.

Tabla 31. Análisis univariante del impacto de las alteraciones cromosómicas en la SLE

Cromosoma	Anomalía	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
--	Normal	227	13	31	26	
	Anormal	167	10	24	22	0,1
1	abn(1q)	5 (3)	4	0	0	<b>0,005</b>
3	abn(3q)	9 (5)	9	22	--	0,3
	t(3q)	5 (3)	5	20	--	0,3
4	abn(4q)	5 (3)	3	20	--	0,1
5	abn(5q)	19 (11)	6	18	0	<b>0,008</b>
	del(5q)	17 (10)	6	18	0	<b>0,008</b>
6	abn(6p)	7 (4)	4	0	0	<b>0,002</b>
	t(6p)	5 (3)	5	0	0	<b>0,04</b>
7	Monoso. 7	7 (4)	4	17	--	<b>0,02</b>
	abn(7p)	10 (6)	2	11	--	<b>&lt;0,001</b>
	del(7p)	7 (4)	4	17	--	<b>0,02</b>
	abn(7q)	26 (17)	6	22	17	0,2
	del(7q)	22 (13)	9	27	20	0,5
8	Trisomía 8	33 (20)	13	26	21	0,5
	abn(8p)	35 (21)	13	24	20	0,3
	gain(8p)	33 (20)	13	26	21	0,5
	abn(8q)	55 (33)	11	25	22	0,3
	gain(8q)	34 (20)	13	25	20	0,4
	t(8q)	20 (12)	10	25	25	0,8
9	abn(9q)	16 (10)	18	38	28	0,6
	t(9q)	9 (5)	18	33	17	1,0
11	abn(11p)	5 (3)	22	0	--	0,6
	abn(11q)	18 (11)	9	15	--	0,2
	gain(11q)	6 (4)	20	33	--	0,6
	t(11q)	12 (7)	6	0	0	<b>0,04</b>
12	abn(12p)	7 (4)	3	14	--	<b>0,03</b>
	abn(12q)	5 (3)	3	0	--	<b>0,001</b>
14	abn(14q)	6 (4)	4	17	0	<b>0,01</b>
15	abn(15p)	5 (3)	4	20	--	0,054
	abn(15q)	7 (4)	4	14	14	<b>0,02</b>
16	abn(16p)	33 (20)	21	38	38	0,08
	t(16p)	28 (17)	23	41	41	<b>0,03</b>
	abn(16q)	32 (19)	22	39	39	<b>0,045</b>
	t(16q)	27 (16)	23	42	42	<b>0,01</b>
17	abn(17p)	9 (5)	6	22	--	0,1
	del(17p)	9 (5)	6	22	--	0,1
	abn(17q)	6 (4)	3	50	50	0,8
18	abn(18p)	6 (4)	8	17	--	0,4
	abn(18q)	6 (4)	9	33	33	0,9
19	abn(19q)	5 (3)	13	20	20	0,8
20	abn(20q)	5 (3)	3	0	0	<b>0,001</b>
21	abn(21p)	7 (4)	9	0	0	0,08
	abn(21q)	26 (16)	10	19	19	0,4
	t(21q)	20 (12)	10	25	25	0,8
22	Trisomía 22	5 (3)	NA	60	60	0,2
	abn(22p)	8 (5)	9	38	38	0,8
	gain(22p)	5 (3)	NA	60	60	0,2
	abn(22q)	11 (7)	12	46	46	0,4
	gain(22q)	5 (3)	NA	60	60	0,2
X	abn(Xq)	7 (4)	14	29	29	0,9
Y	Nulísomía Y	8 (5)	10	25	0	0,6
Marcador	Presencia	23 (14)	6	4	0	<b>&lt;0,001</b>
Complejidad						<b>&lt;0,001</b>
	1 alteración	88 (53)	18	33	31	
	2 alterac.	31 (19)	10	16	16	
	3-4 alterac.	18 (11)	12	18	18	
	≥5 alterac.	30 (18)	5	13	4	
Subclones						
	No	130 (78)	11	27	26	0,1
	Relacionados	23 (14)	10	12	--	
	No relacio.	14 (8)	6	11	0	

SLE: supervivencia libre de enfermedad. Los porcentajes de las distintas alteraciones están expresados sobre el total de pacientes con anomalías cromosómicas evaluables para la SLE (n=167)

Las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una peor SLE en el análisis univariante fueron: abn(1q), abn(5q), del(5q), abn(6p), t(6p), monosomía 7, abn(7p), del(7p), t(11q), abn(12p), abn(12q), abn(14q), abn(15q), abn(20q), así como

## Resultados

la presencia de cromosomas marcadores. Además, el grado de complejidad también se asoció con una peor SLE (**Tabla 31**).

Por el contrario, las únicas alteraciones que se asociaron de forma significativa con una mejor SLE en el análisis univariante fueron aquellas relacionadas con el cromosoma 16: t(16p), abn(16q) y t(16q), reflejando fundamentalmente los casos con inv(16) (**Tabla 31**).

Por lo que respecta a las alteraciones citogenéticas específicas, en la **Tabla 32** se detalla el análisis univariante para SLE de las principales alteraciones cromosómicas con respecto a los pacientes con cariotipo normal. Las alteraciones que de forma significativa se asociaron con una menor probabilidad de SLE fueron: la t(9;11)(p22;q23) (P=0,002), -5/del(5q) (P=0,008), cariotipo complejo (P<0,001) y cariotipo monosómico (P<0,001).

Por el contrario, la única alteración específica que se asoció de forma significativa con una mejor SLE con respecto a los pacientes con cariotipo normal fue la inv(16)(p13.1q22) (probabilidad actuarial a 10 años: 43% vs. 26%, respectivamente; P=0,01) (**Tabla 32**).

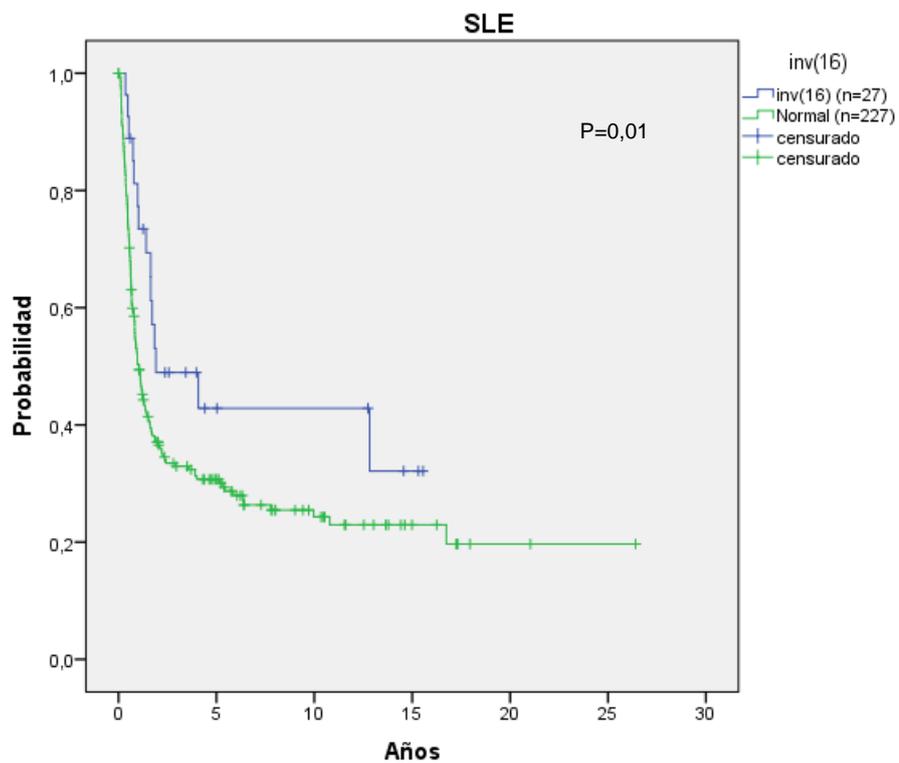
**Tabla 32.** Análisis univariante del impacto de las alteraciones cromosómicas específicas en la SLE

Alteración	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
Normal	227	13	31	26	
t(8;21)(q22;q22)	20 (12)	10	25	25	0,8
inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)	27 (16)	23	43	43	<b>0,01</b>
+8	22 (13)	13	28	28	0,8
+21	3 (2)	11	0	0	0,3
t(9;11)(p22;q23)	4 (2)	4	0	0	<b>0,002</b>
t(v;11)(v;q23)	5 (3)	11	0	0	0,3
t(6;9)(p23;q34)	3 (2)	3	0	0	0,06
inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)	1 (<1)	4	0	0	--
t(9;22)(q34;q21)	2 (1)	NA	100	100	0,1
-5/del(5q)	17 (10)	6	18	0	<b>0,008</b>

Alteración	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
-7/del(7q)	22 (13)	9	27	20	0,5
-17/abn(17p)	2 (1)	<1	0	0	--
cariotipo complejo	48 (29)	6	13	8	<0,001
cariotipo monosómico	28 (17)	5	5	0	<0,001

SLE: supervivencia libre de enfermedad. Los porcentajes de las distintas alteraciones están expresados sobre el total de pacientes con anomalías cromosómicas evaluables para la SLE (n=167).

En la **Figura 33** se muestran las curvas de SLE de los pacientes con inv(16) con respecto a los pacientes con cariotipo normal.

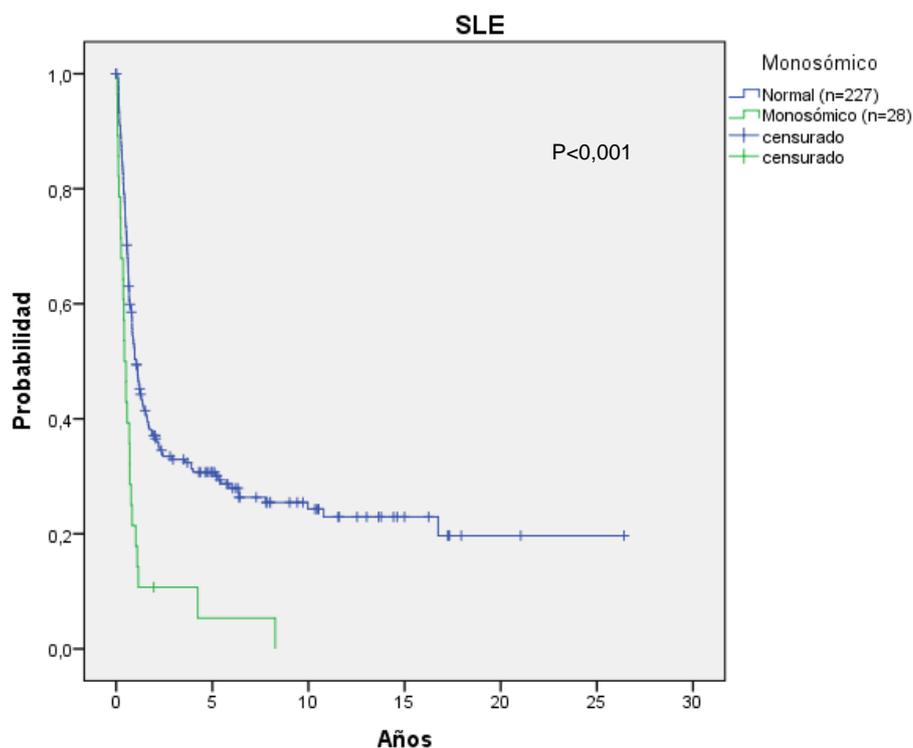


**Figura 33.** SLE de los pacientes con inv(16) frente a los pacientes con cariotipo normal.

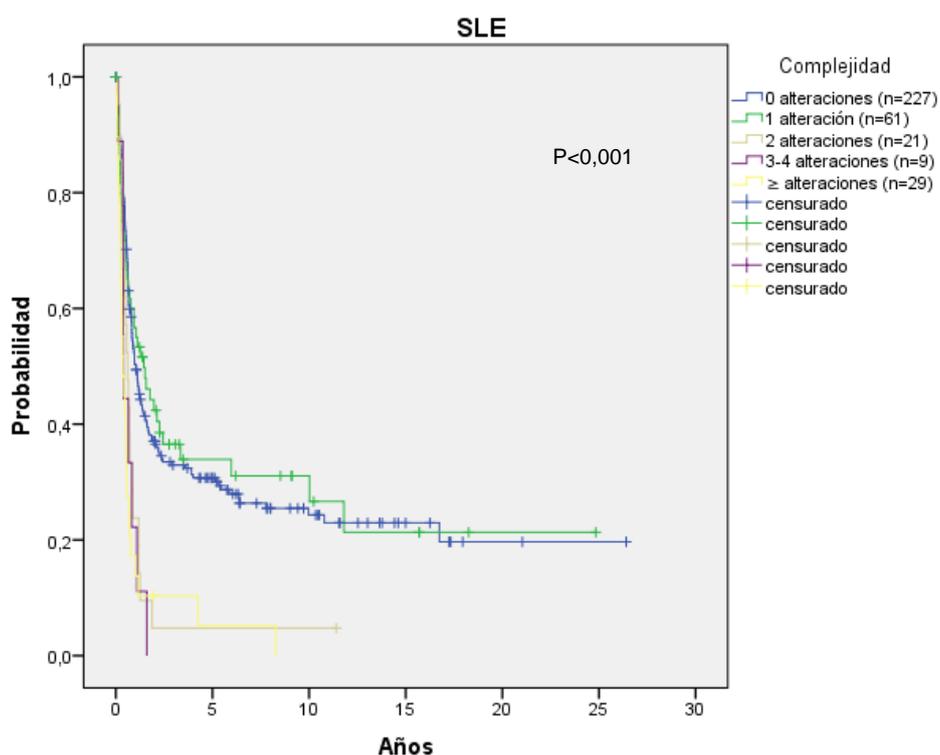
**5.14.3. Análisis de la influencia de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la SLE**

En la **Figura 34** se muestran las curvas de SLE de los pacientes con cariotipo monosómico con respecto a los pacientes con cariotipo normal (mediana de supervivencia 5 vs.13 meses, respectivamente;  $P < 0,001$ ).

En la **Figura 35** se muestran las curvas de SLE en función del grado de complejidad del cariotipo (ninguna alteración vs. 1 vs. 2 vs. 3-4 vs.  $\geq 5$  alteraciones;  $P < 0,001$ ). Con el fin de poder delimitar el peso pronóstico del número de anomalías en la supervivencia global, en esta última figura se han excluido del análisis los pacientes con cariotipo de buen pronóstico.



**Figura 34.** SLE de los pacientes con cariotipo monosómico frente a los pacientes con cariotipo normal.



**Figura 35.** SLE en función del grado de complejidad del cariotipo.

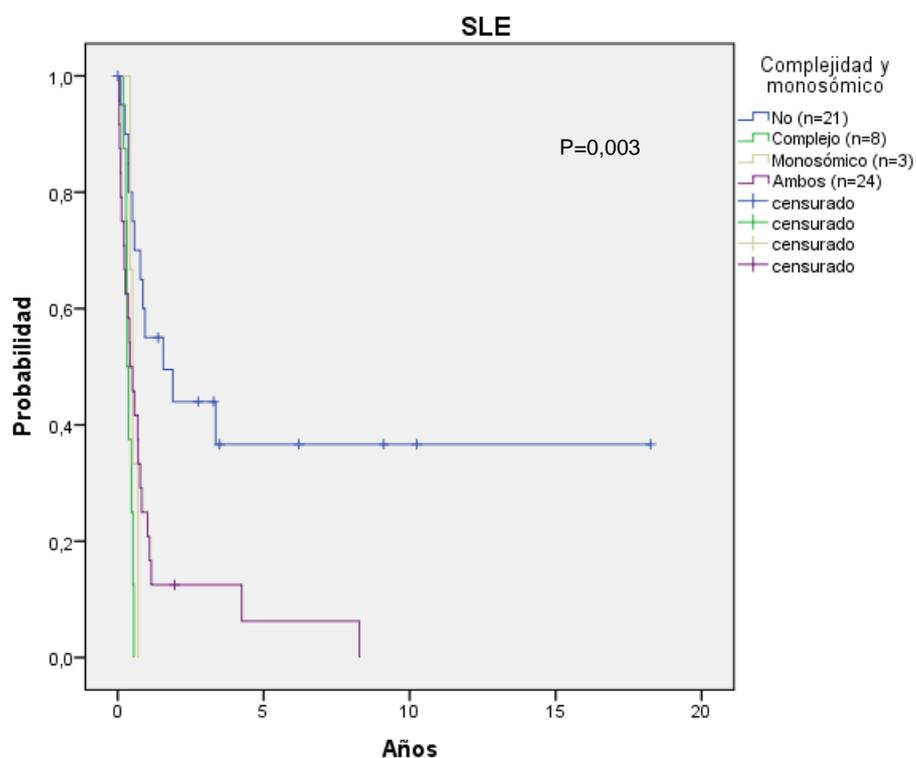
En la **Tabla 33** se detallan la mediana de supervivencia, así como la probabilidad actuarial de SLE a los 5 y 10 años, de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función de que presenten un cariotipo complejo, monosómico o la combinación de ambos, o que, por el contrario, no tengan un cariotipo complejo o monosómico aún siendo de riesgo adverso.

**Tabla 33.** Análisis univariante del impacto de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la SLE de los pacientes con riesgo citogenético adverso

Alteración	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
No complejo ni monosómico	21 (38)	19	37	37	
Complejo solo	8 (14)	4	0	0	
Monosómico solo	3 (5)	6	0	0	
Complejo + monosómico	24 (43)	5	6	0	
Total adverso	56	7	12	8	<b>0,003</b>

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

En la **Figura 36** se muestran las curvas de SLE de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función de la presencia de un cariotipo complejo, monosómico o la combinación de ambos.



**Figura 36.** SLE de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función del grado de complejidad del cariotipo y la presencia o ausencia de un cariotipo monosómico.

#### 5.14.4. Análisis multivariante de la SLE

En el análisis multivariante de factores pronósticos para la SLE (**Tabla 34**), las únicas variables clínico-biológicas que mostraron un valor pronóstico independiente fueron la edad (HR: 1,03 por año;  $P < 0,001$ ) y el cariotipo monosómico (HR: 2,39;  $P < 0,001$ ).

**Tabla 34.** Análisis multivariante de SLE

Alteración	Paso	HR	IC (95%)	P
Edad*	1º	1,03	1,02-1,04	<0,001
Monosómico	2º	2,39	1,60-3,57	<0,001

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.  
\* Por año

### 5.14.5. Análisis de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la SLE

En total se clasificaron 394 pacientes de acuerdo a la estratificación del MRC y SWOG/ECOG, mientras que sólo 362 pacientes pudieron ser clasificados de acuerdo al sistema del CALGB (el resto de alteraciones no están contempladas en ningún subgrupo en dicho sistema). Finalmente, 268 pacientes pudieron ser estratificados de acuerdo a los datos requeridos por la clasificación de la ELN. Los pacientes excluidos fueron casos con cariotipo normal en los que no se disponía del estado mutacional de *FLT3* o *NPM1* por tratarse de casos antiguos.

En la **Tabla 35** se muestran la mediana de supervivencia y la probabilidad actuarial a 5 y 10 años de los distintos subgrupos de pacientes de acuerdo a los sistemas de estratificación del riesgo citogenético propuestos por el MRC, SWOG/ECOG, CALGB y la ELN. En todos los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0,01$  en todos los casos).

**Tabla 35.** Análisis univariante de SLE de los sistemas de estratificación del pronóstico citogenético

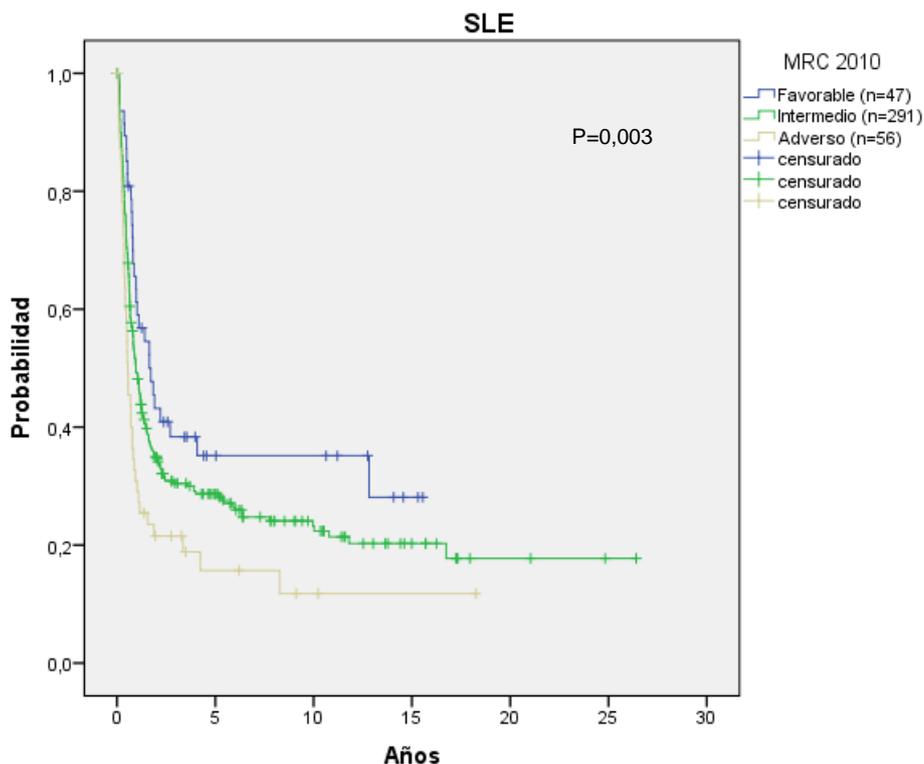
Sistema pronóstico	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
<b>MRC 2010 (n=394)</b>					<b>0,003</b>
Favorable	47 (12)	20	35	28	
Intermedio	291 (74)	12	29	23	
Adverso	56 (14)	7	16	NA	
<b>SWOG/ECOG (n=394)</b>					<b>0,002</b>
Favorable	42 (11)	20	35	28	
Intermedio	249 (63)	12	31	25	
Desconocido	37 (9)	9	23	NA	
Desfavorable	66 (17)	7	14	NA	
<b>CALGB (n=362)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	47 (13)	20	35	28	
Intermedio	266 (73)	13	30	25	
Desfavorable	49 (14)	5	9	NA	

## Resultados

Sistema pronóstico	N (%)	Mediana (meses)	SLE 5a (%)	SLE 10a (%)	P
<b>ELN (n=268)</b>					<b>&lt;0,001</b>
Favorable	86 (32)	26	44	39	
Intermedio-I	67 (25)	14	34	28	
Intermedio-II	65 (24)	11	26	20	
Desfavorable	50 (19)	5	7	NA	

MRC: *Medical Research Council* (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010); SWOG/ECOG: *Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: *Cancer and Leukemia Group B* (Byrd *et al.*, 2002); ELN: *European LeukemiaNet* (Döhner *et al.*, 2010).

En las **Figuras 37, 38, 39 y 40** se muestran las curvas de SLE de los pacientes de los distintos subgrupos de riesgo citogenético de acuerdo a los sistemas de estratificación propuestos por el MRC, SWOG/ECOG, CALGB y la ELN, respectivamente.



**Figura 37.** SLE de acuerdo a la clasificación del MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010).

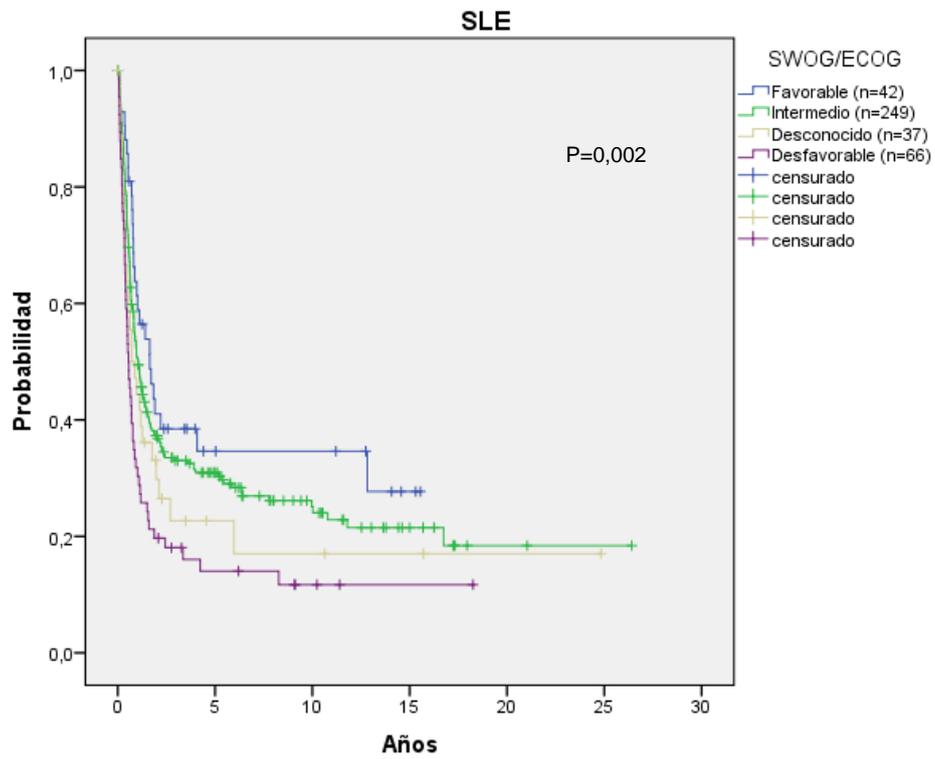


Figura 38. SLE de acuerdo a la clasificación del SWOG/ECOG (Slovak *et al.*, 2000).

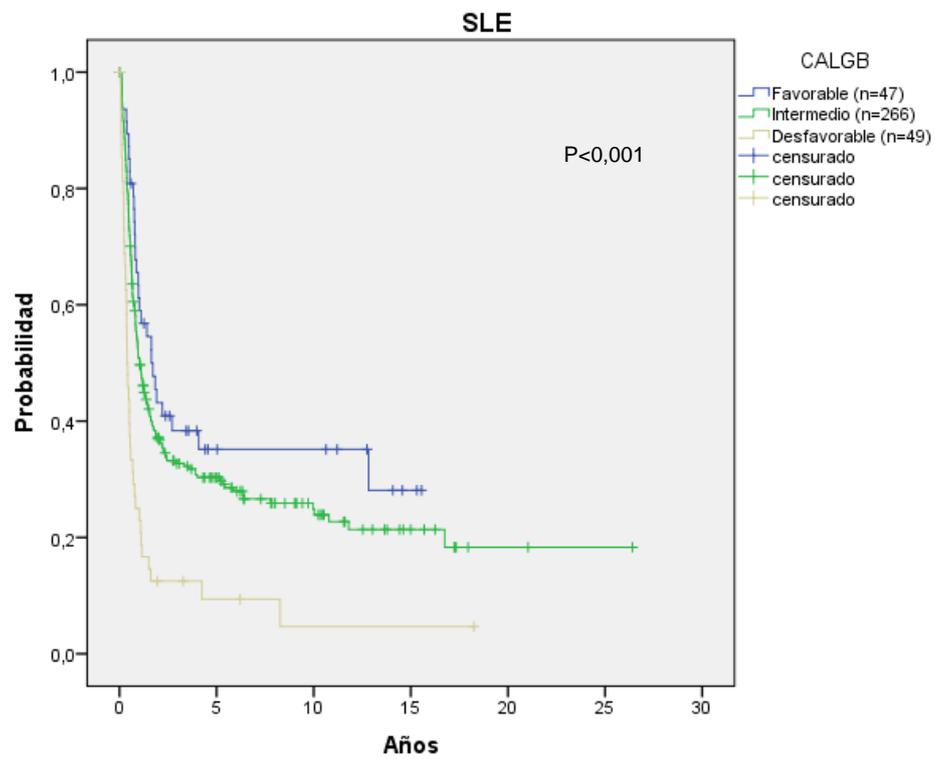


Figura 39. SLE de acuerdo a la clasificación del CALGB (Byrd *et al.*, 2002).

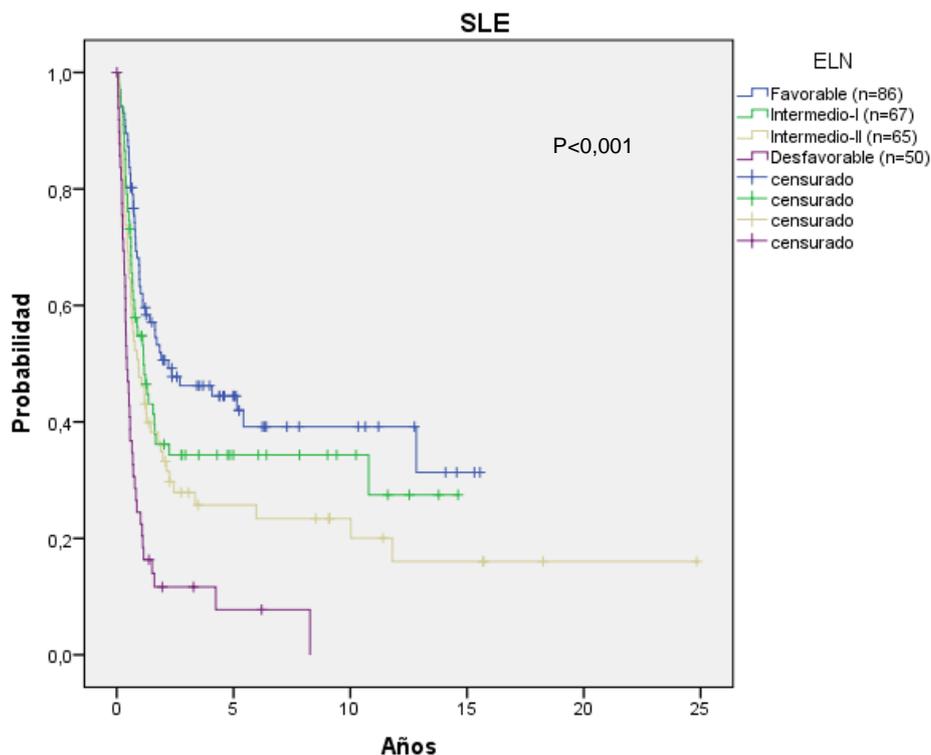


Figura 40. SLE de acuerdo a la clasificación de la ELN (Döhner *et al.*, 2010).

**5.14.6. Análisis multivariante de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la SLE**

Cuando se introdujeron todos los sistemas de estratificación del riesgo citogenético en un modelo de regresión, el único que retuvo una significación pronóstica independiente para la SLE fue el sistema propuesto por la ELN (HR: 1,46;  $P < 0,01$ ) (Tabla 36).

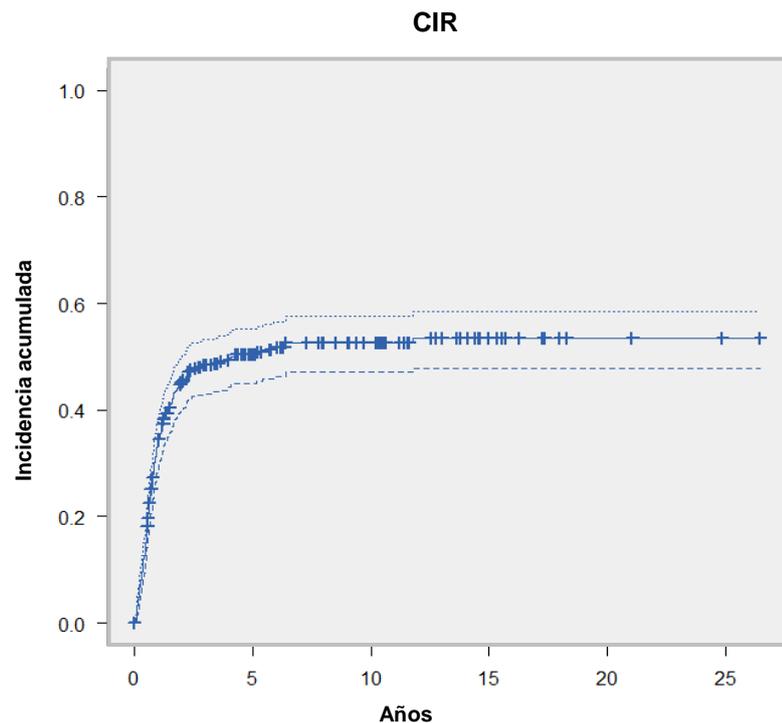
Tabla 36. Análisis multivariante sistemas de estratificación del riesgo citogenético para SLE

Sistema pronóstico	Paso	HR	IC (95%)	P
ELN	1º	1,46	1,11-1,92	<0,01

ELN: European LeukemiaNet (Döhner *et al.*, 2010).

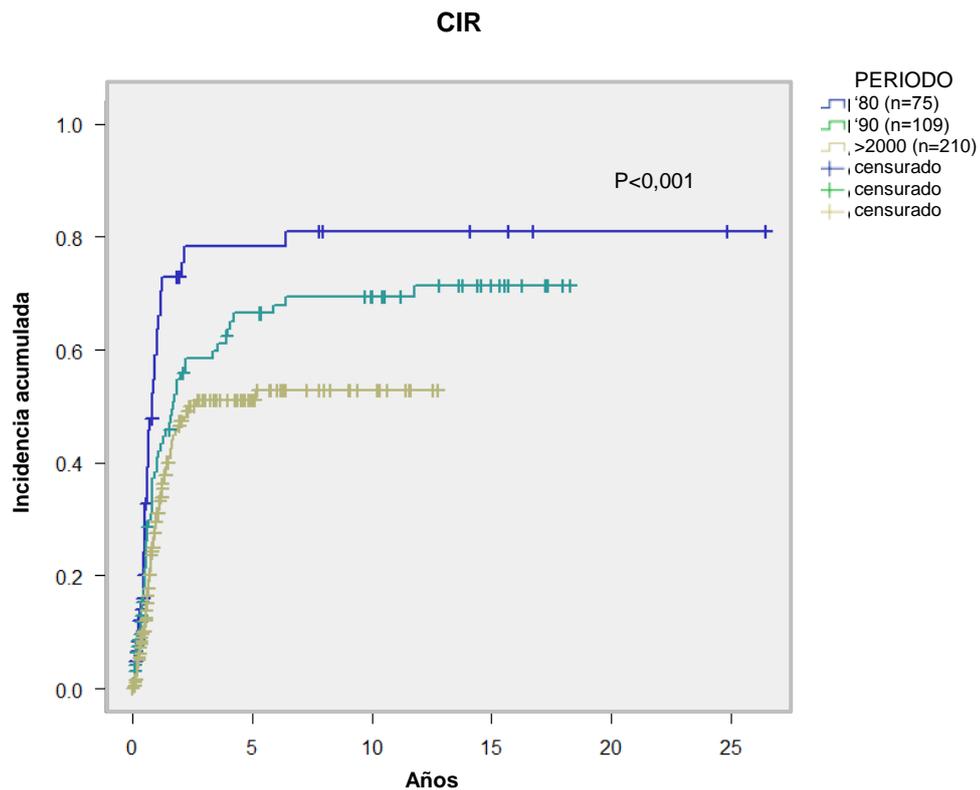
### 5.15. Análisis de factores pronósticos con influencia en la incidencia acumulada de recaída (CIR)

Un total de 394 pacientes (59%) obtuvieron RC tras la terapia de inducción y fueron considerados para el análisis de incidencia acumulada de recaída (*cumulative incidence of relapse*, CIR). La mediana de CIR de la serie fue de 49 meses (IC 95%: 45-55). En la **Figura 41** se muestra la función de CIR de la serie global de pacientes.



**Figura 41.** CIR de la serie global.

Al igual que en el caso de la SG y la SLE, la CIR (**Figura 42**) estuvo condicionada en gran medida por el periodo de estudio en que se diagnosticó cada paciente (CIR a los 10 años de 81%, 69% y 53% para cada periodo sucesivo, respectivamente;  $P < 0,001$ ). Para minimizar este efecto temporal en el análisis de factores pronóstico todos los análisis multivariante se ajustaron al periodo de estudio como covariable.



**Figura 42.** CIR en función del período histórico.

#### **5.15.1. Análisis univariante del impacto pronóstico de las características clínico-biológicas en la CIR**

En la **Tabla 37** se muestran los resultados del análisis univariante para CIR de las principales características clínico-biológicas en la serie global de pacientes. La única variable que mostró de forma significativa una influencia pronóstica fue la edad ( $P < 0,001$ ).

Tabla 37. Análisis univariante de CIR

Característica	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
<b>Edad</b>	394 (total)				<0,001
≥60	144 (37)	17	63	65	
<60	250 (63)	NA	43	46	
<b>Sexo</b>					0,2
Hombre	227 (58)	32	52	54	
Mujer	167 (42)	77	48	51	
<b>Clasificación FAB</b>					0,2
M0	18 (5)	16	76	84	
M1	86 (22)	51	51	57	
M2	128 (32)	26	54	55	
M4	74 (19)	NA	47	47	
M5	52 (13)	NA	39	39	
M6	25 (6)	NA	48	48	
M7	7 (2)	NA	43	43	
No clasificadas	4 (1)	8	50	NA	
<b>Clasificación OMS 2008</b>					0,1
<i>LMA con alt. rec.</i>					
LMA con t(8;21)	20 (5)	32	50	50	
LMA con inv(16)	25 (6)	NA	41	41	
LMA con t(9;11)	4 (1)	NA	33	NA	
LMA con t(6;9)	3 (<1)	18	66	NA	
LMA con inv(3)	1 (<1)	3	100	--	
LMA NPM1+	26 (7)	65	42	52	
LMA CEBPA+	6 (2)	NA	17	NA	

## Resultados

Característica	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
<i>LMA con displasia</i>					
<i>LMA con citotóxicos</i>	89 (23)	21	57	59	
<i>LMA no especificada</i>	33 (8)	NA	42	49	
LMA mínimamente diferenciada	11 (3)	19	70	70	
LMA sin maduración	56 (14)	27	53	55	
LMA con maduración	49 (12)	25	56	59	
LMA mielomono.	26 (7)	10	50	50	
LMA monoblástica	28 (7)	142	44	44	
LMA eritroide	10 (3)	30	60	NA	
LMA megacario.	3 (<1)	NA	33	33	
<i>LMA de linaje ambiguo</i>					
LMA con t(9;22)	2 (<1)	NA	0	0	
<i>No clasificadas</i>	2 (<1)	7	NA	NA	
<b>Origen</b>					0,6
<i>de novo</i>	322 (83)	51	50	52	
Secundaria	36 (9)	21	58	58	
Relacionada terapia	32 (8)	NA	41	47	
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>					
$\geq 30$	107 (27)	49	52	55	0,5
$< 30$	287 (73)	65	50	52	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>					
$\geq 10$	134 (34)	51	51	53	0,9
$< 10$	260 (66)	47	50	52	
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>)</b>					
$\geq 100$	103 (26)	49	51	51	0,7

Característica	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
<100	291 (74)	51	50	53	
<b>ECOG</b>					0,09
0	120 (35)	NA	40	44	
1	140 (40)	27	52	52	
2	66 (19)	11	51	56	
3-4	20 (6)	10	63	NA	
<b>Riesgo citogenético*</b>					0,09
Favorable	47 (12)	NA	48	48	
Intermedio	291 (74)	65	49	52	
Adverso	56 (14)	12	61	61	
<b>FLT3-ITD</b>					0,8
Positivo	20 (20)	NA	38	38	
Negativo	77 (80)	NA	43	49	
<b>NPM1</b>					0,9
Positivo	46 (47)	NA	40	49	
Negativo	51 (53)	NA	44	44	
<b>CEBPA</b>					0,2
Positivo	7 (15)	NA	14	NA	
Negativo	39 (85)	NA	43	48	

CIR: cumulative incidence of relapse

\*De acuerdo a la clasificación MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010)

En la **Figura 42** se muestra las curvas de CIR de la serie en función de la edad.

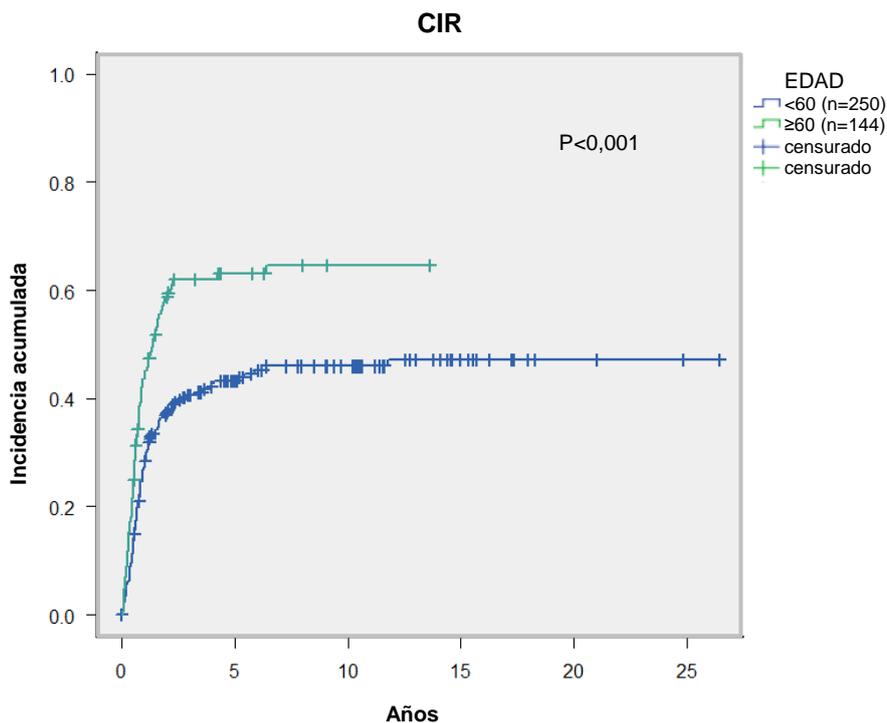


Figura 42. CIR en función de la edad.

**5.15.2. Análisis univariante del impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en la CIR**

Con respecto a las alteraciones citogenéticas, en la **Tabla 38** se muestra el análisis pormenorizado de las distintas alteraciones cromosómicas, atendiendo al cromosoma ganando o perdido, brazo cromosómico afecto o tipo de alteración (ganancia, delección o translocación) y su impacto en la CIR. Como grupo de referencia se consideraron los casos con cariotipo normal.

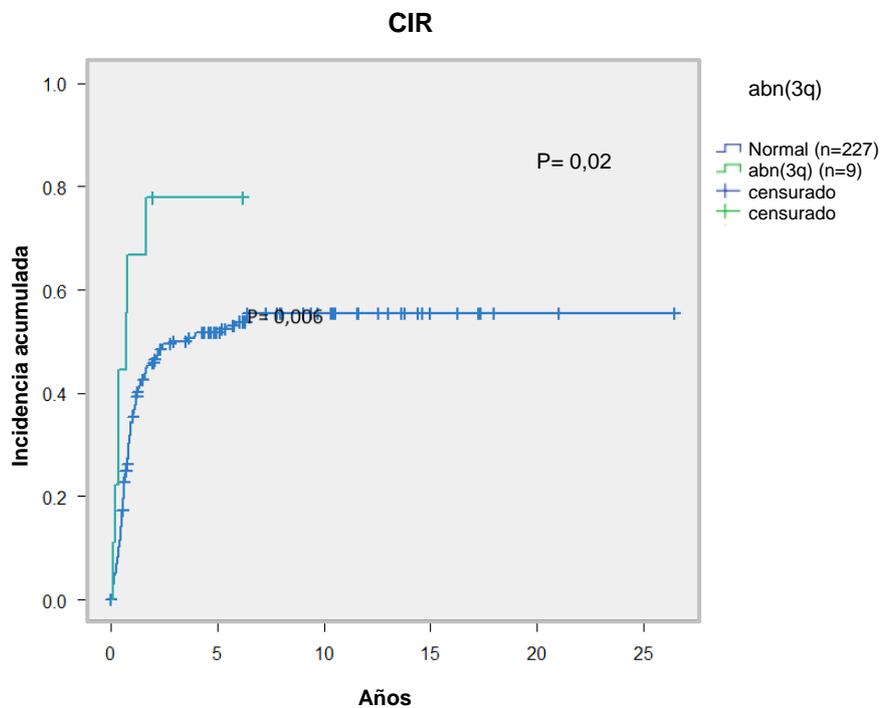
**Tabla 38.** Análisis del impacto de las alteraciones cromosómicas en la CIR

Cromosoma	Anomalía	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
--	Normal	227	35	51	55	
	Anormal	167	51	50	50	0,6
1	abn(1q)	5 (3)	14	--	--	0,3
3	abn(3q)	9 (5)	9	--	--	<b>0,02</b>
	t(3q)	5 (3)	5	--	--	<b>0,01</b>
4	abn(4q)	5 (3)	5	--	--	0,4
5	abn(5q)	19 (11)	6	49	--	0,6
	del(5q)	17 (10)	6	47	--	0,9
6	abn(6p)	7 (4)	18	--	--	0,4
	t(6p)	5 (3)	18	--	--	0,4
7	Monoso. 7	7 (4)	NA	--	--	0,8
	abn(7p)	10 (6)	NA	--	--	0,8
	del(7p)	7 (4)	NA	--	--	0,8
	abn(7q)	26 (17)	NA	49	49	0,8
	del(7q)	22 (13)	NA	45	45	0,5
8	Trisomía 8	33 (20)	142	43	50	0,3
	abn(8p)	35 (21)	142	43	50	0,4
	gain(8p)	33 (20)	142	43	50	0,4
	abn(8q)	55 (33)	142	46	46	0,4
	gain(8q)	34 (20)	142	45	52	0,5
	t(8q)	20 (12)	32	50	50	0,7
9	abn(9q)	16 (10)	NA	38	38	0,3
	t(9q)	9 (5)	NA	33	33	0,3
11	abn(11p)	5 (3)	24	--	--	0,7
	abn(11q)	18 (11)	NA	--	--	0,6
	gain(11q)	6 (4)	NA	--	--	0,3
	t(11q)	12 (7)	11	--	--	0,8
12	abn(12p)	7 (4)	14	--	--	0,4
	abn(12q)	5 (3)	3	--	--	<b>0,03</b>
14	abn(14q)	6 (4)	6	67	--	0,2
15	abn(15p)	5 (3)	NA	--	--	0,6
	abn(15q)	7 (4)	NA	43	43	0,9
16	abn(16p)	33 (20)	NA	44	44	0,2
	t(16p)	28 (17)	NA	48	48	0,3
	abn(16q)	32 (19)	NA	42	42	0,1
	t(16q)	27 (16)	NA	46	46	0,2
17	abn(17p)	9 (5)	10	--	--	0,3
	del(17p)	9 (5)	10	--	--	0,3
	abn(17q)	6 (4)	NA	33	33	0,7
18	abn(18p)	6 (4)	19	--	--	0,9
	abn(18q)	6 (4)	19	50	50	0,9
19	abn(19q)	5 (3)	NA	40	40	0,7
20	abn(20q)	5 (3)	7	--	--	<b>0,006</b>
21	abn(21p)	7 (4)	NA	--	--	0,7
	abn(21q)	26 (16)	32	50	50	0,6
	t(21q)	20 (12)	32	50	50	0,7
22	Trisomía 22	5 (3)	NA	20	20	0,2
	abn(22p)	8 (5)	9	50	50	0,8
	gain(22p)	5 (3)	NA	20	20	0,2
	abn(22q)	11 (7)	NA	46	46	1
	gain(22q)	5 (3)	NA	20	20	0,2
X	abn(Xq)	7 (4)	NA	43	43	0,5
Y	Nulismía Y	8 (5)	32	50	50	0,9
Marcador	Presencia	23 (14)	NA	48	--	0,8
Complejidad						0,2
	1 alteración	88 (53)	NA	44	44	
	2 alterac.	31 (19)	23	55	55	
	3-4 alterac.	18 (11)	32	53	53	
	≥5 alterac.	30 (18)	9	61	61	
Subclones						0,8
	No	130 (78)	141	48	48	
	Relacionados	23 (14)	23	--	--	
	No relacio.	14 (8)	51	54	--	

CIR: *cumulative incidence of relapse*. Los porcentajes de las distintas alteraciones están expresados sobre el total de pacientes con anomalías cromosómicas evaluables para la CIR (n=167)

Las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una peor CIR fueron: abn(3q), t(3q), abn(12q) y abn(20q). (**Tabla 38**). Ninguna de ellas se asoció de forma significativa con una mejor CIR en el análisis univariante.

En la **Figura 43** se muestra las curvas de CIR de los pacientes con alteraciones del brazo largo del cromosoma 3 frente a aquellos con cariotipo normal.



**Figura 43.** CIR de los pacientes con abn(3q) frente a los pacientes con cariotipo normal.

Por lo que respecta a las alteraciones citogenéticas específicas, en la **Tabla 39** se detalla el análisis para CIR de las principales alteraciones cromosómicas con respecto a los pacientes con cariotipo normal. Ninguna de ellas tuvo una influencia pronóstica significativa en el análisis univariante.

**Tabla 39.** Análisis del impacto de las alteraciones cromosómicas específicas en la CIR

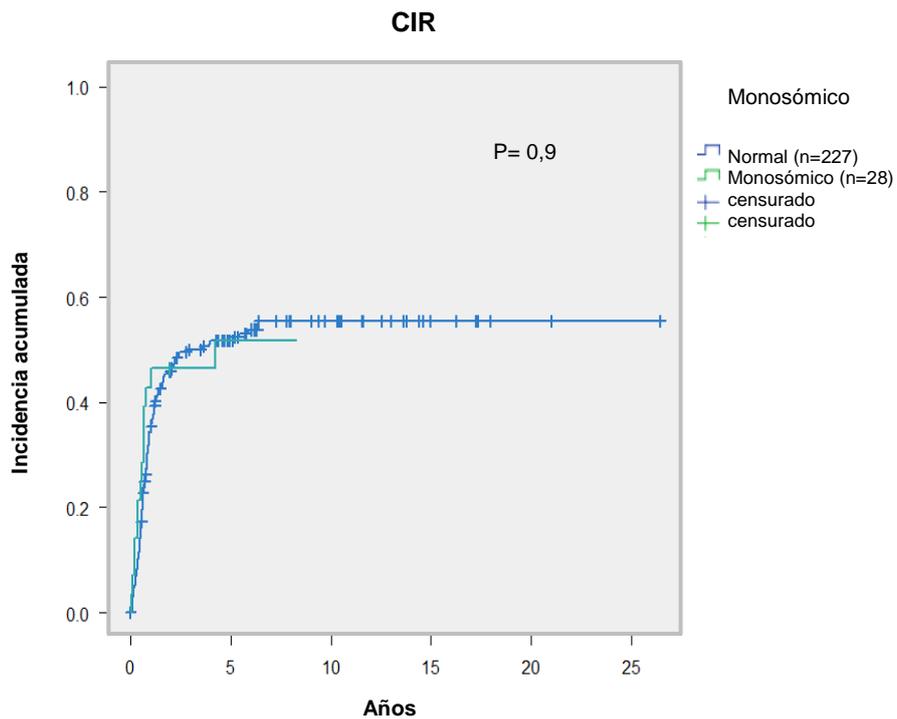
Alteración	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
Normal	227	35	51	55	
t(8;21)(q22;q22)	20 (12)	32	50	50	0,8
inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)	27 (16)	NA	46	46	0,2
+8	22 (13)	142	45	45	0,6
-5/del(5q)	17 (10)	NA	47	47	0,9
-7/del(7q)	22 (13)	NA	45	45	0,5
cariotipo complejo	48 (29)	20	58	58	0,3
cariotipo monosómico	28 (17)	51	52	52	0,9

CIR: *cumulative incidence of relapse*. Los porcentajes de las distintas alteraciones están expresados sobre el total de pacientes con anomalías cromosómicas evaluables para la CIR (n=167)

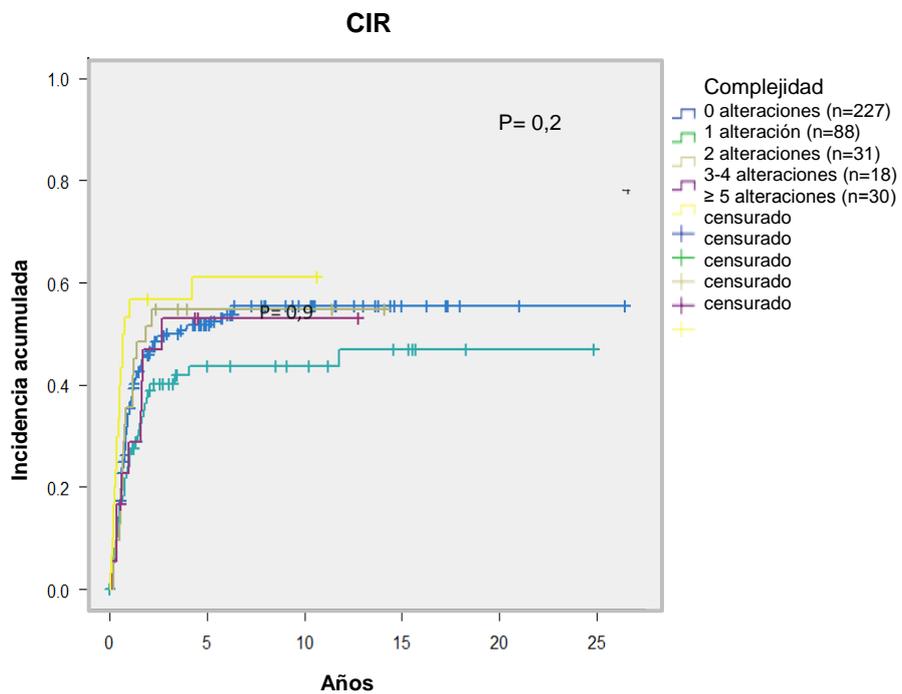
### 5.15.3. Análisis de la influencia de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la CIR

En la **Figura 44** se muestran las curvas de CIR de los pacientes con cariotipo monosómico con respecto a los pacientes con cariotipo normal (mediana 51 vs. 35 meses, respectivamente; P= 0,9).

En la **Figura 45** se muestran las curvas de CIR en función del grado de complejidad del cariotipo (ninguna alteración vs. 1 vs. 2 vs. 3-4 vs.  $\geq 5$  alteraciones; P= 0,2). Con el fin de poder delimitar el peso pronóstico del número de anomalías en la supervivencia global, en esta última figura se han excluido del análisis los pacientes con cariotipo de buen pronóstico.



**Figura 44.** CIR de los pacientes con cariotipo monosómico frente a los pacientes con cariotipo normal.



**Figura 45.** CIR en función del grado de complejidad del cariotipo.

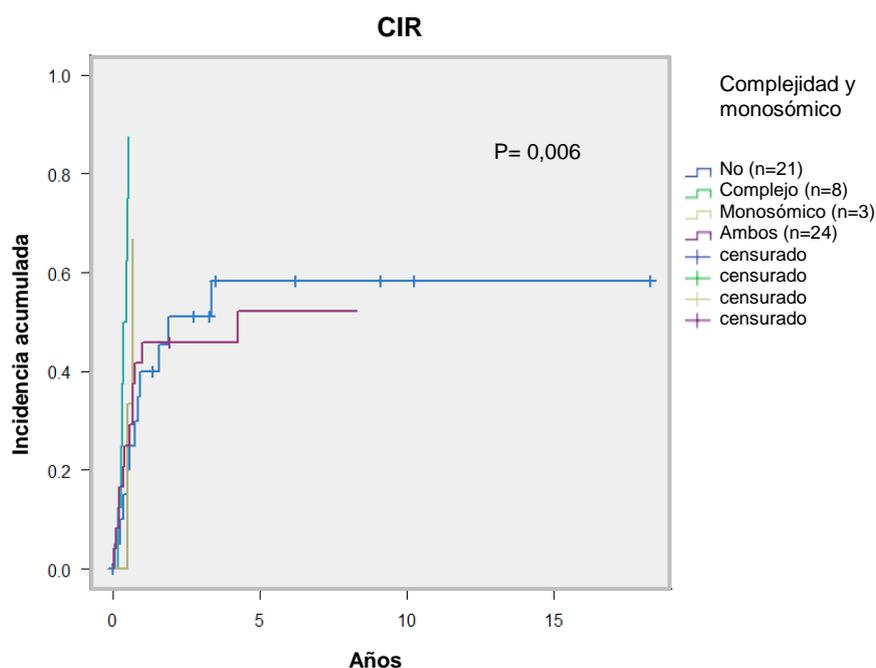
En la **Tabla 40** se detallan la mediana y la probabilidad actuarial de CIR a los 5 y 10 años, de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función de que presenten un cariotipo complejo, monosómico o la combinación de ambos, o que, por el contrario, no tengan un cariotipo complejo o monosómico aun siendo de riesgo adverso.

**Tabla 40.** Análisis del impacto de la complejidad del cariotipo y el cariotipo monosómico en la CIR de los pacientes con riesgo citogenético adverso

Alteración	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
No complejo ni monosómico	21	23	58	58	
Complejo solo	8	5	--	--	
Monosómico solo	3	8	--	--	
Complejo + monosómico	24	51	52	--	
Total adverso	56	12	61	61	<b>0,006</b>

CIR: *cumulative incidence of relapse*.

En la **Figura 46** se muestran las curvas de CIR de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función de la presencia de un cariotipo complejo, monosómico o la combinación de ambos.



**Figura 46.** CIR de los pacientes con riesgo citogenético adverso en función del grado de complejidad del cariotipo y la presencia o ausencia de un cariotipo monosómico.

#### 5.15.4. Análisis multivariante de la CIR

En el análisis multivariante de factores pronósticos para la CIR (**Tabla 41**), las únicas variables clínico-biológicas que mostraron un valor pronóstico independiente fueron la edad (HR: 1,02 por año; P=0,003) y la presencia de alteraciones en el brazo largo del cromosoma 3 (HR: 2,99; P=0,004).

**Tabla 41.** Análisis multivariante de CIR

Alteración	HR	IC (95%)	P
Edad*	1,02	1,00-1,04	<b>0,003</b>
abn(3q)	2,99	1,41-6,37	<b>0,004</b>

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza. CIR: *cumulative incidence of relapse*.

\* Por año

#### 5.15.5. Análisis de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la CIR

En total se clasificaron 394 pacientes de acuerdo a la estratificación del MRC y SWOG/ECOG, mientras que sólo 362 pacientes pudieron ser clasificados de acuerdo al sistema del CALGB (el resto de alteraciones no están contempladas en ningún

subgrupo en dicho sistema). Finalmente, 268 pacientes pudieron ser estratificados de acuerdo a los datos requeridos por la clasificación de la ELN. Los pacientes excluidos fueron casos con cariotipo normal en los que no se disponía del estado mutacional de *FLT3* o *NPM1* por tratarse de casos antiguos.

En la **Tabla 42** se muestran la mediana de supervivencia y la probabilidad actuarial a 5 y 10 años de los distintos subgrupos de pacientes de acuerdo a los sistemas de estratificación del riesgo citogenético propuestos por el MRC, SWOG/ECOG, CALGB y la ELN. Sólo en el caso de la clasificación de la ELN las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P=0,046$ ).

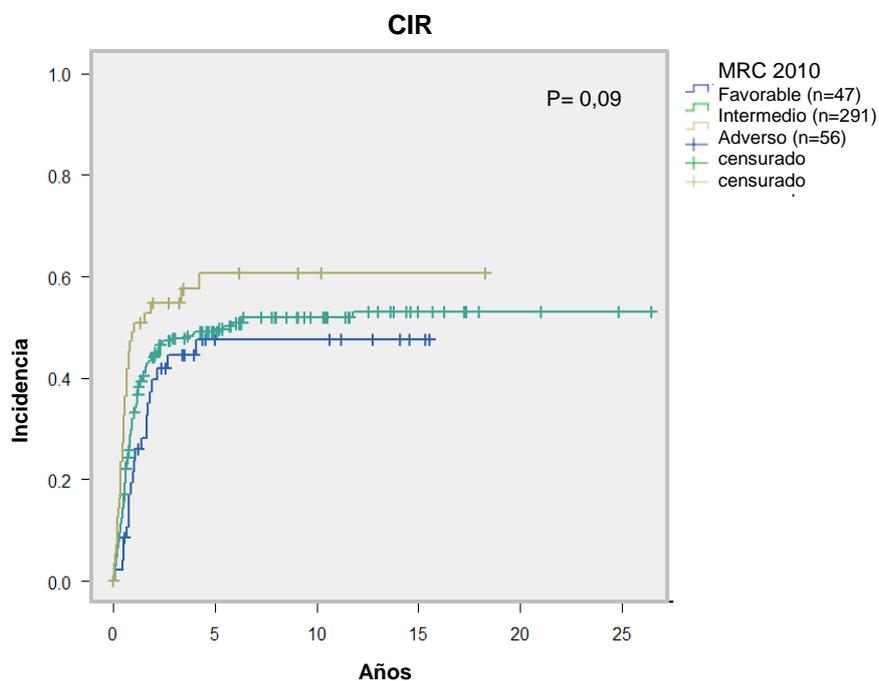
**Tabla 42.** Análisis de CIR de los sistemas de estratificación del pronóstico citogenético

Sistema pronóstico	N (%)	Mediana (meses)	CIR 5a (%)	CIR 10a (%)	P
<b>MRC 2010 (n=394)</b>					0,09
Favorable	47 (12)	NA	48	48	
Intermedio	291 (74)	65	49	52	
Adverso	56 (14)	12	61	61	
<b>SWOG/ECOG (n=394)</b>					0,3
Favorable	42 (11)	NA	49	49	
Intermedio	249 (63)	65	49	53	
Desconocido	37 (9)	NA	46	46	
Desfavorable	66 (17)	18	59	59	
<b>CALGB (n=362)</b>					0,2
Favorable	47 (13)	NA	48	48	
Intermedio	266 (73)	48	50	53	
Desfavorable	49 (14)	15	57	57	
<b>ELN (n=268)</b>					<b>0,046</b>
Favorable	86 (32)	NA	40	46	
Intermedio-I	67 (25)	NA	48	48	
Intermedio-II	65 (24)	142	46	46	
Desfavorable	50 (19)	12	60	NA	

## Resultados

CIR: *cumulative incidence of relapse*. MRC: Medical Research Council (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010); SWOG/ECOG: Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: Cancer and Leukemia Group B (Byrd *et al.*, 2002); ELN: European LeukemiaNet (Döhner *et al.*, 2010).

En las **Figura 47, 48, 49 y 50** se muestran las curvas de CIR de los pacientes de los distintos subgrupos de riesgo citogenético de acuerdo a los sistemas de estratificación propuestos por el MRC, SWOG/ECOG, CALGB y la ELN, respectivamente.



**Figura 47.** CIR de acuerdo a la clasificación del MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010).

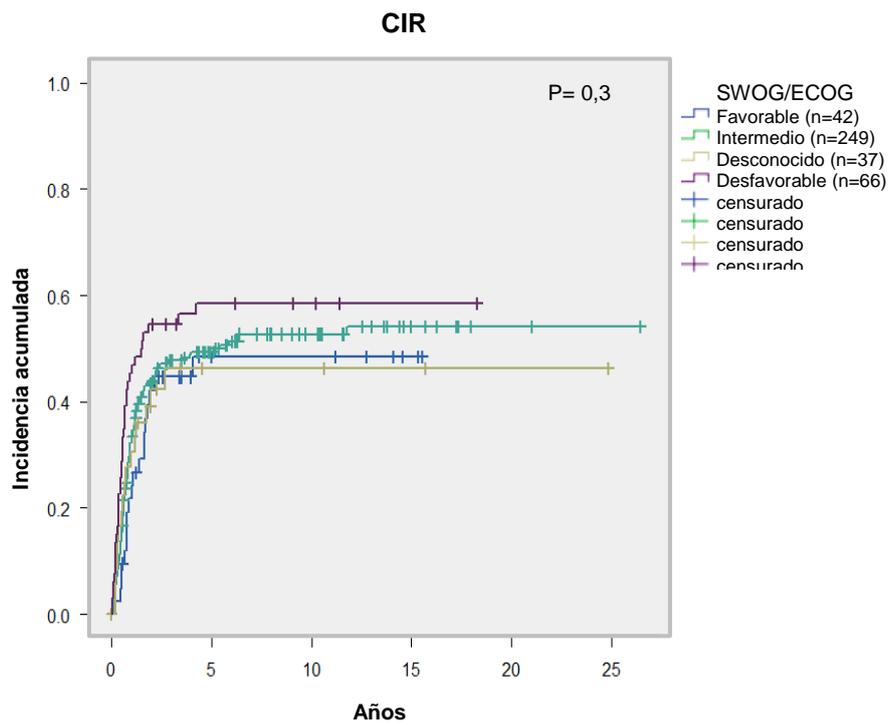


Figura 48. CIR de acuerdo a la clasificación del SWOG/ECOG (Slovak *et al.*, 2000).

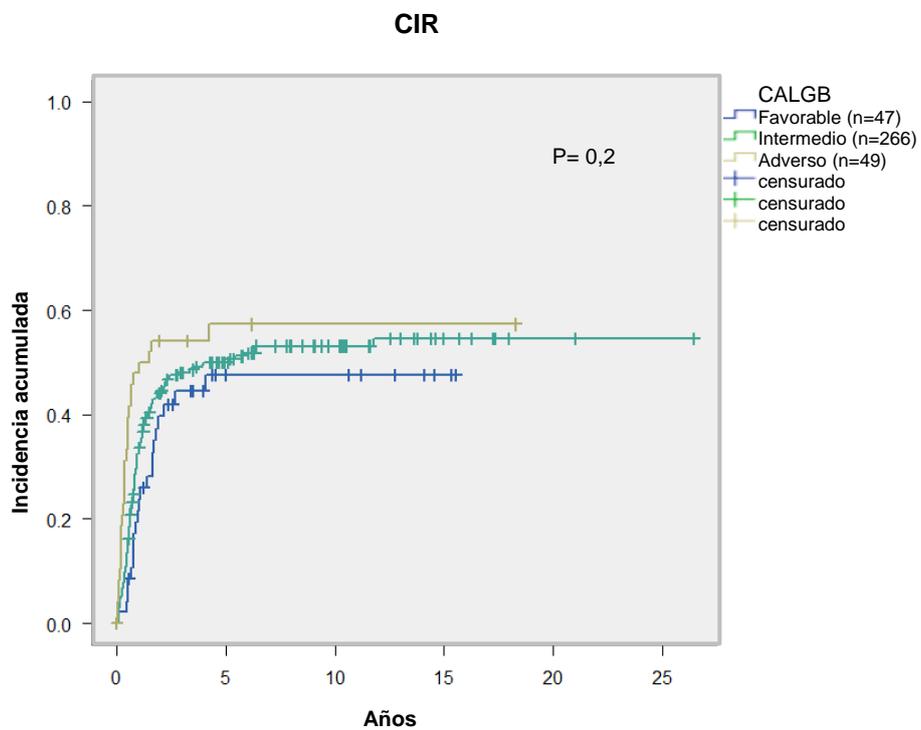
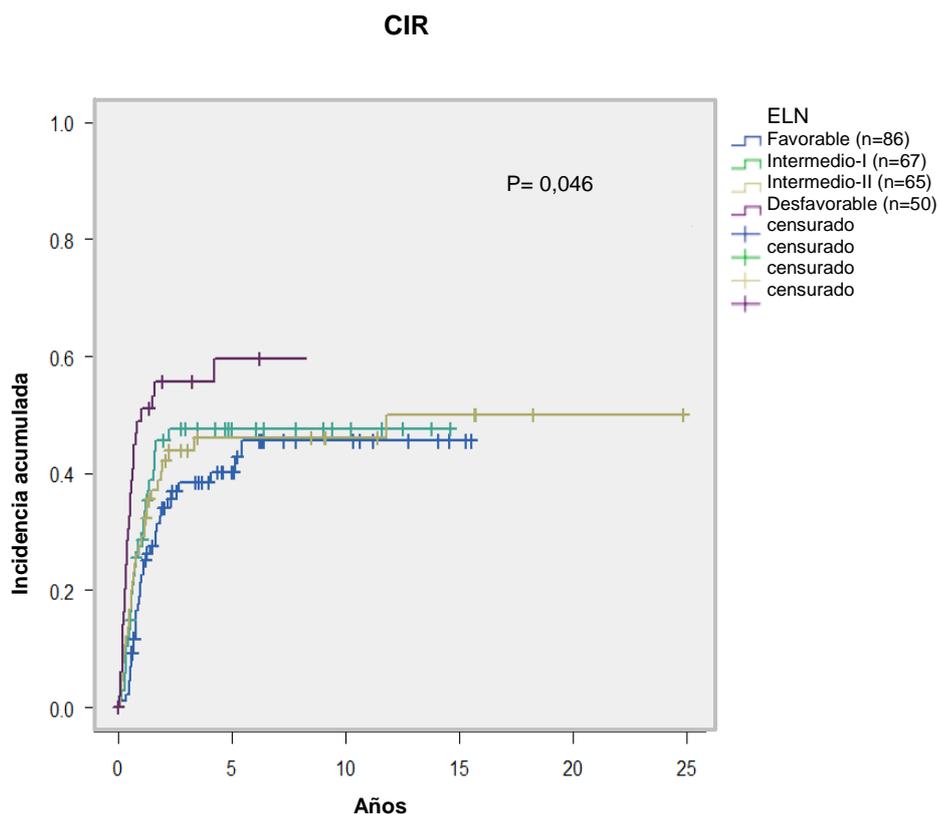


Figura 49. CIR de acuerdo a la clasificación del CALGB (Byrd *et al.*, 2002).



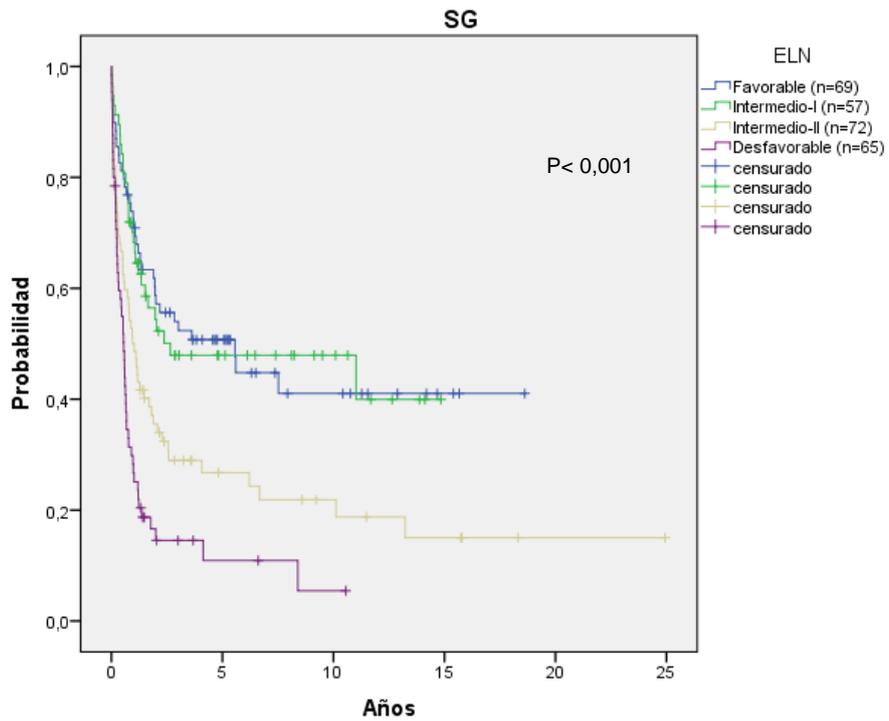
**Figura 50.** CIR de acuerdo a la clasificación de la ELN (Döhner *et al.*, 2010).

#### 5.15.6. Análisis multivariante de la influencia de los distintos sistemas de estratificación del riesgo citogenético en la CIR

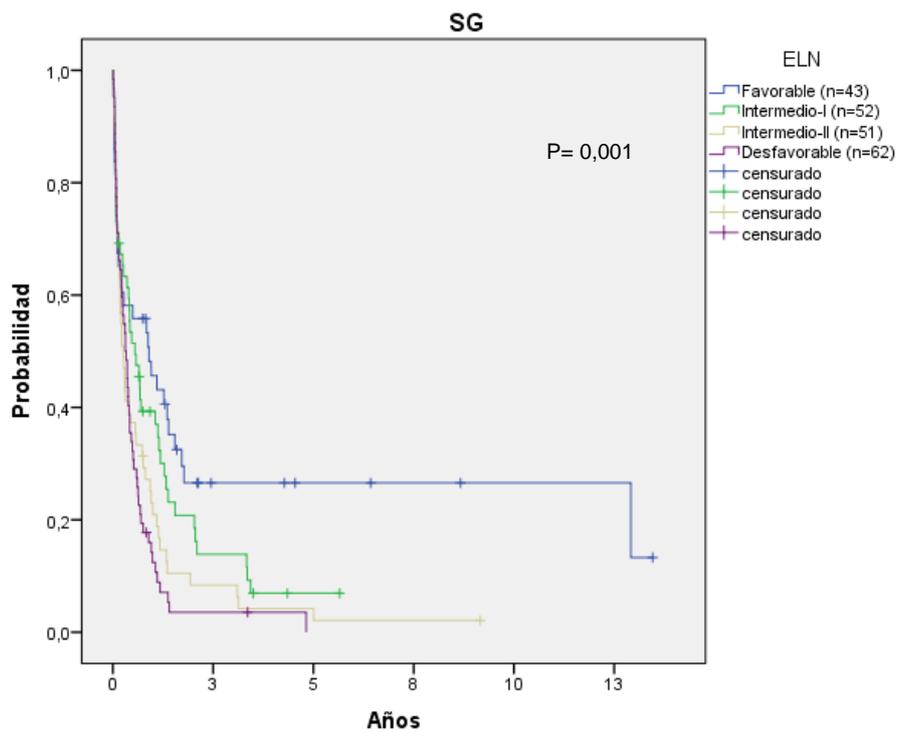
Quando se introdujeron todos los sistemas de estratificación del riesgo citogenético en un modelo de regresión, ninguno de ellos retuvo una significación pronóstica independiente para la CIR.

#### 5.16. Impacto de la edad en la clasificación pronóstica de la ELN

La clasificación de la ELN permitió estratificar de forma estadísticamente significativa tanto a los pacientes menores ( $P < 0,001$ ) como mayores de 60 años ( $p = 0,001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los subgrupos favorable e intermedio-I en los pacientes jóvenes ( $P = 0,9$ ) y entre los grupos intermedio-I e intermedio-II en los pacientes mayores ( $P = 0,1$ ).



**Figura 51.** SG de acuerdo a la clasificación de la ELN en <60 años.



**Figura 52.** SG de acuerdo a la clasificación de la ELN en  $\geq 60$  años.



## **6.DISCUSIÓN**



El análisis del cariotipo en el momento del diagnóstico es en la actualidad un elemento esencial para la estratificación del pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con LMA (Mrózek *et al.*, 1997; Mrózek *et al.*, 2000). Diversos sistemas de estratificación del riesgo citogenético han sido propuestos por grandes grupos cooperativos basándose en datos de ensayos clínicos randomizados en amplias series de pacientes. Sin embargo, el valor pronóstico y la aplicabilidad clínica de las diversas clasificaciones propuestas no han sido validados en series amplias de pacientes no seleccionados. Además, no existen estudios comparativos que permitan determinar cuál de estos sistemas se adapta mejor a la población con LMA en nuestro medio.

En el presente proyecto de Tesis Doctoral se realiza un análisis del número, características, distribución en subgrupos específicos y valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas de una serie histórica de 800 pacientes diagnosticados de LMA en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, constituyendo la mayor serie de un solo centro reportada hasta la fecha. Además, se lleva a cabo una validación del significado pronóstico y la aplicabilidad clínica de los sistemas de estimación del pronóstico basados en los hallazgos citogenéticos de uso más extendido en la LMA en una serie independiente de pacientes no seleccionados.

### **6.1. Consideraciones previas sobre la validez de la serie**

Siendo evidentes algunas debilidades metodológicas inherentes a los estudios de cohortes históricas, por otro lado denominador común en buena parte de los estudios de caracterización de la LMA en la literatura (Visani *et al.*, 2001), en nuestra cohorte de pacientes se mantiene el valor de las principales variables pronósticas bien establecidas, como la edad, el cariotipo o las mutaciones de los genes *FLT3* y *NPM1*, lo que contribuye a dar validez a los resultados.

Quizá la limitación más notable en nuestra cohorte de estudio sea el tamaño muestral. Aunque en términos relativos es una serie importante para un único centro, la realización de análisis en subgrupos de pacientes, que merman la potencia estadística, puede no poner de manifiesto relaciones estadísticamente significativas que precisan de un mayor tamaño muestral.

En la **Tabla 43** se muestra una comparación con las principales series de pacientes con LMA publicadas y en las que se realiza un análisis del valor pronóstico del cariotipo.

**Tabla 43.** Principales series publicadas

Score (Serie)	Nº casos	Período	Edad (media, rango)	LPA	Niños (%)	Secundarias (%)	Normales (%)
<b>MRC 1998</b> (Grimwade, 1998)	1.612	1988-1995	≤55 (<15-55+)	Sí	Sí (21)	Sí (7)	42
<b>MRC 2001</b> (Grimwade, 2001)	1.065	1990-1998	66 (44-91)	Sí	No	Sí (23)	48
<b>SWOG/ECOG</b> (Slovak, 2000)	609	1990-1995	39 (16-55)	Sí	No	No	40
<b>MRC (Grupo Italiano)</b> (Visani, 2001)	848	1990-1997	<60 (15-70+)	No	No	NA	40
<b>CALGB</b> (Byrd, 2002)	1.213	1984-1995	52 (15-86)	No	No	No	48
<b>MRC 2010</b> (Grimwade, 2010)	5.876	1988-2009	44 (16-59)	Sí	No	Sí (7)	41
<b>ELN (German AML96)</b> (Röllig, 2011)	1.557	1996-2005	>60 (18-87)	No	No	Sí (19)	48
<b>ELN (CALGB)</b> (Mrózek, 2012)	1.550	1985-2006	58 (17-86)	No	No	No	47*
<b>LA FE</b> (2015)	800	1979-2013	57 (15-93)	No	No	Sí (21)	50

\*Considerando 365 pacientes con cariotipo normal excluidos del estudio por carecer de determinaciones moleculares.

NA: no aportado.

Puede apreciarse una notable heterogeneidad en las características de los pacientes recogidos en las distintas series: distintos rangos de edad (desde niños

hasta ancianos), inclusión o no de pacientes con LPA, inclusión de pacientes con LMA evolucionada de otra neoplasia hematológica o relacionada con la terapia o, como se verá en el siguiente epígrafe, periodos de reclutamiento dispares.

## 6.2. Efecto del periodo de estudio sobre los resultados de supervivencia

Nuestro estudio, como la mayoría de los estudios en la literatura, fue retrospectivo y basado en pacientes que fueron tratados con esquemas basados en un denominador común, pero con algunas variantes a lo largo del periodo de estudio. Por esta razón, como ha sido destacado por otros (Gaidzik *et al.*, 2008), no es tarea fácil comparar los análisis de supervivencia con los resultantes de cada una de las series de pacientes publicadas. En la **Tabla 44** se muestra una comparación de los periodos históricos abarcados por las principales series publicadas.

Como puede apreciarse, nuestra serie constituye la que abarca un período de reclutamiento más amplio (34 años). No obstante, tan sólo 45 pacientes (5,6% del total) corresponden al periodo anterior a 1984, mientras que 128 pacientes (16%) fueron incluidos con posterioridad al año 2009 (periodo no abarcado por ninguna otra serie).

No se observaron diferencias significativas en las características clínico-biológicas entre los pacientes estudiados en las décadas de los '80 y '90, excepto por una mayor proporción de pacientes con un ECOG de peor pronóstico en el período más temprano. Este hallazgo probablemente refleja, además de una mayor concienciación ciudadana en el cuidado de la salud, los progresos que han tenido lugar a lo largo de los últimos años en la atención primaria así como una mayor rapidez en el acceso a la asistencia especializada, lo que ha redundado en un diagnóstico más temprano de la LMA.

Por el contrario, los pacientes diagnosticados a partir del año 2000 tuvieron mayor edad que los pacientes diagnosticados en las décadas previas, una mayor proporción de casos de leucemia secundaria a otras neoplasias hematológicas o tratamientos citotóxicos y, probablemente relacionado con lo anterior, una menor cifra de leucocitos y una mayor proporción de pacientes con cariotipo de riesgo desfavorable.



experimentado una mejoría progresiva de forma estadísticamente significativa (**Figura 15**). Con el fin de minimizar el efecto distorsionador del paso del tiempo en los diferentes tratamientos y terapias de soporte administradas, todos los análisis multivariante de supervivencia se ajustaron al periodo de estudio.

### 6.3. Características generales de la serie

La serie estuvo constituida por 800 pacientes diagnosticados de LMA entre febrero de 1979 y marzo de 2013 y de los que se disponía de un cariotipo valorable en el momento del diagnóstico. En líneas generales, las principales características clínicas y biológicas no difirieron de forma sustancial de los de otras series reportadas (**Tablas 12, 14 y 43**), excepto por lo que se refiere a los distintos criterios de selección (obviamente más restrictivos) en aquellas series derivadas de ensayos clínicos prospectivos (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010; Mrózek *et al.*, 2012; Rölling *et al.*, 2011 y Slovak *et al.*, 2000). De hecho, en nuestra serie una proporción significativa de pacientes presentaba un índice de calidad de vida ECOG igual a 2 (n=141; 23%) o superior (n=69; 11%) en el momento del diagnóstico, circunstancia poco usual en los ensayos randomizados. La única serie retrospectiva (si bien multicéntrica) fue la publicada por el grupo italiano (Visani *et al.*, 2001).

Es de destacar que la presente serie fue la única, junto con la del MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010) de forma parcial, en considerar los criterios diagnósticos de la clasificación de la OMS 2008 (Arber *et al.*, 2008). De acuerdo con estos, el 11% de los pacientes presentaban alteraciones citogenéticas específicas recurrentes, el 5% se encuadraban dentro de las entidades provisionales con mutaciones aisladas de *NPM1* o *CEBPA*, 31% se clasificaron como LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia (constituyendo por tanto el grupo más numeroso), 8% como LMA relacionada con la terapia y, finalmente, 43% fueron clasificados como LMA sin otras especificaciones atendiendo a sus características de maduración (que en esencia coinciden con los distintos subgrupos de la anterior clasificación FAB).

Respecto a la etiología leucémica, el 79% (n=631) de los casos fueron LMA *de novo*, mientras que el 13% (n=104) fueron secundarias a otra neoplasia hematológica y el 8% restante (n=65) se relacionaron con la administración previa de quimio y/o radioterapia. Tan sólo las distintas series del MRC (Grimwade *et al.*, 1998, 2001 y 2010) y la del grupo alemán (Rölling *et al.*, 2011) incluyeron pacientes con leucemias

secundarias y relacionadas con la terapia en su casuística, aunque sin realizar distinción entre ambas y analizándolas de forma muy somera. Al igual que en nuestra serie, la proporción de pacientes con antecedentes hematológicos y/o terapéuticos se situó en torno al 20% cuando el rango de edades fue comparable (Grimwade *et al.*, 2001; Rölling *et al.*, 2011)(**Tabla 43**).

Los pacientes con leucemia secundaria a otra neoplasia hematológica tuvieron de forma significativa mayor edad que el resto de pacientes, una menor proporción de morfología M1 de acuerdo a la clasificación FAB y una mayor proporción de cariotipos de mal pronóstico (36%). No sorprendentemente, el 87% de los pacientes con LMA secundarias presentaban cambios relacionados con la mielodisplasia (morfológicos o citogenéticos) de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008 (**Tabla 14**), constituyendo el 36% de los casos de esta categoría, a pesar de representar únicamente el 13% de la serie global. Ninguno de los casos con leucemia secundaria presentó alteraciones citogenéticas de buen pronóstico ni ningún otro reordenamiento específico.

Por su parte, las leucemias relacionadas con la terapia presentaron una inv(16) en 3 casos (5%), pero no hubo ningún caso con t(8;21) en nuestra serie. Al igual que en el caso de las leucemias secundarias, una importante proporción de pacientes (n=24; 37%) tuvieron alteraciones cromosómicas de mal pronóstico.

### 6.4. Edad y alteraciones cromosómicas

La edad es un factor pronóstico clave en la LMA. Es bien conocido que el aumento de la edad en el momento del diagnóstico se ve acompañado de un progresivo descenso en las expectativas de supervivencia de los pacientes (Harousseau, 1998; Hiddemann *et al.*, 1999; Golstone *et al.*, 2001). Entre las variables que tienen una mayor influencia en este peor comportamiento clínico se encuentran aquellas relacionadas con las propias características del individuo afecto (p.ej.: la presencia de mayor número de comorbilidades en el paciente anciano), la naturaleza de los regímenes de quimioterapia empleados (usualmente de menor intensidad en el paciente añoso, dada la mayor fragilidad y menor tolerancia a los esquemas intensivos)(López *et al.*, 2001) y, finalmente, las características de la propia enfermedad (Willman, 1999). Entre estas últimas se ha observado una mayor proporción de alteraciones citogenéticas de carácter adverso con el aumento de la edad (Dastugue *et al.*, 1995; Leith *et al.*, 1997). Así, en pacientes de más edad ( $\geq 55$ -60 años) se ha descrito una mayor incidencia de cariotipos complejos, -5/del(5q), -

7/del(7q) y cariotipos normales. Por el contrario, los pacientes menores de 55 años muestran una mayor tasa de cariotipos con t(8;21), inv(16) y alteraciones de 11q23 (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010).

En línea con la literatura, en nuestra serie la proporción de pacientes con cariotipos de buen pronóstico desciende progresivamente conforme aumenta la edad, mientras que se incrementa el porcentaje de pacientes con cariotipos de mal pronóstico o con otras alteraciones cromosómicas distintas al cariotipo normal en el grupo de riesgo citogenético intermedio (**Figura 5**). En consonancia, la proporción de pacientes con cariotipo complejo o monosómico fue significativamente mayor en los pacientes mayores de 60 años, siendo especialmente acusada a partir de los 70 años.

Además, los pacientes mayores de 60 años presentaron de forma significativa una mayor proporción de características asociadas a un pronóstico desfavorable: cambios relacionados con la mielodisplasia, leucemias secundarias a otras neoplasias hematológicas o un índice ECOG  $\geq 2$ .

### 6.5. Grupos de riesgo citogenético

Diversos estudios llevados a cabo en series amplias de pacientes han permitido estratificar a los pacientes, con algunas variaciones, en tres grupos de riesgo citogenético (favorable, intermedio y desfavorable) en función de las alteraciones encontradas en el cariotipo (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2010, Slovak *et al.*, 2000). Para el presente proyecto se ha seleccionado la clasificación revisada del MRC (Grimwade *et al.*, 2010) para describir la serie, dado que se trata del estudio llevado a cabo con un mayor número de pacientes (cerca de 6.000) y ser la que goza de mayor aceptación en Europa.

Aunque la utilidad clínica de estos sistemas de estratificación del pronóstico está fuera de toda duda, una de sus principales limitaciones la constituye el tamaño relativo del grupo de riesgo citogenético intermedio, que comprende a la mayoría de pacientes con LMA. Se trata de un grupo muy heterogéneo en el que, con toda probabilidad, se agrupan entidades diferentes en cuanto a etiopatogenia, pronóstico y respuesta al tratamiento. Aunque queda fuera del objetivo del presente proyecto de tesis doctoral, el estudio de mutaciones en diversos genes con probable implicación en la patogenia de la LMA constituye un campo de investigación en auge en los últimos años (Ley *et al.*, 2008; Mardis *et al.*, 2009; Ley *et al.*, 2010; Marcucci *et al.*, 2010; Grossmann *et al.*, 2011). Entre ellos destacan por su potencial valor pronóstico

(además de *FLT3*, *NPM1* y *CEBPA*) *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *RUNX1* o *TP53*, entre otros (Abbas *et al.*, 2010; Boissel *et al.*, 2010; Boulton *et al.*, 2010; Bowen *et al.*, 2009; Green *et al.*, 2010; Haferlach *et al.*, 2008; Hou *et al.*, 2012; Marcucci *et al.*, 2012; Marková *et al.*, 2012; Metzeler *et al.*, 2011; Paschka *et al.*, 2010; Renneville *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2012; Rücker *et al.*, 2012; Schnittger *et al.*, 2010; Schnittger *et al.*, 2013; Seifert *et al.*, 2009; Thol *et al.*, 2011).

Dentro del grupo de riesgo citogenético intermedio destacan por su frecuencia aquellos pacientes que no presentan ninguna anomalía cromosómica detectable al microscopio. Así, entre el 40 y 50% de los pacientes adultos con LMA tienen un cariotipo normal en el momento del diagnóstico. En el caso de nuestra serie el resultado del estudio citogenético fue normal en 400 pacientes (50%). Esta cifra está en consonancia con la de otras series que incluyen pacientes con un rango de edades similar (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 2010, Mrózek *et al.*, 2012; Röllig *et al.*, 2011). Sesenta y tres pacientes (8%) presentaban alteraciones encuadrables dentro del grupo de riesgo citogenético favorable, 552 pacientes (69%) presentaban un cariotipo normal o anomalías distintas a las consideradas de pronóstico favorable o desfavorable y, por tanto, fueron clasificados dentro del grupo de riesgo intermedio y, finalmente, 185 pacientes (23%) presentaron alteraciones catalogadas como de riesgo desfavorable.

Respecto a las características diferenciales de los distintos grupos, el grupo de riesgo citogenético favorable presentó una edad significativamente menor que los grupos intermedio y desfavorable (mediana: 48, 60 y 62 años, respectivamente;  $P < 0,001$ ). También, debido fundamentalmente a la presencia de translocaciones t(8;21) o inv(16), los pacientes con riesgo favorable presentaron con mayor frecuencia una morfología M2 o M4 de la clasificación FAB, mientras que los pacientes de riesgo desfavorable presentaban una mayor proporción de pacientes con implicación de las líneas eritroide o megacariocítica. Asimismo, la proporción de pacientes con leucemias evolucionadas de otras neoplasias hematológicas o relacionadas con el tratamiento previo con agentes citotóxicos fue significativamente mayor en los pacientes con un riesgo citogenético desfavorable.

### **6.6. Características generales de las alteraciones cromosómicas**

El estudio citogenético reveló alguna anomalía cromosómica en 400 pacientes (50%). Respecto a la ganancia o pérdida completa de cromosomas, se observaron un

total de 393 alteraciones numéricas: 214 trisomías y 179 monosomías. Aunque el cómputo general hace prevalecer las ganancias netas de cromosomas sobre las pérdidas, este efecto es debido en gran medida a la trisomía del cromosoma 8, de tal modo que si se prescinde ella, parece existir una tendencia en la LMA al predominio de las pérdidas de material genético sobre las ganancias (**Figura 6**).

Las ganancias afectaron a todos los cromosomas, exceptuando a los cromosomas 14 y 17, de los que no se observó ningún caso de ganancia completa del cromosoma en nuestra serie. En el caso de la trisomía 14, otras series han descrito la existencia de un número de casos en torno al 1% (Byrd *et al.*, 2002), pero en ninguna de las series analizadas se han reportado casos con trisomía del cromosoma 17 (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010; Slovak *et al.*, 2000; Visani *et al.*, 2001). Aunque ninguno de los trabajos previos hace hincapié en este hallazgo, nuestro estudio parece confirmar el carácter extraordinario de la trisomía del cromosoma 17 en la LMA. Respecto a la frecuencia, con diferencia la trisomía más frecuente afectó al cromosoma 8 (n=78; 36% de todas las trisomías). Otras trisomías frecuentes afectaron a los cromosomas 21, 22 y 11. Finalmente, con una frecuencia inferior al 5% se dieron trisomías de los cromosomas 9, 13, 4, 6, 12, 19 y 20, en orden de frecuencia descendente.

Por su parte, las monosomías se dieron en todos los pares de cromosomas, si bien la pérdida de los cromosomas 1, 2 y 8 fue muy infrecuente (n=1 en cada caso). Muy probablemente este hallazgo guarde relación, bien con el tamaño y gran número de genes de los cromosomas 1 y 2 o con la presencia de algún gen esencial para el funcionamiento celular en el cromosoma 8 que impide que las células con estas carencias puedan ser viables. La pérdida más frecuente fue la del cromosoma 7 (n=37; 21% de todas las monosomías), seguida de la pérdida de los cromosomas 5, 17 e Y. Con una frecuencia menor en orden descendente se dieron trisomías de los cromosomas 12, 18, 16, 20, 3, 13, 15, 19, 21, 22, X, 4 y 9.

Por lo que respecta al grado de complejidad, únicamente el 18% de las alteraciones numéricas de los cromosomas se dieron de forma aislada, el 14% se dieron junto con otra alteración diferente, mientras que la mayoría de las alteraciones numéricas se dieron en el contexto de cariotipos complejos (68%). Las alteraciones numéricas que se dieron con más frecuencia como alteración única afectaban al cromosoma 8 (10%) y en menor proporción a los cromosomas 7, 21 e Y. Las alteraciones numéricas de los cromosomas 1, 2, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 20 y X no se dieron nunca como alteraciones aisladas. Además, las alteraciones numéricas de

los cromosomas 1, 12, 14, 16, 18 y 20 se dieron siempre en el contexto de cariotipos complejos con tres o más alteraciones diferentes (**Figura 7**). Muy probablemente todas estas alteraciones sean eventos secundarios que desempeñen un papel poco o nada relevante en la patogénesis de la LMA y que tan sólo reflejan la existencia de una inestabilidad cromosómica consecuencia de otras alteraciones de carácter primario.

Respecto a la alteración de los brazos, tanto cortos como largos, de los distintos pares cromosómicos, éstos se vieron afectados en 1.316 ocasiones: 346 como resultado de algún tipo de translocación, 398 como ganancias totales o parciales de un cromosoma y 572 como deleciones o monosomías (**Figura 8**). Los brazos cromosómicos más frecuentemente afectados por translocaciones fueron: 16q, 16p, 8q, 21q, 11q, 3q, 9q, 12p, 22q y 1p, como consecuencia fundamentalmente de los reordenamientos específicos *inv(16)*, *t(8;21)*, translocaciones de 11q23 y 3q y la translocación *t(9;22)*. Los brazos 5p, 9p, 10q, Xp, Yp e Yq no se vieron envueltos en ninguna translocación, mientras que 3p, 14p, 18q, 19p, 20q, 21p, 22p lo fueron sólo en una ocasión (**Figura 10**). Todas estas regiones, exceptuando el brazo largo del cromosoma 20, también se vieron muy infrecuentemente o nunca involucradas en translocaciones en la única serie que las reporta con precisión (Grimwade *et al.*, 2010), probablemente reflejando la ausencia de genes relevantes en la patogénesis de la LMA en dichas regiones. Por su parte, las ganancias se dieron con mayor frecuencia en los brazos 8q, 8p, 11q, 21q, 21p, 22p y 22q, reflejando fundamentalmente las respectivas trisomías de los cromosomas 8, 11, 21 y 22. Finalmente, las deleciones afectaron con mayor frecuencia a los brazos cromosómicos 7q, 5q, 17p, 7p, 5p, 17q y 20q. Del total de 1.316 alteraciones de brazos cromosómicos observadas, 314 (24%) se presentaron de forma aislada, mientras que 211 (16%) lo hicieron en compañía de otra alteración (afectando o no al mismo cromosoma) y 791 (60%) lo hicieron en el contexto de un cariotipo complejo.

Las alteraciones de los brazos cromosómicos que se dieron con más frecuencia como alteración única afectaban a los brazos: 8q, 8p, 16p, 16q, 21q, 7q, 9q y 11q. Las alteraciones de los brazos 2q, 9p, 10q, 12p, 14p, 18q, 20p y Xp no se dieron nunca como alteraciones aisladas. Además, las alteraciones de los brazos 14p y 18q se dieron siempre en el contexto de cariotipos complejos con tres o más alteraciones diferentes. Una vez más, cabe suponer la ausencia de genes relevantes para la leucemogénesis en estas regiones cromosómicas.

## 6.7. Características de las alteraciones cromosómicas en los distintos grupos de riesgo citogenético

Dentro del grupo de riesgo citogenético favorable (**Figura 11**), el 55% los pacientes con t(8;21) presentaron esta translocación como única alteración. El resto (45%) se asoció con otras alteraciones, destacando la pérdida del cromosoma Y que sucedió en el 40% de los pacientes varones. Únicamente dos casos presentaron una delección concomitante del brazo largo del cromosoma 9 cuyo supuesto valor pronóstico fue objeto de controversia en el pasado (Slovak *et al.*, 2000; Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 2010). No se observó ninguna otra alteración recurrente de relevancia. La presencia de cariotipos complejos fue escasa, aunque en el 19% de los casos pudo apreciarse la existencia de algún subclón derivado del clon principal. Respecto a los pacientes con inv(16), el 69% presentaron esta alteración de forma aislada. Entre las alteraciones recurrentes acompañantes destacaron la trisomías que afectaron fundamentalmente a los cromosomas 8, 22 y 21. Además, algunos pacientes presentaron ganancias en el brazo largo del cromosoma 11 o delección del brazo largo del cromosoma 7. Finalmente, el 19% de los casos presentaron un cariotipo complejo, mientras que en un pequeño número (9%) se apreció algún subclón derivado del clon principal. En líneas generales todos estos hallazgos guardan una notable similitud con los datos de la literatura (Delaunay *et al.*, 2003; Grimwade *et al.*, 2010).

En el grupo de riesgo citogenético intermedio 400 pacientes (72%) tuvieron un cariotipo normal mientras que 152 (28%) presentaron alguna anomalía citogenética (**Figura 12**). Dentro de estas últimas destacó por su frecuencia la trisomía del cromosoma 8 (n=51; 34%). Del total de 79 pacientes con trisomía 8 de la serie global tan sólo 4 (5%) pertenecían al grupo de buen pronóstico y 24 (30%) al grupo de riesgo adverso, mientras que los citados 51 (65%) se encuadraban dentro del grupo de riesgo intermedio. En 38 de estos últimos (75%) la trisomía 8 se presentaba como alteración única. En cinco casos (10%) pudo apreciarse la presencia de subclones derivados del clon principal.

Respecto al resto de alteraciones del grupo intermedio, pudo observarse un predominio de las alteraciones numéricas de los cromosomas, siendo las trisomías de los cromosomas 11, 21 y 4 y las pérdidas de los cromosomas Y o 21 las más frecuentes. Dentro de las alteraciones estructurales destacaron las translocaciones de 11q23 (4%) o la translocación t(6;9) (3%). Ambas alteraciones se dieron con mayor frecuencia como alteraciones aisladas, sin acompañarse de otras anomalías cromosómicas. El resto lo constituyó una miríada de translocaciones sin un patrón de

recurrencia evidente y acompañadas en ocasiones de pequeñas deleciones o ganancias de material. En algunos casos se observó la presencia de cromosomas marcadores (5%) o subclones derivados (6%).

Por su parte, dentro del grupo de riesgo citogenético adverso destacaron por su frecuencia las alteraciones de los cromosomas 5 y 7 (**Figura 13**). Los casos con deleciones del brazo largo del cromosoma 5 y monosomía 5 (n=40) tuvieron como característica fundamental la asociación con cariotipos complejos y monosómicos (75%). Por el contrario, en el caso de los pacientes con deleciones del brazo largo del cromosoma 7 y monosomía 7 (n=40), únicamente el 25% se asoció con cariotipos complejos. Respecto a las translocaciones destacaron las alteraciones de 11q23 consideradas de riesgo adverso (n=12), las inversiones o translocaciones del brazo largo del cromosoma 3 (n=11) y los casos de t(9;22) (n=6). En el primero de los casos, a diferencia de las alteraciones consideradas de riesgo intermedio, el 62% de los pacientes (7/12) presentó alteraciones cromosómicas adicionales. Aunque este hallazgo podría justificar, al menos en parte, su pronóstico desfavorable, esta asociación no se ha confirmado en otras series (Grimwade *et al.*, 2010). La t(9;22) se presentó como anomalía única en todos los casos. Finalmente, los pacientes con un cariotipo complejo presentaron numerosas pérdidas y ganancias cromosómicas, con predominio de las primeras, siendo frecuente la presencia de cromosomas marcadores y subclones complejos a menudo definidos mediante cariotipos compuestos. Esto último guarda probablemente más relación con la dificultad técnica de establecer una jerarquía precisa de los subclones que con la complejidad intrínseca de los mismos.

### 6.8. Co-ocurrencia de las principales alteraciones citogenéticas

El análisis de co-ocurrencias de las distintas alteraciones citogenéticas confirmó que los reordenamientos específicos de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008, tanto de pronóstico favorable como desfavorable, [t(8;21), inv(16), t(6;9), inv(3) o t(9;22)] no mostraron ninguna asociación significativa con otras alteraciones cromosómicas, sustentando el carácter primario de estas alteraciones en el proceso leucemogénico (**Tabla 16**). La única excepción la constituyeron los reordenamientos de 11q23 que se asociaron con cierta frecuencia (9/25 casos) con cariotipos complejos (P<0,05), fundamentalmente en aquellos reordenamientos considerados de mal pronóstico. Sin embargo, como ha quedado dicho con anterioridad, esta asociación no se ha observado en otras series más amplias (Grimwade *et al.*, 2010).

Respecto a las alteraciones numéricas, la trisomía 8 se asoció de forma significativa con la trisomía 21 y cariotipos complejos, pero no con los cariotipos monosómicos. Por su parte, las alteraciones de los cromosomas 5, 7 y 17 se asociaron estadísticamente entre sí y con la presencia de cariotipos complejos y monosómicos. Finalmente, como cabía esperar, la mayoría de los casos con cariotipo monosómico (85%) cumplían también los criterios de cariotipo complejo, y a su vez, el 65% los pacientes con cariotipo complejo cumplían los criterios del cariotipo monosómico, confirmándose la estrecha relación entre ambas entidades (Breems *et al.*, 2008; Medeiros *et al.*, 2010; Perrot *et al.*, 2011).

### 6.9. Impacto de las alteraciones citogenéticas en el resultado de la terapia de inducción

El 84% de los pacientes (671/800) recibieron terapia intensiva de inducción a la remisión. De ellos el 59% obtuvieron RC, 21% mostraron resistencia primaria a la terapia de inducción y 20% fallecieron durante el periodo de aplasia postquimioterapia. Las variables clínico-biológicas que se asociaron de forma significativa en el análisis univariante con una menor probabilidad de RC fueron: edad mayor de 59 años, algunos subtipos de la clasificación OMS 2008, el antecedente de otra neoplasia hematológica, una cifra de leucocitos  $\geq 30 \times 10^9/L$ , un índice ECOG elevado o la presencia de alteraciones de pronóstico adverso en el cariotipo (**Tabla 16**). Sin embargo, en algunas de estas variables, como en el caso de la edad, el subtipo LMA mielomonocítica de la clasificación OMS 2008, una cifra elevada de leucocitos o un índice ECOG  $\geq 2$ , esta disminución en la probabilidad de RC guardó relación con una mayor tasa de mortalidad durante la terapia de inducción. Por el contrario, en las variables relacionadas con el cariotipo, como algunos subtipos OMS [LMA con inv(3), LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia o LMA con t(9;22)] o el grupo de riesgo citogenético adverso, la disminución en la probabilidad de obtener RC se relacionó en mayor medida con una tasa más alta de resistencia primaria a la terapia de inducción.

Con el fin de determinar qué alteraciones cromosómicas se relacionaban de forma significativa con la probabilidad de obtener RC tras la terapia de inducción, se llevó a cabo un análisis pormenorizado atendiendo al cromosoma ganado o perdido, brazo cromosómico afecto o tipo de alteración (ganancia, deleción o translocación, considerando como grupo de referencia los casos con cariotipo normal (**Tabla 17**).

Las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una menor tasa de RC en el análisis univariante fueron las siguientes: abn(1p), trisomía 2, abn(2p), gain(2p), abn(2q), gain(2q), monosomía 3, abn(3p), del(3p), abn(3q), del(3q), t(3q), abn(4p), abn(4q), del(4q), monosomía 5, abn(5p), del(5p), abn(5q), del(5q), monosomía 7, abn(7p), del(7p), abn(7q), del(7q), trisomía 9, abn(9p), gain(9p), abn(10q), abn(11p), del(11q), abn(12p), abn(12q), monosomía 13, abn(13p), abn(13q), monosomía 17, abn(17p), del(17p), abn(17q), del(17q), abn(20p), del(20p), abn(20q), del(20q), trisomía 21, abn(21p), gain(21p), gain(21q), abn(22q), t(22q), así como la presencia de cromosomas marcadores. Por el contrario, las únicas alteraciones que se asociaron de forma significativa con una mayor tasa de RC fueron aquellas relacionadas con el cromosoma 16: abn(16p), t(16p), abn(16q) y t(16q), reflejando fundamentalmente los casos con inv(16) (**Tablas 18 y 19**).

Cuando se tuvieron en cuenta únicamente aquellas anomalías más frecuentes o con un carácter más específico, las alteraciones que de forma significativa se asociaron con una menor tasa de RC en el análisis univariante fueron: inv(3)(q21q26.2), -5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p), +21, cariotipo complejo y cariotipo monosómico. En el caso de la t(9;22)(q34;q21) el valor de P rozó la significación estadística (P=0,054), aunque el número de casos analizados fue pequeño. En todos los casos (excepto en el de la trisomía del cromosoma 21) el menor porcentaje de RC se debió a una mayor tasa de resistencia primaria al tratamiento de inducción. Por el contrario, la única alteración específica que se asoció de forma significativa con una mayor tasa de RC con respecto a los pacientes con cariotipo normal fue la inv(16)(p13.1q22) (**Tablas 20 y 21**).

Cuando todas estas variables fueron introducidas en un modelo de regresión logística multivariante, el análisis demostró que las únicas alteraciones cromosómicas con un valor pronóstico independiente para la obtención de RC fueron la inv(16) (HR: 0.08; P=0,001) y el cariotipo monosómico (HR: 1.7; P=0,02) (**Tabla 21**). En el caso de la inv(16) con un pronóstico favorable y una tasa de resistencias primarias virtualmente inexistente y en el caso del cariotipo monosómico con un porcentaje de resistencias primarias del 41%.

En nuestra serie la t(8;21), tal y como se verá también más adelante para los datos de supervivencia, no mostró un comportamiento distinto al cariotipo normal en la probabilidad de obtener RC. Existen diversos factores que podrían haber influido en este resultado, entre los cuales no es el menor el relativamente pequeño número de pacientes analizados (n=30). Además, la t(8;21) es una translocación fácilmente

identificable en el cariotipo, lo que motivó su temprana descripción (Rowley *et al.*, 1973). Por el contrario, la inv(16) es una alteración más difícil de observar que fue descrita posteriormente (Le Beau *et al.*, 1983) y que, en la práctica clínica no se empezó a identificar de forma sistemática (con el auxilio ocasional de técnicas de FISH o RT-PCR) hasta bien entrada la década de los '90. No en vano, el primer caso de nuestra serie con t(8;21) data de octubre de 1983, mientras que el primer caso con inv(16) se documentó en diciembre de 1992. Todo ello podría haber ocasionado una sobrerrepresentación de casos con t(8;21) en periodos tempranos de nuestra serie donde, como se comentó previamente, los datos de supervivencia fueron netamente inferiores a los de periodos más recientes. Por otra parte, y al igual que se ha demostrado para la LPA (Hernández *et al.*, 2001; Cervera *et al.*, 2010, Grimwade *et al.*, 2010) la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales a los reordenamientos específicos no tuvo impacto alguno en la supervivencia.

Ninguna de las alteraciones individuales o aquellas clasificadas dentro del grupo de riesgo citogenético intermedio se relacionó de forma independiente con la probabilidad de entrar en RC. En el caso de la trisomía 21, además del limitado número de casos, muy probablemente se explique por la estrecha asociación con el cariotipo complejo de esta alteración ( $P < 0,01$ ) (**Tabla 15**). Tampoco las alteraciones de 11q23 se asociaron con una menor probabilidad de RC.

Los reordenamientos específicos considerados de mal pronóstico [t(6;9), inv(3), t(9;22) o t(v;11)] si bien mostraron, en líneas generales, una mayor tasa de resistencias primarias en el análisis univariante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística independiente en el análisis multivariante, influenciado posiblemente por el limitado número de pacientes analizados. Cabe destacar que ninguno de los estudios previos analizados (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010; Mrózek *et al.*, 2012; Rölling *et al.*, 2011 y Slovak *et al.*, 2000) han llevado a cabo este tipo de análisis individualizado y, por tanto, el peso pronóstico relativo de estas alteraciones en el resultado de la terapia de inducción es desconocido.

Finalmente, el resto de alteraciones de mal pronóstico [-5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p), cariotipo complejo] quedaron todas supeditadas al peso pronóstico del cariotipo monosómico que emergió como la única variable con significado independiente en el análisis multivariante, con una tasa de RC del 37% y de resistencias primarias del 41% (**Tabla 21**). Como se ha demostrado previamente (**Tabla 15**), la estrecha relación entre todas estas entidades y la elevada tasa de co-

ocurrencia de todas ellas ( $p < 0,001$ ) justifique este hallazgo. Por otra parte, estos resultados son plenamente congruentes con los del Grupo germano-austríaco de LMA (Kayser *et al.*, 2012), el único trabajo que ha abordado de forma comparable este extremo.

### 6.10. Impacto de las alteraciones citogenéticas en la supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 62 meses, las medianas de SG, SLE y CIR de la serie fueron de 8,8 (IC 95%: 7,1-10,5), 11,2 (IC 95%: 9,3-13) y 49 meses (IC 95%: 45-55), respectivamente. Sin embargo, al tratarse de una serie histórica, todas las variables de supervivencia se vieron condicionadas en gran medida por el periodo de estudio en que se diagnosticó cada paciente. Así, la probabilidad de SG, SLE y CIR a los 10 años fue de 5%, 9% y 81%, respectivamente, para la década de los '80; 19%, 24% y 69% para la década de los '90 y 23%, 30% y 53% para el presente siglo ( $P < 0,001$  en todos los casos). Si bien los datos de SG y SLE apuntan a una progresiva mejora de las terapias de soporte, la menor incidencia acumulada de recaída en las décadas sucesivas, apunta también a una mejoría en la eficacia antileucémica de las terapias administradas. Puesto que éstas no han variado sustancialmente y siguen basándose en la administración de una antraciclina combinada con arabinósido de citosina, cabe suponer que la mejoría se haya podido producir por una combinación de factores diversos: mejoría de los esquemas de administración (de la Rubia *et al.*, 2002), mayor cumplimentación relacionada con la mejora en el soporte (López *et al.*, 2001), mayor disponibilidad de fuentes alternativas para trasplante alogénico, mayor experiencia en la selección de los pacientes candidatos a alguna modalidad de trasplante (Sanz *et al.*, 2001), etc. Con el fin de minimizar en nuestra serie esta notable influencia del paso del tiempo en los datos de supervivencia, todos los análisis multivariante de supervivencia se ajustaron al periodo de estudio como covariable.

Las variables clínico-biológicas que mostraron de forma significativa una influencia pronóstica para la SG fueron: la edad, clasificación FAB, clasificación OMS, etiología leucémica, cifra de leucocitos, cifra de plaquetas, índice ECOG, grupo de riesgo citogenético y la presencia de mutaciones *FLT3*-ITD en pacientes con cariotipo normal (**Tabla 22**). Para la SLE fueron: la edad, clasificación OMS, cifra de plaquetas, índice ECOG y grupo de riesgo citogenético (**Tabla 29**). Finalmente para la CIR la única variable que mostró de forma significativa una influencia pronóstica fue la edad, mostrando el índice ECOG y el cariotipo una cierta tendencia ( $P = 0,09$ ) (**Tabla 36**).

Con el fin de determinar qué alteraciones cromosómicas se relacionaban de forma significativa con la supervivencia y probabilidad de recaída, se llevó a cabo un análisis pormenorizado atendiendo al cromosoma ganado o perdido, brazo cromosómico afecto o tipo de alteración (ganancia, delección o translocación, considerando como grupo de referencia los casos con cariotipo normal (**Tabla 23**).

Las alteraciones citogenéticas que se asociaron de forma significativa con una peor SG en el análisis univariante fueron: abn(1p), abn(1q), abn(2q), monosomía 3, abn(3p), del(3p), abn(3q), del(3q), trisomía 4, abn(4p), gain(4p), abn(4q), gain(4q), del(4q), abn(5q), del(5q), abn(6q), monosomía 7, abn(7p), del(7p), t(7p), abn(7q), del(7q), t(7q), abn(8q), abn(10p), del(11p), abn(11q), t(11q), monosomía 12, abn(12p), del(12p), abn(12q), del(12q), monosomía 13, abn(13p), del(13p), abn(14q), monosomía 15, abn(15p), del(15p), del(15q), abn(16p), t(16p), abn(16q), t(16q), monosomía 17, abn(17p), del(17p), abn(17q), del(17q), monosomía 20, abn(20p), del(20p), abn(20q), del(20q), trisomía 21, abn(21p), gain(21p), gain(21q), monosomía 22, del(22q), así como la presencia de cromosomas marcadores. Además, el grado de complejidad y la presencia de subclones (tanto relacionados como no relacionados) también se asociaron con una peor SG (**Tabla 23**). Por el contrario, las únicas alteraciones que se asociaron de forma significativa con una mejor SG en el análisis univariante fueron aquellas relacionadas con el cromosoma 16: abn(16p), t(16p), abn(16q) y t(16q), reflejando fundamentalmente los casos con inv(16) (**Tabla 23**).

Por su parte, las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una peor SLE en el análisis univariante fueron: abn(1q), abn(5q), del(5q), abn(6p), t(6p), monosomía 7, abn(7p), del(7p), t(11q), abn(12p), abn(12q), abn(14q), abn(15q), abn(20q), así como la presencia de cromosomas marcadores. Además, el grado de complejidad también se asoció con una peor SLE (**Tabla 30**). Al igual que en la SG, las únicas alteraciones que se asociaron de forma significativa con una mejor SLE en el análisis univariante fueron aquellas relacionadas con el cromosoma 16: t(16p), abn(16q) y t(16q), reflejando fundamentalmente los casos con inv(16) (**Tabla 30**).

Por último, las alteraciones que se asociaron de forma significativa con una peor CIR fueron: abn(3q), t(3q), abn(12q) y abn(20q) (**Tabla 37**). Ninguna de ellas se asoció de forma significativa con una mejor CIR en el análisis univariante.

Cuando se tuvieron en cuenta únicamente aquellas anomalías más frecuentes o con un carácter más específico, las alteraciones que de forma significativa se asociaron con una menor probabilidad de SG fueron: t(v;11)(v;q23), -5/del(5q), -7/del(7q), -17/abn(17p), +21, cariotipo complejo y cariotipo monosómico. Aunque

algunas de las alteraciones, como la inv(3), presentaron una peor supervivencia global, el bajo número de pacientes no permitió observar diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 24**). Una vez más, la única alteración específica que se asoció de forma significativa con una mejor SG con respecto a los pacientes con cariotipo normal fue la inv(16)(p13.1q22) (**Tabla 24**).

Por su parte, las alteraciones citogenéticas específicas que se asociaron de forma significativa con una peor SLE en el análisis univariante fueron: la t(9;11)(p22;q23), -5/del(5q), cariotipo complejo y cariotipo monosómico (**Tabla 31**). La única alteración específica que se asoció de forma significativa con una mejor SLE con respecto a los pacientes con cariotipo normal fue la inv(16)(p13.1q22) (**Tabla 31**).

Por último, ninguna de las alteraciones citogenéticas específicas tuvo una influencia pronóstica significativa para la CIR en el análisis univariante (**Tabla 38**).

Cuando todas estas variables fueron introducidas en un modelo de regresión múltiple de Cox (Fine and Gray en el caso de la CIR), el análisis demostró que las únicas variables clínico-biológicas con un valor pronóstico independiente para la SG fueron la edad (HR: 1,03 por año;  $P < 0,001$ ), el índice ECOG (HR: 1,23;  $P < 0,001$ ) y la cifra de leucocitos (HR: 1,003 por cada millar de incremento;  $P = 0,003$ ) (**Tabla 45**). Respecto a las variables relacionadas con el cariotipo, aquellas que mostraron una influencia pronóstica independiente fueron la inv(16) (HR: 0,32;  $P < 0,001$ ), el cariotipo monosómico (HR: 1,37;  $P < 0,001$ ) y la complejidad del cariotipo (HR: 1,15 para cada incremento en el número de anomalías;  $P = 0,002$ ) (**Tabla 45**).

En el análisis multivariante de factores pronósticos para la SLE, las únicas variables clínico-biológicas que mostraron un valor pronóstico independiente fueron la edad (HR: 1,03 por año;  $P < 0,001$ ) y el cariotipo monosómico (HR: 2,39;  $P < 0,001$ ) (**Tabla 45**).

Finalmente en el análisis multivariante de factores pronósticos para la CIR las únicas variables clínico-biológicas que mostraron un valor pronóstico independiente fueron la edad (HR: 1,02 por año;  $P = 0,003$ ) y la presencia de alteraciones en el brazo largo del cromosoma 3 (HR: 2,99;  $P = 0,004$ ) (**Tabla 45**).

**Tabla 45.** Resumen de los análisis multivariante para SG, SLE y CIR

Alteración	HR	IC (95%)	P
<b>SG</b>			
Edad*	1,03	1,02-1,03	<0,001
ECOG	1,23	1,11-1,37	<0,001
Monosómico	1,37	0,95-1,97	<0,001
inv(16)	0,32	0,17-0,60	<0,001
Leucocitos**	1,003	1,001-1,004	0,003
Complejidad***	1,15	1,05-1,26	0,002
<b>SLE</b>			
Edad*	1,03	1,02-1,04	<0,001
Monosómico	2,39	1,60-3,57	<0,001
<b>CIR</b>			
Edad*	1,02	1,00-1,04	0,003
abn(3q)	2,99	1,41-6,37	0,004

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

\* Por año

\*\* Por unidad de incremento ( $\times 10^9/L$ )

\*\*\*1, 2, 3-4 o  $\geq 5$  alteraciones

En la **Tabla 45** se resume el resultado de los análisis multivariante para SG, SLE y CIR que muestran una notable coincidencia con otros de similares características llevados a cabo en ensayos clínicos más amplios (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 2010). Como puede apreciarse, la edad es el factor pronóstico común respecto a la probabilidad actuarial de supervivencia (probabilidad de 31% vs. 7% a los 5 años para pacientes <60 y  $\geq 60$  años, respectivamente), supervivencia libre de enfermedad (37% vs. 11%) y el riesgo competitivo de recaída (43% vs. 63%). En buena medida este resultado influye en las variables de supervivencia como consecuencia de una menor tasa de RC en los pacientes mayores (66% vs. 49% para pacientes <60 y  $\geq 60$  años, respectivamente;  $P < 0,001$ ) a expensas fundamentalmente de una mayor mortalidad durante la inducción (13% vs. 29%). A ello cabría añadirle una menor esperanza de vida fisiológica. Sin embargo, el mayor riesgo de recaída podría estar condicionado por otros factores: menor intensidad de las terapias administrada, menor cumplimentación de los esquemas terapéuticos e, incluso, un hipotético mayor riesgo de la enfermedad en los pacientes ancianos como consecuencia de sus características biológicas intrínsecas (mutaciones, expresión de genes de resistencia a drogas, etc.) (Grimwade *et al.*, 2001). Por su parte, el índice

ECOG elevado y la hiperleucocitosis también parecen influir en la SG por la menor tasa de RC observada en ambos casos a costa de una mayor mortalidad durante la inducción (**Tabla 16**).

Respecto a las alteraciones citogenéticas, tanto el grado de complejidad del cariotipo como el cariotipo monosómico retuvieron el valor pronóstico independiente para la SG y, éste último, también para la SLE. Como se ha comentado previamente, ambas variables se caracterizaron también por una baja tasa de RC a costa de una notable proporción de resistencias. Por ejemplo, en el caso del cariotipo monosómico, la tasa de RC fue del 37% y de resistencias primarias del 41%. Así, y a pesar de que únicamente el 37% de los pacientes con cariotipo monosómico alcanzo RC, esta variable conservó una influencia pronóstica negativa para la SLE. Sin embargo, este efecto se desvaneció cuando se consideró la muerte en remisión como un riesgo competitivo para la recaída. No existiendo una razón evidente que justifique una mayor mortalidad en remisión de los pacientes con cariotipo monosómico, esta aparente paradoja podría explicarse, probablemente, por el escaso número de pacientes con cariotipo monosómico que alcanzaron RC (n=28) y que pudieron por tanto ser considerados para los análisis de SLE y CIR. Aunque todos los trabajos previos (Breems *et al.*, 2008; Grimwade *et al.*, 2010; Kayser *et al.*, 2012; Medeiros *et al.*, 2010; Perrot *et al.*, 2011) coinciden en otorgar al cariotipo monosómico un valor pronóstico adverso independiente para la SG, ninguno de ellos aborda el riesgo de recaída con metodología multivariante ni tampoco considerando el riesgo competitivo con la muerte en remisión. Únicamente el Grupo germano-austríaco de LMA (Kayser *et al.*, 2012) realiza un análisis univariante de supervivencia libre de recaída verificando una mayor probabilidad de recaída en los pacientes con cariotipo monosómico. En definitiva, el peso pronóstico del cariotipo monosómico en el riesgo de recaída de los pacientes con LMA es una cuestión pendiente de resolver.

La única variable que se acompañó de un pronóstico favorable para la OS fue la presencia de una inv(16) (HR: 0,32; P<0,001), debido fundamentalmente a una virtual inexistencia de resistencias primarias a la terapia de inducción. A pesar de ello, los pacientes con esta anomalía tuvieron una no desdeñable probabilidad de CIR del 46% a los 5 años. Al igual que para la probabilidad de obtener RC, y como se ha comentado previamente en el epígrafe correspondiente, en nuestra serie la t(8;21) no mostró un comportamiento distinto al cariotipo normal para la SG. Una combinación de reducida casuística y el efecto distorsionador del paso del tiempo en una serie histórica podrían justificar este hallazgo.

Finalmente, las anomalías del brazo largo del cromosoma 3 emergieron como las únicas alteraciones cromosómicas que retuvieron un valor pronóstico independiente para la CIR en el análisis multivariante. Conviene resaltar, sin embargo, el escaso número de pacientes que teniendo este tipo de alteraciones habían conseguido entrar en RC y podían por tanto ser incluidos en el análisis (n=9). Además, sólo uno de ellos presentaba una inv(3)(q21q26), siendo el resto una amalgama de alteraciones distintas del brazo largo del cromosoma 3. Todo ello aconseja que estos resultados sean interpretados con cautela.

### 6.11. Cariotipo complejo vs. cariotipo monosómico

El cariotipo monosómico se define por la presencia de múltiples monosomías autosómicas o una monosomía autosómica más una o más alteraciones estructurales. (Breems *et al.*, 2008). El cariotipo monosómico se asocia con un pronóstico infausto, incluso peor que el grupo de pacientes de cariotipo complejo, habiéndose sugerido la subclasificación de los pacientes de riesgo citogenético adverso en dos subgrupos, en función de la presencia o no de un cariotipo monosómico (Medeiros *et al.*, 2010, Perrot *et al.*, 2011).

En nuestra serie se confirmó el valor pronóstico independiente del cariotipo monosómico para el resultado de la terapia de inducción, SG y SLE. Sin embargo, en consonancia con los resultados de Kayser *et al.* (2012), la complejidad del cariotipo también retuvo un significado pronóstico independiente para la SG, confirmando el carácter complementario de la información proporcionada por ambas variables (**Tabla 45**).

Por otra parte, los análisis de supervivencia de los pacientes con riesgo citogenético adverso, confirmaron en nuestra serie que los casos que, aun presentando alteraciones cromosómicas de alto riesgo, no cumplían los criterios de cariotipo complejo o monosómico, o de ambos a la vez (n=49; 35% de los pacientes de riesgo adverso), tenían una probabilidad de SG (**Tabla 26, Figuras 22 y 33**), SLE (**Tabla 33, Figura 36**) y CIR (**Tabla 40, Figura 46**) estadísticamente mejores.

Por el contrario, a diferencia de las principales series publicadas (Breems *et al.*, 2008; Grimwade *et al.*, 2010; Kayser *et al.*, 2012; Medeiros *et al.*, 2010; Perrot *et al.*, 2011) en nuestra serie no se verificó unos mejores parámetros de supervivencia en aquellos pacientes que teniendo un cariotipo complejo no cumplían los criterios para ser considerado monosómico (n=22; 16% de los pacientes de riesgo adverso),

presentando ambos tipos de pacientes un comportamiento clínico muy adverso. Estas diferencias, de existir, fueron irrelevantes desde el punto de vista clínico en nuestra casuística.

Finalmente, únicamente seis (1,2%) de los pacientes encuadrados dentro del grupo de riesgo citogenético intermedio cumplieron los criterios de cariotipo monosómico, presentado un comportamiento clínico muy malo (probabilidad actuarial de SG a los 5 años: 0%). Aunque tomados con la debida prudencia por el bajo número de casos, estos resultados confirman los publicados por Grimwade *et al.* (2010).

En resumen, nuestros datos sugieren que el cariotipo monosómico podría ser incorporado como un elemento más para definir con más precisión el grupo de riesgo citogenético adverso. De este modo, podrían distinguirse dos subgrupos con una probabilidad de obtención de RC y supervivencia estadísticamente diferente: aquellos con un cariotipo complejo o monosómico (incluyendo el pequeño número de pacientes clasificados previamente como de riesgo intermedio), y que representan aproximadamente el 65% de los casos de riesgo adverso, frente al resto.

### 6.12. Sistemas de estratificación del riesgo basados en los hallazgos citogenéticos

Tres importantes sistemas pronóstico han sido propuestos por otros tantos grupos cooperativos [Southwest Oncology Group (SWOG), Medical Research Council (MRC) y Cancer and Leukemia Group B (CALGB)], basándose en la supervivencia de pacientes incluidos en grandes ensayos clínicos prospectivos (Byrd *et al.*, 2002; Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010, Slovak *et al.*, 2000). Dado que estos estudios incluían poblaciones diferentes y con distintas aproximaciones terapéuticas, no es sorprendente que mostraran diferencias en la estratificación pronóstica de algunas de las anomalías analizadas. No obstante, de un modo general, todos coinciden en identificar tres grupos pronóstico: favorable, intermedio y desfavorable.

En la **Tabla 46** se muestra un estudio comparativo entre la principales series publicadas que analizan el impacto de la estratificación del riesgo citogenético y la presente serie, en términos de resultado de la terapia de inducción, SG y riesgo de recaída. En general, los valores de nuestra serie se movieron en torno a los valores medios de las otras series, a pesar de tratarse de una serie no seleccionada con un rango más amplio de edades y un período de estudio más extenso.

**Tabla 46.** Comparación entre las series publicadas y la presente serie

Grupo riesgo	Nº casos	RC (%)	MI (%)	R (%)	RR 5a (%)	SG 5a (%)	Serie
<b>Favorable</b>	179*	91	8	1	35	65	MRC 1998
	78	72	21	8	56	34	MRC 2001
	117	84	--	--	57 (SLE)	55	SWOG/ECOG
	105	88	--	--	--	--	G. Italiano
	177	88	--	--	51 (CIR)	55	CALGB
	705*	--	--	--	--	70**	MRC 2010
	60	79	3	18	48 (CIR)	40	LA FE
<b>Intermedio</b>	1.072	86	6	8	51	41	MRC 1998
	842	59	18	23	81	13	MRC 2001
	270	76	--	--	48 (SLE)	38	SWOG/ECOG
	575	65	--	--	--	--	G. Italiano
	800	67	--	--	67 (CIR)	24	CALGB
	3.428	--	--	--	--	40**	MRC 2010
	470	62	18	20	49 (CIR)	22	LA FE
<b>Desfavorable</b>	163	63	14	23	76	14	MRC 1998
	145	26	19	56	91	2	MRC 2001
	173	55	--	--	23 (SLE)	11	SWOG/ECOG
	168	36	--	--	--	--	G. Italiano
	147	32	--	--	92 (CIR)	5	CALGB
	955	--	--	--	--	9**	MRC 2010
	141	39	40	21	61 (CIR)	9	LA FE

MRC: *Medical Research Council* (Grimwade *et al.*, 1998; Grimwade *et al.*, 2001; Grimwade *et al.*, 2010); SWOG/ECOG: *Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (Slovak *et al.*, 2000); CALGB: *Cancer and Leukemia Group B* (Byrd *et al.*, 2002); Grupo Italiano (Visani *et al.*, 2001).

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción; R: resistencia; RR: riesgo de recaída; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; CIR: *cumulative incidence of relapse*.

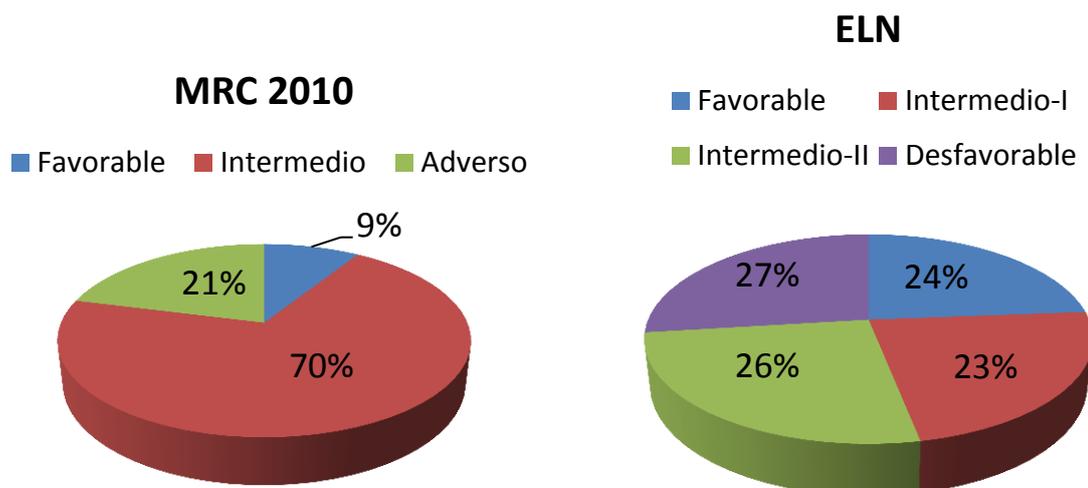
\* Excluyendo pacientes con LPA.

\*\* Valores aproximados

Por otra parte, la European LeukemiaNet (ELN) propuso recientemente (Döhner *et al.*, 2010) una clasificación que integraba las alteraciones citogenéticas y moleculares más relevantes. Si bien esta clasificación estaba concebida inicialmente como un método para estandarizar la comunicación de resultados en LMA en función de los grupos propuestos y no como un sistema de estimación del pronóstico, dos amplias series independientes de pacientes (Mrózek *et al.*, 2012; Röhlig *et al.*, 2011) han validado recientemente su utilidad para este propósito.

En nuestra serie, todos los pacientes pudieron ser clasificados de acuerdo a los sistemas de estratificación del MRC y SWOG/ECOG. Sin embargo, este último sistema cuenta con un grupo misceláneo de riesgo “desconocido” que constituyó el 11% de los pacientes. Este grupo, *de facto* se situó en un lugar medio en el riesgo entre los grupos intermedio y desfavorable de dicho sistema. Por su parte, sólo el 91% de los pacientes pudieron ser clasificados de acuerdo al sistema del CALGB, debido a que hay alteraciones que no están contempladas en ningún subgrupo en dicho sistema y, a diferencia del resto de sistemas, las alteraciones sin un pronóstico definido no se asignan automáticamente al grupo intermedio. Respecto a la clasificación de la ELN sólo el 61% de los pacientes pudieron ser clasificados en nuestra serie, aunque en este caso no se debió a una limitación del sistema de clasificación sino a que no se disponía del estado mutacional de *FLT3* o *NPM1* en algunos casos de cariotipo normal por tratarse de casos antiguos.

Respecto a la distribución de los pacientes en los distintos subgrupos, cabe destacar que tanto el sistema del MRC 2010 como el del CALGB, además de limitar la clasificación a sólo tres grupos, contaron con un grupo intermedio muy hipertrofiado que agrupaba al 70% de los pacientes, limitando por tanto su utilidad práctica en la estratificación del riesgo, ya que el grueso de los casos fueron asignados a dicho grupo. Por el contrario, el sistema de la ELN permitió estratificar a los pacientes en cuatro grupos bien equilibrados que agrupaban cada uno aproximadamente al 25% de los casos (**Figura 53**). Este sistema permitió además identificar a la mayor proporción de pacientes de riesgo favorable y desfavorable en comparación con el resto de sistemas y subdividir el grupo de riesgo intermedio en dos grupos bien definidos.



**Figura 53.** Comparación de los grupos de riesgo en los sistemas MRC 2010 (Grimwade *et al.*, 2010) y ELN (Döhner *et al.*, 2010).

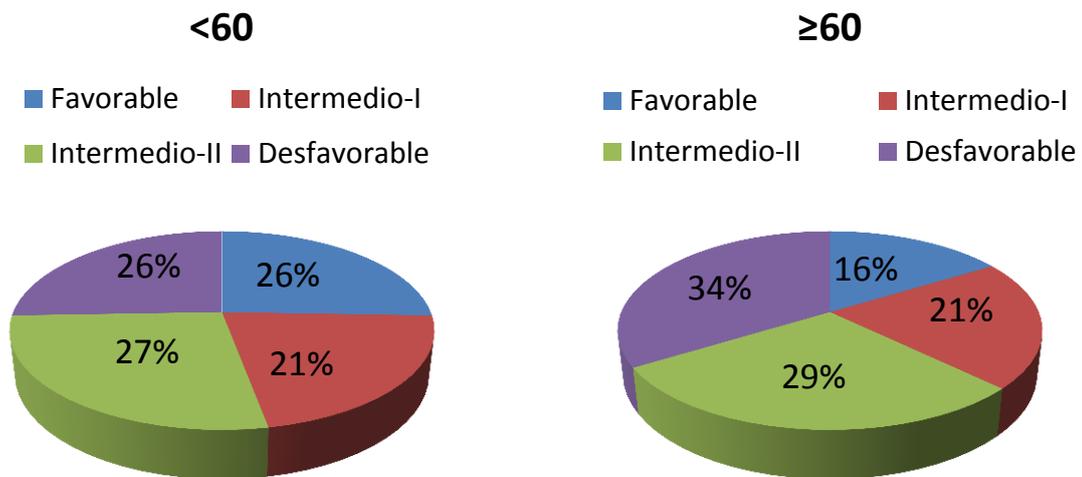
Respecto al análisis de supervivencia, todos los sistemas analizados demostraron de forma estadísticamente significativa su utilidad en la estimación del riesgo de la serie en el análisis univariante para SG (**Tabla 28; Figuras 24, 25, 26 y 27**) y SLE (**Tabla 35; Figuras 37, 38, 39 y 40**). Además, el sistema de la ELN también mostró diferencias significativas en el análisis de la CIR (**Tabla 42; Figura 50**). La introducción de todos los sistemas en un modelo de regresión permitió confirmar al propuesto por la ELN como el sistema que mejor permitía estratificar el riesgo de SG (HR: 1,45; CI 95%: 1,31-1,59) y SLE (HR: 1,46; CI 95%: 1,11-1,92) en nuestra serie. Ninguno de ellos retuvo una significación pronóstica independiente para la CIR.

En la **Tabla 47** se muestra un análisis comparativo entre las dos series que han analizado la clasificación de la ELN (Mrózek *et al.*, 2012; Röllig *et al.*, 2011) y la presente serie. Ambos estudios coincidieron en confirmar el valor pronóstico de la citada clasificación, si bien los pacientes del grupo intermedio-II presentaban, en líneas generales, un mejor pronóstico que los pacientes del grupo intermedio-I. En nuestra serie, sin embargo, no se produce este intercambio de posiciones entre ambos subgrupos y la gradación del riesgo pronóstico es progresiva para los cuatro subgrupos (**Figura 27**).

**Tabla 47.** Comparación entre las series que analizan la clasificación de la ELN y la presente serie en función de la edad.

ELN	Total (%)	<60a		≥60a	
		RC (%)	SG 5a	RC (%)	SG 5a
<b>German AML96</b>	1.557				
Favorable	419 (27)	88	51	72	23
Intermedio-I	485 (31)	76	24	53	10
Intermedio-II	298 (19)	77	35	47	5
Desfavorable	355 (23)	58	9	30	2
<b>CALGB</b>	1.550				
Favorable	484 (31)	96	60	83	25
Intermedio-I	280 (18)	76	24	61	6
Intermedio-II	378 (25)	79	40	63	7
Desfavorable	408 (26)	50	9	39	1
<b>LA FE</b>	471				
Favorable	112 (24)	86	41	63	27
Intermedio-I	109 (23)	74	28	48	7
Intermedio-II	123 (26)	63	17	39	2
Desfavorable	127 (27)	40	6	39	0

Por último, diversos estudios han confirmado el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas en los pacientes de edad avanzada (Büchner *et al.*, 2009; Farag *et al.*, 2006; Fröhling *et al.*, 2006; Grimwade *et al.*, 2001; Wheatley *et al.*, 2009). En la **Figura 54** se muestra la distribución de los distintos grupos de riesgo de la clasificación de la ELN en función de si los pacientes son mayores o menores de 59 años. Puede apreciarse como en los pacientes mayores la proporción de pacientes dentro del grupo favorable disminuye en tanto que aumenta la de pacientes del grupo desfavorable.



**Figura 54.** Comparación de los grupos de riesgo de la clasificación de la ELN en función de la edad.

La clasificación de la ELN se mostró también eficaz en la estimación del riesgo de los pacientes mayores, si bien adoleció de ciertas limitaciones. Así, tanto en las dos series de validación ya mencionadas (Mrózek *et al.*, 2012; Röllig *et al.*, 2011) como en la presente serie, las diferencias entre los pacientes de los grupos intermedio-I y II se desdibujaron en los pacientes mayores (**Figuras 51 y 52**).

A pesar de ésta, y de otras limitaciones que se han comentado a lo largo del presente proyecto de tesis doctoral, los sistemas de clasificación citogenética constituyen una herramienta extraordinariamente útil para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con LMA. La combinación de los datos citogenéticos con los nuevos hallazgos moleculares en la LMA, cuya primera aproximación ha sido la propuesta de la ELN, permitirá en un futuro próximo la definición de grupos de riesgo con mayor precisión.



## **7.CONCLUSIONES**



## 1. Sobre la incidencia y características de las alteraciones citogenéticas

- a. Entre las anomalías encontradas en el 50% de los pacientes estudiados, la trisomía 8 fue la anomalía más frecuente, tanto si se presentaba acompañada de otras alteraciones (19,5% de los pacientes con anomalías cromosómicas) como de forma aislada (9,5%). De conjunto, se observó un predominio de las pérdidas de material genético con respecto a las ganancias.
- b. La mayoría de las alteraciones numéricas se dieron en el contexto de cariotipos complejos (68%) y sólo algo menos de una quinta parte (18%) fueron alteraciones aisladas.
- c. Algunas regiones cromosómicas se vieron muy raramente implicadas (3p, 5p, 9p, 10q, 18q, 19p, Xp y cromosoma Y) o nunca se vieron afectadas (2q, 9p, 10q, 12p, 18q, 20p y Xp), lo que sugiere que genes relevantes para la leucemogénesis están ausentes en estas regiones.

## 2. Sobre los grupos citogenéticos de riesgo

- a. La gran mayoría de los pacientes fueron encuadrables en el grupo de riesgo citogenético intermedio (69%), siendo la gran mayoría de éstos debido a cariotipos normales (72%), mientras que el grupo de riesgo favorable fue minoritario (8%).
- b. La  $t(8;21)$  y la  $inv(16)$  se observaron mayoritariamente como alteraciones aisladas (55% y 69%, respectivamente). Las alteraciones más frecuentemente asociadas fueron la pérdida del cromosoma Y en la  $t(8;21)$  y las trisomías 8, 22 y 21 en la  $inv(16)$ .
- c. Las alteraciones citogenéticas que, junto a los cariotipos normales, se integran en el grupo intermedio son una miscelánea de anomalías numéricas y estructurales, generalmente aisladas. Entre las numéricas destacan las trisomías 8, 11, 21 y 4, así como las pérdidas de los cromosomas Y o 21, mientras que entre las estructurales destacan las translocaciones de 11q23 (4%) o la  $t(6;9)$  (3%).
- d. La monosomía total o parcial de los cromosomas 5 y 7 fueron las alteraciones más comunes en el grupo de riesgo citogenético adverso, y

ambas se asociaron a cariotipos complejos con una frecuencia distinta (75% y 25%, respectivamente).

### 3. Sobre la co-ocurrencia de las alteraciones citogenéticas

- a. Ninguno de los reordenamientos específicos, tanto favorables como desfavorables [t(8;21), inv(16), t(6;9), inv(3) o t(9;22)], mostraron asociación significativa con otras alteraciones cromosómicas, sustentando el carácter primario de estas anomalías en la leucemogénesis.
- b. Respecto a las alteraciones numéricas, la trisomía 8 se asoció significativamente con la trisomía 21 y cariotipos complejos, pero no con los cariotipos monosómicos. Asimismo, las alteraciones de los cromosomas 5, 7 y 17 se asociaron estadísticamente entre sí y con la presencia de cariotipos complejos y monosómicos.
- c. La mayoría de los casos con cariotipo monosómico (85%) cumplían criterios de cariotipo complejo, y, a su vez, el 65% los pacientes con cariotipo complejo cumplían criterios de cariotipo monosómico.

### 4. Sobre la relación entre las alteraciones citogenéticas y las características clínico-biológicas

- a. Los cariotipos complejos o monosómicos fueron significativamente más frecuentes en:
  - pacientes mayores de 60 años (24%), especialmente en los mayores de 70 años (44%).
  - leucemias secundarias (22%).
  - leucemias relacionadas con el tratamiento (29%).
  - subtipos M6 y M7 de la clasificación FAB (43%).

### 5. Sobre el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas

- a. Se confirma el valor pronóstico independiente de las alteraciones cromosómicas en los pacientes con LMA, tanto en la respuesta a la inducción como en la recaída.
- b. En el grupo citogenético adverso, no pudimos demostrar diferencia en el pronóstico de los pacientes con cariotipo monosómico comparado con los complejos.
- c. En el grupo citogenético intermedio, los pacientes con cariotipo monosómico presentaron un comportamiento clínico significativamente desfavorable.
- d. En el grupo citogenético favorable, la presencia de anomalías citogenéticas adicionales no supuso un peor pronóstico.

#### **6. Sobre el significado pronóstico y la aplicabilidad clínica de los sistemas de estratificación del riesgo citogenético**

- a. Todos los sistemas de estratificación del riesgo analizados (MRC, SWOG/ECOG, CALGB y ELN) demostraron ser útiles.
- b. El sistema de estratificación del riesgo propuesto por la European LeukemiaNet, combinando la citogenética con el estado mutacional de *FLT3*, *NPM1* Y *CEBPA*, es el que permite una mejor y más útil agrupamiento según el riesgo de recaída en nuestra serie, especialmente en los pacientes jóvenes.



## **8.BIBLIOGRAFÍA**



**A**

Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, *et al.* Acquired mutations in the genes encoding *IDH1* and *IDH2* both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood* 2010;116(12):2122-6.

Alvarez S, Suela J, Valencia A, *et al.* DNA methylation profiles and their relationship with cytogenetic status in adult acute myeloid leukemia. *PLoS One* 2010;5(8). pii:e12197.

Andersen MK, Johansson B, Larsen SO, Pedersen-Bjergaard J. Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica* 1998;83(6):483-8.

Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Increased frequency of dicentric chromosomes in therapy-related MDS and AML compared to de novo disease is significantly related to previous treatment with alkylating agents and suggests a specific susceptibility to chromosome breakage at the centromere. *Leukemia*. 2000;14(1):105-11.

Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, *et al.* Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In: WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (ed. Swerdlow S, Campos E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J.) World Health Organization. 2008. IARC press, Lyon, France.

Aricò M, Caselli D, D'Argenio P, *et al.* Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. *Cancer* 1991;68(11):2473-7.

**B**

Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, Meijer J, *et al.* Biallelic mutations in the *CEBPA* gene and low *CEBPA* expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML. *Hematol J*. 2003;4(1):31-40.

- Barragan E, Cervera J, Bolufer P, *et al.* Prognostic implications of Wilms' tumor gene (WT1) expression in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(8):926-33.
- Barragan E, Collado M, Cervera J, *et al.* The GST deletions and NQO1\*2 polymorphism confers interindividual variability of response to treatment in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2006;31(7):947-53.
- Barragán E, Chillón MC, Castelló-Cros R, *et al.* CIP2A high expression is a poor prognostic factor in normal karyotype acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100(5):e183-5.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *Br J Haematol* 1980;44(1):169-70.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(4):620-5.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(3):460-2.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 1991;78(3):325-9.
- Benthaus T, Schneider F, Mellert G, *et al.* Rapid and sensitive screening for CEBPA mutations in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143(2):230-9.
- Boissel N, Nibourel O, Renneville A, *et al.* Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3717-23.
- Bolufer P, Barragan E, Collado M, Cervera J, *et al.* Influence of genetic polymorphisms on the risk of developing leukemia and on disease progression. *Leuk Res* 2006;30(12):1471-91.

- Bolufer P, Collado M, Barragan E, *et al.* Profile of polymorphisms of drug-metabolising enzymes and the risk of therapy-related leukaemia. *Br J Haematol* 2007;136(4):590-6.
- Bolufer P, Collado M, Barragan E, Cervera J, *et al.* The potential effect of gender in combination with common genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes on the risk of developing acute leukemia. *Haematologica* 2007;92(3):308-14.
- Bornhäuser M, Illmer T, Schaich M, *et al.* AML SHG 96 study group. Improved outcome after stem-cell transplantation in *FLT3/ITD*-positive AML. *Blood* 2007;109(5):2264-5.
- Boulwood J, Perry J, Pellagatti A, *et al.* Frequent mutation of the polycomb-associated gene *ASXL1* in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;24(5):1062-5.
- Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, *et al.* *TP53* gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009;23(1):203-6.
- Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, *et al.* Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4791-7.
- Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, *et al.* Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: A study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 27:61-9, 2009.
- Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, *et al.* Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100(13):4325-36.

**C**

- Cervera J, Moscardó F, Bolufer P, *et al.* Diagnóstico genético en leucemias agudas mieloblásticas con cariotipo normal. *Haematologica Supl.* 1 2007;92:155-62.

- Cervera J, Moscardó F, Bolufer P, *et al.* Etiopatogenia de las leucemias agudas secundarias. *Haematologica*. Supl. 1 2007;92:346-52.
- Cervera J, Montesinos P, Hernández-Rivas JM, *et al.* Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Haematologica* 2010;95(3):424-31.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, *et al.* International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting standards for herapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-49.
- Cigudosa JC, Odero MD, Calasanz MJ, *et al.* De novo erythroleukemia chromosome features include multiple rearrangements, with special involvement of chromosomes 11 and 19. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(4):406-12.
- Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972; 34:187-220.

## D

- Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, *et al.* Prognostic significance of karyotype in de novo adult myeloid leukemia. *Leukemia* 1995;9:1491-8.
- De la Rubia J, Regadera A, Martín G, Cervera J, *et al.* FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res* 2002;26(8):725-30.
- Delaunay J, Vey N, Leblanc T *et al.* Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2003;102:462-9.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-74.

---

Dolz S, Barragán E, Fuster Ó, *et al.* Novel real-time polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of recurrent fusion genes in acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn* 2013;15(5):678-86.

.

## E

Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006;368(9550):1894-907.

## F

Falini B, Mecucci C, Tiacci E *et al.* Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005;352:254-66.

Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, *et al.* Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006;108:63-73.

Fine JP and Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94:446:496-509.

Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, *et al.* Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2005;23:6285-95.

Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, *et al.* Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: Results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006;108:3280-88.

Fuster O, Barragan E, Bolufer P, Cervera J, *et al.* Rapid detection of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia using high resolution melting analysis. *J Mol Diagn* 2009;11(5):458-63.

Fuster O, Llop M, Dolz S, *et al.* Adverse prognostic value of MYBL2 overexpression and association with microRNA-30 family in acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res* 2013;37(12):1690-6.

**G**

- Gaidzik V, Döhner K. Prognostic implications of gene mutations in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Semin Oncol* 2008;35(4):346-55.
- Gale RE, Hills R, Kottaridis PD *et al.* No evidence that *FLT3* status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005;106:3658-65.
- Gilliland DG, Gribben JG. Evaluation of the risk of therapy-related MDS/AML after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(1):9-16.
- Gilliland DG. Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy [review]. *Semin. Hematol* 2002;39:6-11.
- Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, *et al.* on behalf of the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98:1302-11.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, *et al.* Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18(6):695-706.
- Green CL, Evans CM, Hills RK, *et al.* The prognostic significance of *IDH1* mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia is dependent on *FLT3/ITD* status. *Blood* 2010;116(15):2779-82.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F *et al.* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-33.
- Grimwade D, Walker H, Harrison G, *et al.* The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98(5):1312-20.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, *et al.* Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare

recurring chromosomal normalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354-65.

Grossmann V, Tiacci E, Holmes AB, *et al.* Whole-exome sequencing identifies mutations of BCOR in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood* 2011;118(23):6153-63.

## H

Haferlach C, Dicker F, Herholz H, *et al.* Mutations of the *TP53* gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia* 2008;22(8):1539-41.

Harousseau JL. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Blood Rev* 1998;12:145-153.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.

Hasan SK, Mays AN, Ottone T, *et al.* Molecular analysis of t(15;17) genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of multiple sclerosis. Lo-Coco F. *Blood* 2008;112(8):3383-90.

Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-69.

Heidel F, Solem FK, Breitenbuecher F, *et al.* Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the *FLT3* tyrosine kinase domain. *Blood* 2006;107(1):293-300.

Hernandez JM, Martin G, Gutierrez NC, Cervera J, *et al.* Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with an ATRA plus anthracyclin based protocol. A report of the Spanish group PETHEMA. *Haematologica* 2001;86(8):807-13.

Hiddemann W, Kern W, Schoch C, *et al.* Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999;17:3569-76.

Higgins CD, dos-Santos-Silva I, Stiller CA, *et al.* Season of birth and diagnosis of children with leukaemia: an analysis of over 15 000 UK cases occurring from 1953-95. *Br J Cancer* 2001;84(3):406-12.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Hou HA, Kuo YY, Liu CY, *et al.* *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications. *Blood* 2012;119(2):559-68.

## I

Ibáñez M, Such E, Cervera J, *et al.* Rapid screening of *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2*, and *CBL* mutations in de novo acute myeloid leukemia by high-resolution melting. *J Mol Diagn* 2012;14(6):594-601.

Inskip PD. Second cancers following radiotherapy. In: Neugut AI, Meadows AT, eds. *Multiple Primary Cancers*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999:91-135.

ISCN (2013). *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013). Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature*. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds), (S Karger, Basel 2013).

## J

Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, *et al.* Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: *UTX*, *EZH2*, and *DNMT3A*. *Blood* 2011;118(14):3932-41

## K

Kang M, Lee SW, Kim EJ, *et al.* Positive regulation of additional sex comb-like 1 gene expression by the pluripotency factor *SOX2*. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;421(3):621-6.

Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457–81.

Kayser S, Zucknick M, Döhner K, *et al.* Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies *Blood* 2012;119:551-8.

Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, *et al.* The presence of a *FLT3* internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98:1752-9.

Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, *et al.* Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000;95(5):1588-93.

## L

Lan Q, Zhang L, Li G *et al.* Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004;306:1774-6.

Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2007;20(1):29-37.

Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, *et al.* Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biological subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997;89:3323-29.

Le Beau MM, Larson RA, Bitter MA, *et al.* Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia. A unique cytogenetic-clinicopathological association. *N Engl J Med* 1983;309(11):630-6.

Ley TJ, Mardis ER, Ding L, *et al.* DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008; 456(7218):66-72.

Ley TJ, Ding L, Walter MJ, *et al.* *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363(25):2424-33.

Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, *et al.* Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059-74.

Lin LI, Chen CY, Lin DT, *et al.* Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and

show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. *Clin Cancer Res* 2005;11(4):1372-9.

List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts: the role of Epstein-Barr virus. *J Clin Oncol* 1987;5(10):1673-89.

Lopez A, de la Rubia J, Martin G, *et al.* Recent improvements in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 2001;25(8):685-92.

Luna I, Such E, Cervera J, *et al.* Analysis of SNP rs16754 of WT1 gene in a series of de novo acute myeloid leukemia patients. *Ann Hematol* 2012;91(12):1845-53.

Luna I, Such E, Cervera J, *et al.* WT1 isoform expression pattern in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2013;37(12):1744-9.

## M

Manns A. Natural history of HTLV-I infection: relationship to leukemogenesis. *Leukemia* 1993;7 Suppl 2:S75-7.

Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163–70.

Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, *et al.* *IDH1* and *IDH2* gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2348-55.

Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2011;29(5):475-86. Erratum in: *J Clin Oncol* 2011;29(13):1798.

Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, *et al.* *DNMT3A* mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30(7):742-50.

Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, *et al.* Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361(11):1058-66.

Marková J, Michková P, Burčková K, *et al.* Prognostic impact of *DNMT3A* mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2012;88(2):128-35.

- Martín V, Valencia A, Agirre X, Cervera J, Jose-Eneriz ES, Vilas-Zornoza A, Rodriguez-Otero P, Sanz MA, Herrera C, Torres A, Prosper F, Román-Gómez J. Epigenetic regulation of non-canonical WNT pathway in acute myeloid leukemia. *Cancer Sci* 2009;101(2):425-32.
- Medeiros BC, Othus M, Fang M, *et al.* Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 2010;116(13):2224-8.
- Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, *et al.* Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia* 2013;28(4):823-9.
- Metzeler KH, Becker H, Maharry K, *et al.* *ASXL1* mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN "favorable" genetic category. *Blood* 2011;118(26):6920-9.
- Minelli A, Maserati E, Rossi G *et al.* Familial platelet disorder with propensity to acute myelogenous leukemia: genetic heterogeneity and progression to leukemia via acquisition of clonal chromosome anomalies. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40:165-71.
- Moreno I, Martín G, Bolufer P, *et al.* Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2003;88(1):19–24.
- Mrózek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics of acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:17-31.
- Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Prognostic value of cytogenetic findings in adults with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2000;72:261-71.
- Mrózek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:169-77
- Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, *et al.* Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: Are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007;109:431-48.
- Mrózek K, Radmacher MD, Bloomfield CD, *et al.* Molecular signatures in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2009;16:64-9.

Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, *et al.* Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4515-23.

## N

Nakao M, Yokota S, Iwai T, *et al.* Internal tandem duplications of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996;10(12):1911–8.

Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P *et al.* A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2002;99:3517-23.

## O

Oran B, Dolan M, Cao Q, *et al.* Monosomal karyotype provides better prognostic prediction after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(3):356-64.

## P

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H (eds.). *Cancer incidence in five continents*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Vol. I-VIII. IARC (IARC Cancer Base No. 7, Lyon, 2005).

Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, *et al.* *IDH1* and *IDH2* mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with *NPM1* mutation without *FLT3* internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3636-43

Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, *et al.* Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(12):1079-89.

Pedersen-Bjergaard J, Janssen WG, Lyons J, Philip P, Bartram CR. Point mutation of the ras protooncogenes and chromosome aberrations in acute nonlymphocytic leukaemia and preleukemia related to therapy with alkylating agents. *Cancer Res* 1988;48(7):1812-17.

- Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000;95(11):3273-9.
- Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH and Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leucemia. *Blood* 2002;99(6):1909-12.
- Perrot A, Luquet I, Pigneux A, *et al.* Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. *Blood* 2011;118:679-85.
- Poppe B, Dastugue N, Vandesompele J, *et al.* EVI1 is Consistently Expressed as Principal Transcript in Common and Rare Recurrent 3q26 Rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45(4):349-56.

**R**

- Reindl C, Bagrintseva K, Vempati S, *et al.* Point mutations in the juxtamembrane domain of *FLT3* define a new class of activating mutations in AML. *Blood* 2006;107(9):3700-7.
- Renneville A, Boissel N, Nibourel O, *et al.* Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association. *Leukemia* 2012;26(6):1247-54.
- Renneville A, Roumier C, Biggio V, *et al.* Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia*. 2008;22(5):915-31.
- Ribeiro AF, Pratcorona M, Erpelinck-Verschueren C, *et al.* Mutant *DNMT3A*: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119(24):5824-31.
- Röllig C, Bornhauser M, Thiede C, *et al.* Longterm prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: Evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 2011;29:2758-65.
- Rowley JD: Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Ann Genet (Paris)* 1973;16:109.

Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1977;1(8010):549-50.

Rowley JD, Olney HJ. International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33(4):331-345.

Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, *et al.* *TP53* alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood* 2012;119(9):2114-21.

## S

Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, Senent L, Cervera J, *et al.* Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2001;98(8):2332-8.

Saumell S, Florensa L, Luño E, *et al.* Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2012;159(3):311-21.

Schanz J, Tüchler H, Solé F, *et al.* New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820-9.

Schanz J, Tüchler H, Solé F, *et al.* Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia* 2013;27(10):1988-95.

Schnittger S, Schoch C, Dugas M, *et al.* Analysis of *FLT3* length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002;100:59-66.

Schnittger S, Schoch C, Kern W, *et al.* Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood* 2005 ;106(12):3733-9.

- Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, *et al.* *IDH1* mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated *NPM1* status. *Blood* 2010;116(25):5486-96
- Schnittger S, Eder C, Jeromin S, *et al.* *ASXL1* exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia* 2013;27(1):82-91.
- Seifert H, Mohr B, Thiede C, *et al.* The prognostic impact of 17p (p53) deletion in 2272 adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23(4):656-63.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, *et al.* Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96(13):4075-83.
- Smith MT, Linet MS and Morgan GJ. Causative agents in the etiology of myelodysplastic syndromes and the acute myeloid leukemias. In: Bennet JM, ed. *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management*. 1st ed. New York (Basel): Marcel Dekker, Inc, 2002:29-63.
- Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, *et al.* Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* 2000; 108(2):346-56.
- Sole F, Luno E, Sanzo C, *et al.* Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005;90(9):1168-78.
- Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2002;2(7):502-13.
- Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, *et al.* Size of *FLT3* internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107(9):3724-26.
- Stuart CF. Radiation-induced leukemia: Lessons from history. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2007;20(1):109-118.

Such E, Cervera J, Valencia A, *et al.* A novel NUP98/RARG gene fusion in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010;117(1):242-5.

### T

Taylor AM. Chromosome instability syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14:631-44.

Thiede C, Steudel C, Mohr B, *et al.* Analysis of *FLT3*-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002;99:4326-35

Thiede C, Koch S, Creutzig E, *et al.* Prevalence and prognostic impact of *NPM1* mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2006;107:4011-20

Thol F, Damm F, Lüdeking A, *et al.* Incidence and Prognostic Influence of *DNMT3A* Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2889-96.

Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, *et al.* Myelodysplasia and acute myeloid leukemia occurring after autologous bone marrow transplantation for lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996;20(5-6):365-72.

### V

Valencia A, Román-Gómez J, Cervera J, *et al.* Wnt signaling pathway is epigenetically regulated by methylation of Wnt antagonists in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;(9):1658-66.

Valencia A, Cervera J, Such E, *et al.* A new reliable FISH method for identifying multiple specific cytogenetic abnormalities. *Leukemia and Lymphoma. Leuk Lymphoma.* 2010;51(4):680-5.

Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.

Vazquez I, Maicas M, Cervera J, *et al.* Downregulation of *EVI1* is associated with epigenetic alterations and good prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011;96(10):1448-56.

Visani G, Bernasconi P, Boni M, *et al.* The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia – analysis of 848 patients. *Leukemia* 2001; 15:903–9.

## W

Walker A, Marcucci G. Impact of molecular prognostic factors in cytogenetically normal acute myeloid leukemia at diagnosis and relapse. *Haematologica* 2011;96(5):640-3.

Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, *et al.* Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol* 2009;145:598-605.

Whitman SP, Archer KJ, Feng L *et al.* Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of *FLT3*: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res* 2001;61:7233-39.

Willman CL. Molecular evaluation of acute myeloid leukemias. *Semin Hematol* 1999;36:390-400.

Wouters BJ, Löwenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, *et al.* Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* 2009;113(13):3088-91.

## Y

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, *et al.* Activating mutation of D835 within the activation loop of *FLT3* in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97:2434-9.

## Z

Zuber J, Radtke I, Pardee TS, *et al.* Mouse models of human AML accurately predict chemotherapy response. *Genes Dev* 2009;23(7):877-89