



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio de las leucemias mieloblásticas Core-Binding-Factor,
factores que influyen en su recidiva**

Alumna: Elia Campos Davó 

Tutor: Pascual Fernández Abellán 

Curso: 2020/2021

RESUMEN

Introducción: Las leucemias “Core-Binding Factor” (CBF) constituyen una entidad formada por dos subtipos de leucemia aguda mieloblástica: la leucemia con t (8;21) (q22; q22.1) /RUNX1-RUNX1T1 y la leucemia aguda con inversión del cromosoma 16/ CBFb-MYH11. Tradicionalmente se han englobado en el grupo de riesgo favorable dada su gran quimio-sensibilidad y, a lo largo de los años, se han estudiado diversas estrategias terapéuticas basadas en este perfil de bajo riesgo. Sin embargo, en los últimos años se está observando una proporción sustancial de pacientes que recae y eventualmente fallece a consecuencia de la evolución de la enfermedad, enfatizando la necesidad de un mejor entendimiento de este subtipo de LMA, de su perfil mutacional y de su identificación a nivel molecular para establecer grupos de riesgo y, con ellos, mejorar los esquemas terapéuticos.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo donde se incluyeron pacientes adultos diagnosticados y tratados de Leucemia Mieloide Aguda Core-Binding Factor en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) desde el año 2000 hasta diciembre de 2020. Se realizó un análisis de la muestra global de pacientes, con sus características basales, perfil mutacional y esquema de tratamiento recibido. Se comparó supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) mediante Kaplan-Meier y Log rank. Posteriormente se llevó a cabo una regresión de Cox para tratar de identificar el impacto de la asociación.

Resultados: Las variables a estudio no alcanzaron significación estadística suficiente para poder concluir que existen diferencias en lo que respecta a la SG. En cuanto a la SLE, se demostró que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) según el esquema terapéutico administrado. En cuanto al perfil mutacional, el 19,4% de los pacientes presentaban la mutación c-KIT, pero no hemos podido demostrar que ésta se asocie a un peor pronóstico.

Conclusiones: Existen diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, en relación al protocolo de tratamiento administrado, pero no se puede establecer una correlación que implique un ascenso o descenso de la SLE de un tipo u otro de esquema. No hemos encontrado en este trabajo evidencia significativa de que la mutación c-KIT se asocie a una menor supervivencia global o libre de progresión.

Palabras clave: Leucemia Aguda Mieloide, Core Binding Factor, tratamiento, c-KIT, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Core-Binding Factor (CBF) leukemias are an entity formed by two subtypes of acute myeloblastic leukemia: leukemia with t (8; 21) (q22; q22.1) / RUNX1-RUNX1T1 and acute leukemia with inversion of chromosome 16 / CBFβ-MYH11. They have traditionally been included in the group of favorable-risk leukemias given their great chemosensitivity and, over the years, various therapeutic strategies based on this low-risk profile have been studied. However, in recent years a substantial proportion of patients who relapse and eventually die as a result of the evolution of the disease have been observed, emphasizing the need for a better understanding of this subtype of AML, its mutational profile and its identification at the molecular level to establish risk groups and, with them, improve therapeutic regimens.

Material and methods: Observational, retrospective study including adult patients diagnosed and treated for Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia at the General University Hospital of Alicante (HGUA) from 2000 to December 2020. We performed a descriptive analysis over all our patients, with their baseline characteristics, mutational profile and treatment scheme received. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were compared using Kaplan-Meier and Log rank. Subsequently, a Cox regression was carried out to try to identify the prognostic impact of the alteration independently.

Results: The variables under study did not reach sufficient statistical significance to be able to conclude that there are differences regarding OS. Regarding the SLE, it was shown that there are statistically significant differences ($p < 0.05$) according to the therapeutic scheme administered. Regarding the mutational profile, 19.4% of the patients had the c-KIT mutation, but we have not been able to demonstrate that this is associated with a worse prognosis.

Conclusions: There are differences in disease-free survival in relation to the administered treatment protocol, but a correlation that implies an increase or decrease in progression-free survival depending on one type or another of scheme cannot be established. We have not found significant evidence in this study that the c-KIT mutation is associated with lower overall or progression-free survival.

Key words: Acute Myeloid Leukemia, Core-Binding Factor, treatment, prognostic, proto-oncogene c-kit

GLOSARIO SIGLAS

- **LMA:** Leucemia Mieloide Aguda
- **CBF:** Core Binding Factor
- **WHO:** World Health Organization
- **QT:** Quimioterapia
- **TPH:** Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- **TASPE:** Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
- **ARA-C:** Citarabina
- **ARA-C AD:** Citarabina a Altas Dosis
- **BEA:** Busulfán, Etopósido y Citarabina.
- **FLAG-IDA:** Fludarabina, Idarrubicina, Citarabina y G-CSF.
- **EMR:** Enfermedad Mínima Residual
- **RT-PCR:** Real Time PCR. Técnica de amplificación de una zona concreta del genoma empleando primers específicos.
- **GO:** Gentuzumab Ozogamicina
- **SG:** Supervivencia Global
- **SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad

ÍNDICE

Resumen/Abstract

Glosario

1) Introducción.....	6
1.1 Leucemias mieloblásticas agudas con translocaciones e inversiones balanceadas	7
1.2 Las leucemias “Core-Binding Factor” (CBF)	8
1.3 Esquemas terapéuticos empleados en la leucemia mieloblástica CBF.....	9
1.4 Marco teórico actual.....	13
1.5 Hipótesis.....	13
1.6 Objetivos.....	14
2) Material y métodos.....	14
2.1 Diseño del estudio.....	14
2.2 Sujetos y ámbito del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.....	14
2.3 Variables y recogida de datos.....	15
2.4 Plan de trabajo.....	17
2.5 Análisis estadísticos.....	18
2.6 Dificultades y limitaciones.....	19
2.7 Presupuesto.....	19
2.8 Aspectos éticos y legales.....	19
3) Resultados.....	20
3.1 Descripción de la muestra.....	20
3.2 Análisis de asociación de variables.....	23
3.3 Análisis de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad en la muestra global.....	25
3.4 Relación del resto de variables con la supervivencia global.....	26
3.5 Relación del resto de variables con la supervivencia libre de progresión.....	27
3.6. Análisis de factores pronósticos.....	28
4) Discusión y conclusiones.....	28
4.1 Análisis de las variables cuantitativas y cualitativas.....	29
4.2 Relación del resto de variables con la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Evento.....	32
4.4 Conclusiones.....	33
5) Bibliografía	
6) Anexo 1. Autorización COI	

1) INTRODUCCIÓN

1.1 Leucemias mieloblásticas agudas con translocaciones e inversiones balanceadas.

La leucemia aguda es una patología consistente en la proliferación anormal de las células precursoras hematopoyéticas, que se acumulan en la médula ósea sin llegar a diferenciarse en una célula madura, conllevando una insuficiencia medular. En función de la célula precursora afectada existen fundamentalmente dos linajes, el mieloide y el linfoide. La biología molecular, la inmunología y la citogenética han podido caracterizar mejor la fisiopatología de esta enfermedad.

Las leucemias mieloides agudas (LMA) que presentan anomalías genéticas recurrentes se asocian a características clínico-patológicas distintivas y dichas alteraciones otorgan un significado pronóstico. Las más comúnmente encontradas son traslocaciones o inversiones balanceadas, como la translocación del cromosoma 8 con el cromosoma 21, t (8;21) (q22; q22.1), la inversión del cromosoma 16, inv. (16) o la translocación del cromosoma 16 con otro cromosoma 16, t (16;16) (p13.1; q22). Estos reordenamientos cromosómicos crean un nuevo gen; un gen de fusión, que codifica una proteína quimérica que es necesaria, pero no suficiente para la leucemogénesis(1).

Además de estas alteraciones cromosómicas, se han objetivado diferentes mutaciones genéticas que aparecen frecuentemente asociadas a esta entidad. Algunas de ellas, parecen formar un clúster con los distintos subtipos de LMA e involucran vías de acción de receptores tirosina-quinasa como c-KIT, NRAS o FLT3, cuyo significado pronóstico es todavía materia de estudio (1).

1.2 Las leucemias “Core-Binding Factor” (CBF)

Las leucemias “Core-Binding Factor” (CBF) constituyen una entidad definida en la clasificación de 2016 de la World Health Organization (WHO) y comprende la leucemia aguda mieloide con dos alteraciones citogenéticas bien diferenciadas: la translocación t (8;21) (q22; q22.1) y la inversión del cromosoma 16 inv. (16) o t (16;16) (p13.1; q22) (2)

La leucemia mieloide con t (8;21) (q22; q22.1) da como resultado el gen de fusión RUNX1-RUNX1T1. Ocurre normalmente en pacientes jóvenes y posee una maduración predominantemente neutrófila. La médula ósea y la sangre periférica presentan grandes mieloblastos con una un abundante citoplasma basófilo.

La leucemia mieloide con inversión del cromosoma 16 o, menos común, la t (16;16) (p13.1; q22), da lugar al gen de fusión CBFβ-MYH11. Presenta una diferenciación monocítica y característicamente un componente de eosinofilia anormal en la médula ósea. Su frecuencia es menor en adultos mayores que en los pacientes jóvenes.

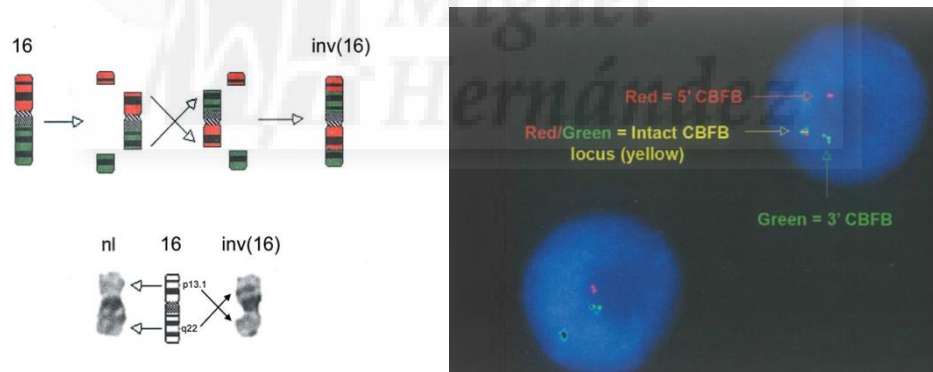


Figura 1A Inversión cromosoma 16. **Figura 1B** Sonda FISH Dual-Colour que evidencia inv. (16). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2016

Ambas alteraciones resultan en dos transcritos que engloban los genes encargados de la codificación de los dos heterodímeros de un factor de transcripción esencial para la hematopoyesis, el *core binding factor* *CBFA* y *CBFB* (2). De igual forma, las mutaciones genéticas secundarias son muy frecuentes en estos tipos de leucemias.

Clásicamente se ha considerado a este grupo de leucemias como entidades asociadas a un pronóstico favorable dado su alta tasa de remisión tras la terapia de inducción (1). Sin embargo, en cuanto al tratamiento de consolidación siguen existiendo dudas acerca de cuál es la mejor estrategia a aplicar. Las dos opciones principales son la quimioterapia (ya que los pacientes con LMA-CBF parece que se benefician especialmente del tratamiento con altas dosis de citarabina durante la consolidación (3), con o sin rescate mediante la infusión de progenitores hematopoyéticos autólogos, y el alo-trasplante.

El alo-TPH ofrece una elevada eficacia anti leucémica mediante el efecto inmunológico de injerto contra leucemia. Sin embargo, no parece asociarse a una mejor supervivencia en la LMA-CBF, debido a una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento. Si se pretende obtener la mejor relación entre riesgo y beneficio para el alo-TPH es fundamental ofertar esta opción a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de recidiva. Por esta razón se hace necesario realizar una adecuada estratificación pronóstica a la hora de diseñar el tratamiento postremisión y optimizar las diferentes opciones terapéuticas (2).

A continuación, describimos los distintos protocolos de tratamiento que se han empleado en los últimos años para los pacientes diagnosticados de LMA-CBF.

1.3 Esquemas terapéuticos empleados en la leucemia mieloblástica CBF

Comenzando desde los más antiguos a los más recientes, a lo largo de los años se han propuesto distintos esquemas terapéuticos adaptados al riesgo de recaída del paciente (3).

La base fundamental de todos ellos es la quimioterapia de inducción con una citarabina y una antraciclina en lo que viene siendo conocido como esquema 3+7 (*3 días de antraciclina con 7 días de citarabina*). Como su nombre indica, este tratamiento inicial induce a la remisión de enfermedad, lo que implica la desaparición de la carga tumoral, con <5% de blastos en médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular y la restauración de las cifras hemopriféricas(4). Sin embargo, es en la quimioterapia de consolidación donde objetivamos las diferencias de los distintos esquemas empleados en los últimos años:

- **PETHEMA LMA-10 (2010):** Las leucemias CBF se han considerado tradicionalmente como *GRUPO FAVORABLE*, por lo que en este protocolo seguían la rama de la derecha, con dos consolidaciones con citarabina a altas dosis una vez alcanzada inducida la remisión y, posteriormente, intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) acondicionado con Busulfán, Etopósido y Citarabina (BEA)(5).

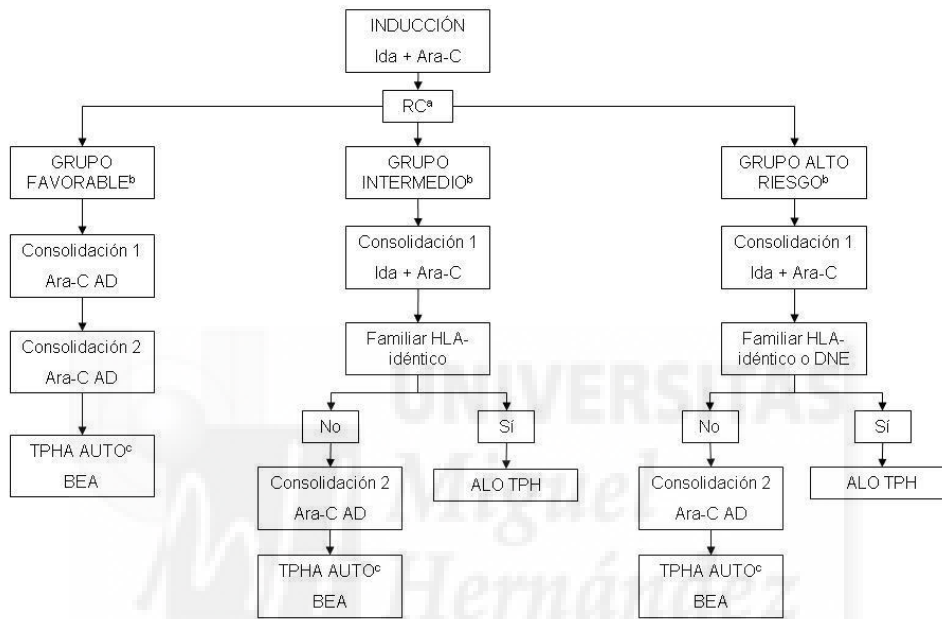


Figura 2. Tratamiento de primera línea adaptado al riesgo de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad menor o igual a 65 años candidatos a quimioterapia intensiva. PETHEMA

- **PETHEMA LMA-CBF<70 años fit (2016):** Posteriormente se estableció un protocolo específico para las leucemias CBF al tratarse de entidades diferenciadas reconocidas por la WHO (2016), con un perfil de mayor quimio-sensibilidad. Como novedades, se tuvo en cuenta la cifra de leucocitos al diagnóstico para establecer dos brazos de tratamiento de consolidación, uno de mayor riesgo (leucocitos $>50.000 \times 10^3$ o persistencia molecular de enfermedad tras inducción) basado en el esquema FLAG-IDA (Fludarabina, Idarrubicina, Citarabina y G-CSF), y otro orientado a pacientes de menor riesgo, con tres consolidaciones basadas en ARAC-AD.

El objetivo es que el máximo número de pacientes finalicen el esquema de primera línea obteniendo la desaparición molecular de la enfermedad (ausencia de la proteína generada por el gen de fusión). Otro punto importante del esquema es intensificar mediante alo-TPH o TASP sólo en aquellos pacientes con persistencia molecular de enfermedad una vez acabada la tercera consolidación, o con recaída molecular confirmada durante el periodo de seguimiento (3).

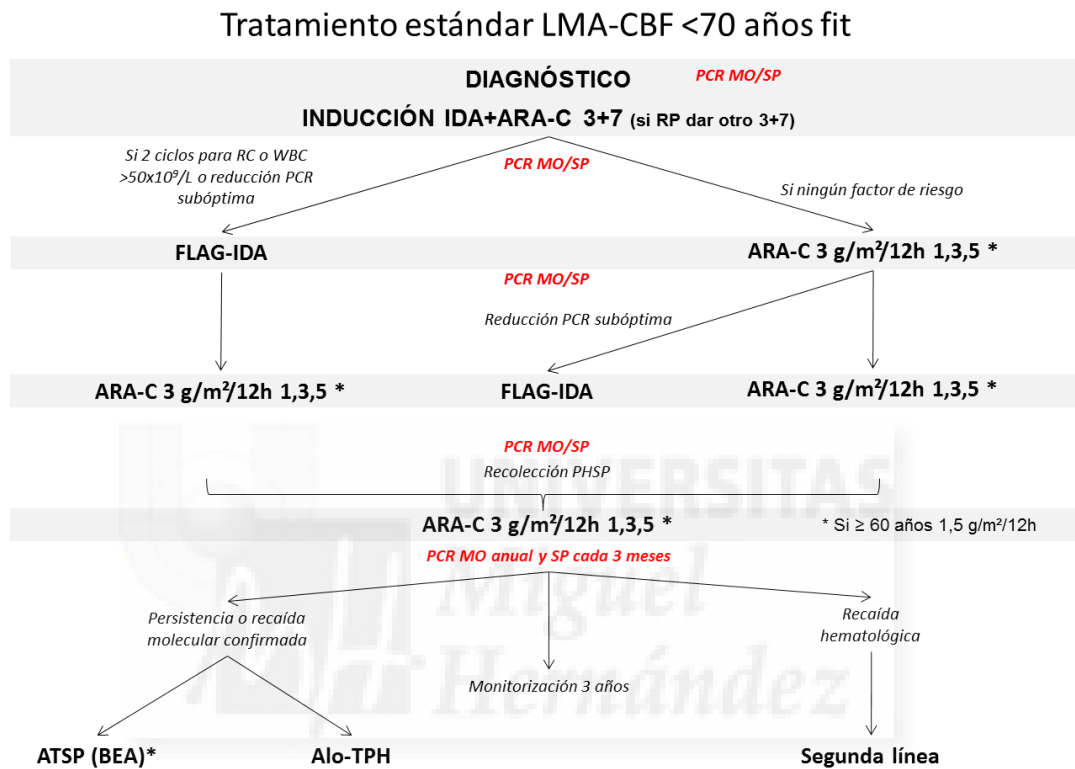


Figura 3. Esquema de tratamiento estándar LMA-CBF para pacientes menores de 70 años, fit. (2016). PETHEMA.

- **PETHEMA LMA-CBF <70 años fit (2016). Actualización 2017:** Este protocolo asistencial propone un tratamiento guiado por la enfermedad mínima residual (EMR) por RT-PCR (análisis específicos para detectar la presencia del gen de fusión), con la intención de intensificar el tratamiento solamente en aquellos pacientes que no tengan un adecuado aclaramiento de la enfermedad al acabar las consolidaciones (persistencia molecular) o en aquellos que presenten positivización en el seguimiento (recaída molecular). Se propone intensificar la consolidación con FLAG-IDA en todos los pacientes como novedad respecto al previo (3).

Tratamiento estándar LMA-CBF <70 años fit

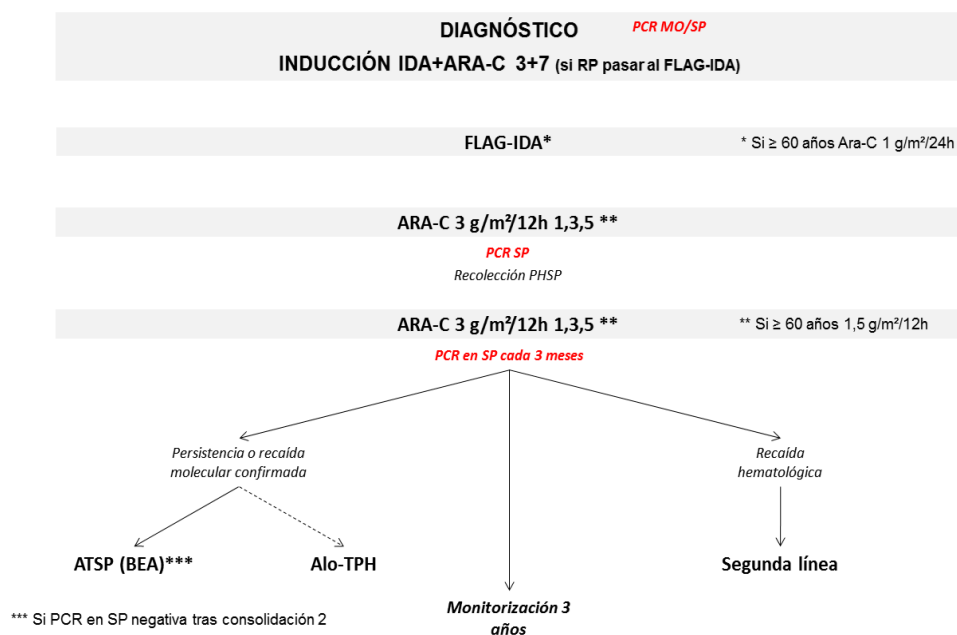


Figura 4. Esquema de tratamiento estándar LMA-CBF para pacientes menores de 70 años, fit. (2016). Actualización 2017. PETHEMA.

- **PETHEMA LMA-CBF<70 años fit (2016). Actualización 2019:** Gemtuzumab Ozogamicina (GO) es un anticuerpo anti-CD33 (marcador sobre expresado en la célula leucémica mieloide) que ha demostrado ser particularmente efectivo en la LMA-CBF (5). A partir de Julio de 2019, GO fue financiado en combinación con quimioterapia intensiva en pacientes con LMA CBF en primera línea dado que en un meta-análisis se demostró que estos pacientes contaban con un mayor beneficio de la adición de GO en inducción. Con la introducción de GO en consolidación, se consideró que la intensificación con FLAG-IDA ya no estaba justificada (por un riesgo tóxico adicional), y por lo tanto se sustituiría este ciclo por una consolidación con GO+ARA-C, produciéndose un cambio en el esquema terapéutico ((3)).

Tratamiento estándar LMA-CBF <70 años fit

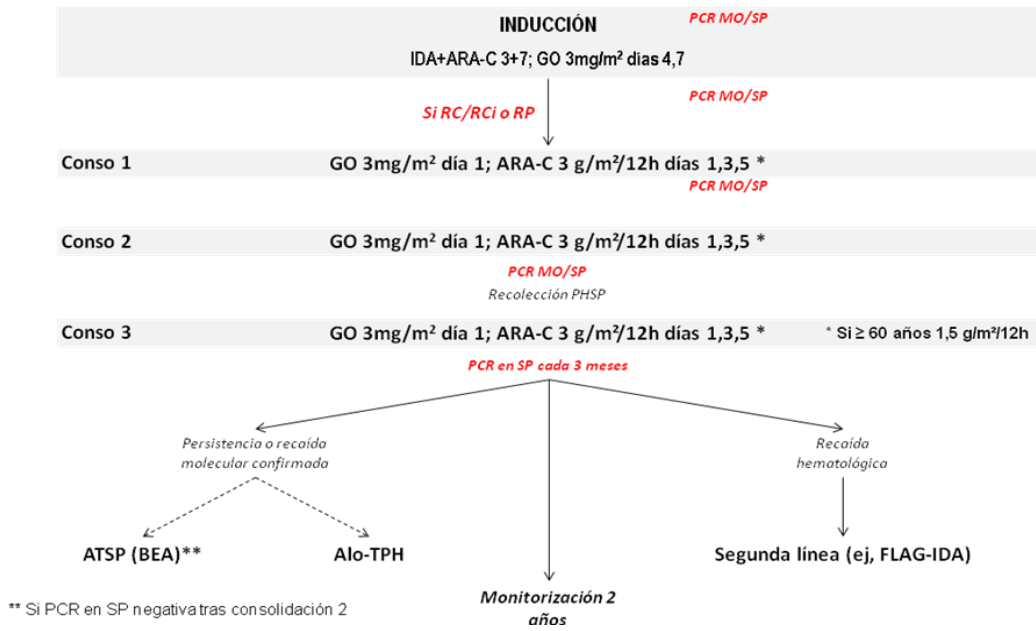


Figura 5. Esquema de tratamiento estándar LMA-CBF para pacientes menores de 70 años, fit. (2016). Actualización 2019. PETHEMA.

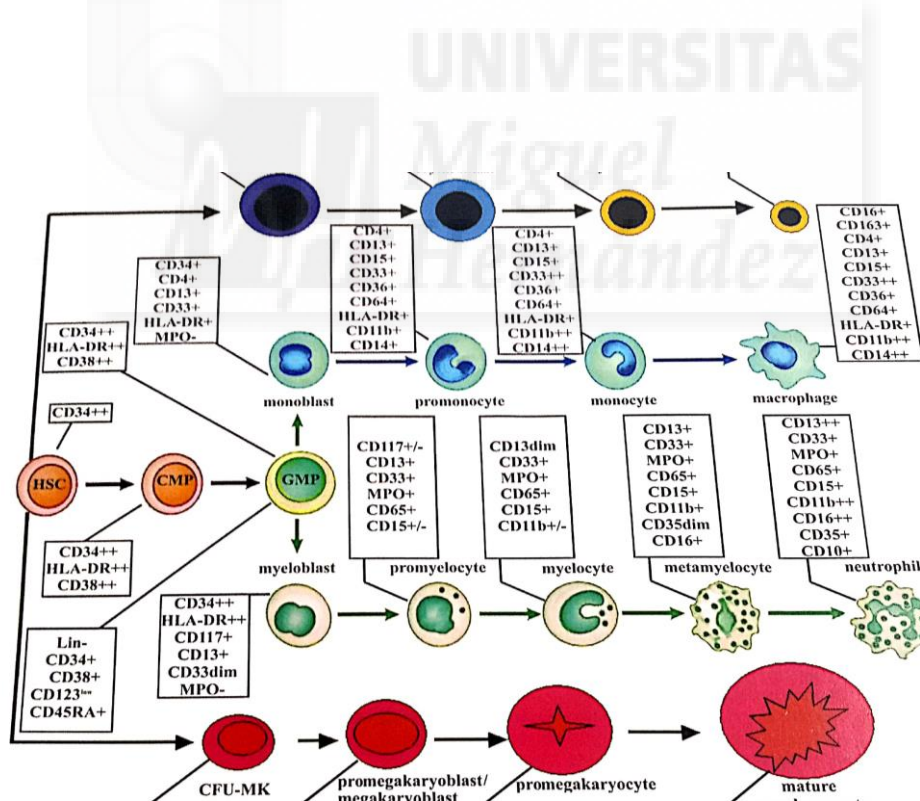


Figura 6. Expresión de antígenos en los diferentes estados de la diferenciación mieloide normal. Del mieloblasto en adelante se expresa CD33 (diana de GO). WHO (2016).

1.4 Marco teórico actual

En los últimos años se está observando una proporción sustancial de pacientes que recae y eventualmente fallece a consecuencia de la evolución de la enfermedad, enfatizando la necesidad de un mejor entendimiento de este subtipo de LMA y de una mejora de su tratamiento, ya que los resultados obtenidos con la terapia inicial no son favorables en todos los casos, por lo que es necesario una mejora de la estratificación de riesgo de los pacientes (1).

Como hemos comentado en el apartado anterior, con cada nuevo protocolo de tratamiento que se ha actualizado se enfatiza la necesidad de un diagnóstico y seguimiento basado en la identificación molecular de la enfermedad para establecer grupos de riesgo y, con ellos, esquemas terapéuticos. En la actualidad, el análisis citogenético al diagnóstico de la LMA es uno de los factores pronósticos más importantes.

Del mismo modo, se han estudiado repetidamente las mutaciones genéticas asociadas a la LMA. Se ha sugerido que hasta un 15% de los pacientes con LMA-CBF son portadores de la mutación c-KIT (especialmente en los exones 8 y 17), y esto podría conferir un riesgo aumentado de recaída (2), aunque su impacto no se ha corroborado.

El protooncogén c-KIT codifica una glicoproteína de membrana tirosina-quinasa y sus mutaciones se han visto implicadas en eventos oncogénicos de un número elevado de patologías, como los tumores gastrointestinales, melanomas o enfermedades hematológicas clonales como la mastocitosis (4). Incluso llegó a contemplarse en el protocolo de tratamiento de 2010 que los pacientes con mutaciones en el exón 17 de c-kit se optaran a trasplante alogénico de hermano HLA-idéntico si se dispone de donante tras la primera consolidación (5). En los protocolos actuales no existe consenso de si estos pacientes deben ir a trasplante alogénico o bien a tratamientos investigaciones tipo inhibidores de tirosina cinasa (TKI) (2).

1.5 Hipótesis

- La introducción de gentuzumab ozogamicina (GO) en el protocolo de tratamiento actual de la LMA-CBF ha supuesto una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) de los pacientes respecto a los esquemas de tratamiento anteriores.
- La mejor categorización del perfil mutacional de la LMA-CBF permite una mejor estratificación del riesgo.

- La presencia de la mutación en el exón 17 del protooncogén c-KIT se asocia a un mayor riesgo en relación con aquellos pacientes que no la presentan.

1.6 Objetivos

Primarios:

- Determinar si existen diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) en los pacientes adultos diagnosticados de leucemias CBF positivas entre los años 2000 y 2020 en el Hospital General Universitario de Alicante en función de los distintos esquemas terapéuticos empleados en este tiempo.
- Evaluar si existe diferencia en la SG y SLE en función de mutaciones relacionadas con mayor riesgo genético, en concreto con la mutación en el exón 17 del protooncogén c-KIT.
- Determinar si existen diferencias significativas en el análisis genético entre LMA con (8;21) e inv. (16) que puedan ser empleadas para una estratificación pronóstica más refinada.

Secundarios:

- Evaluar el papel del último esquema terapéutico con Gentuzumab ozogamicina (GO) que, como sugiere la bibliografía consultada, podría aumentar la SG y la SLE.

2) MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, donde se incluyen pacientes adultos diagnosticados y tratados de Leucemia Mieloide Aguda Core-Binding Factor en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) desde el año 2000 hasta diciembre de 2020.

2.2 Sujetos y ámbito del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

Para realizar este estudio se creó una base de datos donde fueron incluidos de forma consecutiva los pacientes que cumplían los siguientes **criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con anomalías genéticas recurrentes definidas como t (8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1 y 16 inv. (16) o

t (16;16) (p13.1; q22); CBFb-MYH11 según los criterios diagnósticos actuales de la OMS (6).

- Seguimiento por el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)
- Haber recibido el esquema terapéutico estándar para LMA-CBF en menores de 70 años del Programa Español de Tratamientos en Hematología (grupo PETHEMA).
-

Fueron **excluidos** los pacientes diagnosticados de LMA-CBF que por edad o comorbilidades no eran candidatos al esquema estándar de quimioterapia.

El HGUA es un hospital de tercer nivel situado en la ciudad de Alicante, Comunidad Valenciana, en España con una población de referencia de aproximadamente 275.000 habitantes. El servicio de Hematología recibe pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de su propia área de salud y también derivados del resto de hospitales de la provincia, por lo que la población de referencia en este caso asciende por encima del millón de personas. Debido a que fueron incluidos todos los pacientes diagnosticados que cumplían criterios de inclusión durante el período considerado para el estudio, no se calculó previamente el tamaño muestral, por lo que se ha determinado, una vez estudiados los resultados, si la muestra empleada es adecuada para los objetivos planteados.

2.3 Variables y recogida de datos

De cada paciente se recogieron las variables aquí enumeradas:

- Edad en años al diagnóstico. Variable cuantitativa discreta. Posteriormente la transformamos en categórica nominal formando grupos de edad.
- Sexo. Categórica nominal.
- Cariotipo: tipo de CBF (inv. (16) o t (8;21)). Categórica nominal.
- Cifra de leucocitos al diagnóstico ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Variable cuantitativa continua. Posteriormente la transformamos en categórica formando grupos.
- Cifra de hemoglobina al diagnóstico en g/dL. Variable cuantitativa continua. Posteriormente la transformamos en categórica formando grupos.
- Cifra de plaquetas al diagnóstico ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Variable cuantitativa continua. Posteriormente la transformamos en categórica formando grupos.
- Puntuación del paciente en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (7) Categórica ordinal.

- ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
- ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- ECOG 5: Fallecido.
- Esquema de tratamiento/ protocolo recibido. Categórica nominal.
 - PETHEMA LMA-10 (2010).
 - PETHEMA LMA-CBF<70 años fit (2016).
 - PETHEMA LMA-CBF<70 años fit (2016). Actualización (2017).
 - PETHEMA LMA-CBF<70 años fit (2016). Actualización (2019).
- Presencia de remisión/respuesta completa (RC) tras el tratamiento de consolidación. Categórica nominal. Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes (5):
 - Biopsia o aspirado de médula ósea evaluable con <5% blastos, con evidencia de hematopoyesis normal.
 - Ausencia de infiltración extramedular (se requiere prueba de imagen sólo si se obtuvo antes del tratamiento para localizaciones conocidas de la enfermedad).
 - No debe haber blastos circulantes. En el caso de apreciarse blastos circulantes escasos deberán obtenerse evidencias que apoyen el diagnóstico de médula ósea en regeneración (como puedan ser estudios de inmunofenotipo).
 - Recuperación del recuento periférico (plaquetas $>100.0000 \times 10^3/\mu\text{L}$, recuento absoluto de neutrófilos $>1000 \times 10^3/\mu\text{L}$) sin necesidad de transfusión.

- Presencia de la mutación del protooncogén c-KIT u otras mutaciones asociadas a LMA no codificadas. Categórica nominal.
- Realización de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Categórica nominal.
- Fecha de diagnóstico. Cuantitativa continua.
- Fecha de remisión completa. Cuantitativa continua.
- Fecha de recaída. Cuantitativa continua.
- Fecha del último seguimiento. Cuantitativa discreta.
- Estatus en el último seguimiento (Vivo/Éxito). Cualitativa nominal.

Una vez recogidas estas variables, se procedió a calcular las siguientes:

- Supervivencia libre de progresión/enfermedad (SLP): Tiempo en meses desde la remisión completa hasta la recaída de enfermedad, entendiéndose como recaída 1) porcentaje de blastos en médula ósea >5% y 2) presencia del gen de fusión en sangre periférica confirmado por PCR cuantitativa con una ratio >10 3) presencia de enfermedad extramedular. Variable cuantitativa continua. Se calculó empleando la fecha de remisión completa y la fecha de la recaída, en el caso de que éstas se ha haya producido.
- Supervivencia global: Tiempo en meses hasta éxito por cualquier causa. Variable cuantitativa continua. Esta variable se calculó empleando la fecha de diagnóstico y la fecha de último seguimiento.

2.4 Plan de trabajo

Cronograma:

- Abril-Junio 2021: Revisión de la literatura y recogida de datos. Creación de base de datos revisada.
- Julio 2021: Análisis de datos y redacción del proyecto.
- Agosto 2021: Revisión del proyecto.

Investigadores y experiencia del equipo investigador:

- Elia Campos Davó. Médico Residente de 4º año de Hematología y Hemoterapia en el Hospital General de Alicante: recogida de datos, análisis de datos, redacción del trabajo.
- Pascual Fernández Abellán. Jefe de Sección de Hematología Clínica del Servicio de Hematología del Hospital General de Alicante. Profesor asociado de la UMH (Facultad de Medicina): tutor y supervisor del trabajo.

2.5 Análisis estadístico

En primer lugar, realizamos un estudio estadístico descriptivo, cuyo objetivo es resumir las características de nuestra muestra. Posteriormente, se llevaron a cabo técnicas de estadística analítica para tratar de confirmar o rechazar nuestra hipótesis.

La descripción de las variables cualitativas o categóricas se expresará mediante frecuencias (absoluta y relativa) y porcentajes, que se acompañarán con gráficas de sectores o barras para una mejor visualización de los resultados. Todo este análisis se lleva a cabo con los programas IBM-SPSS. 27 y Microsoft Office Excel 2010.

Para la descripción de las variables cuantitativas se realizó la media y la desviación estándar, en el caso de que dichas variables siguieran una distribución normal, si las variables no siguen esta distribución, se emplea la mediana y los percentiles 25 y 75. Para comprobar que tipo de distribución siguen las variables y verificar o no la normalidad, se utiliza la prueba de Kolmogórov-Smirnov para cada una de las variables.

Para analizar las diferencias en la distribución de variables cualitativas entre los dos grandes grupos se crearon tablas de contingencia y para su comparación se empleó el test chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (en el caso de que en >25% de las casillas de las tablas de contingencia diseñadas se encontrara una frecuencia inferior a 5).

Se calcularon la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) globales y se compararon los tiempos de SG y SLP de los pacientes de la muestra en función de las distintas variables a estudio, empleando para ello el estimador de Kaplan-Meier con la prueba Log-Rank, que tiene en cuenta las diferencias de supervivencia entre los grupos comparados en todos los puntos del seguimiento. Posteriormente se utilizó la prueba de regresión de Cox incluyendo las que habían resultado significativas con la prueba de Log-Rank. Los valores p considerados significativos fueron aquellos inferiores a 0,05.

2.6 Dificultades y limitaciones

Las principales limitaciones del estudio han sido el tamaño muestral muy reducido en comparación con las series de la literatura consultada, que estudian >200-300 pacientes, lo que ha limitado las posibilidades de análisis estadístico; su carácter retrospectivo, con el inevitable riesgo de datos perdidos o mal interpretados desde las antiguas historias clínicas; el hecho de ser unicéntrico, lo cual además de limitar el tamaño de la muestra puede incrementar la posibilidad de errores sistemáticos (a nivel del diagnóstico o a nivel del manejo clínico).

Otras series revisadas incluyen pacientes pediátricos, sin embargo, en nuestro hospital el manejo de la patología oncológica infantil no es competencia de nuestro servicio, por lo que no tenemos acceso a sus bases.

Otra limitación es la ausencia de un estudio mutacional en muchos de los pacientes, ya que se trata de una técnica de implantación progresiva en los últimos diez años y que cada vez va adquiriendo mayor relevancia. De este modo, tenemos muchos datos censurados en el análisis, lo que luego debe tenerse en cuenta en las conclusiones. Gracias a las muestras almacenadas en Biobanco este estudio podría realizarse *a posteriori*.

2.7 Presupuesto

Al tratarse de un estudio observacional con datos ya registrados preexistentes, no requirió financiación adicional. No obstante, si se quisiera publicar este trabajo, una vez aceptado por la revista, probablemente se precisase una financiación de alrededor de 2000€ para cubrir los gastos de publicación.

No se han precisado medios especiales para la realización de este proyecto.

2.8 Aspectos éticos y legales

Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, la participación en el mismo no supuso riesgo alguno para los pacientes incluidos en el mismo.

La recogida de datos de los pacientes ha sido posible gracias a la revisión de la historia clínica informatizada. Dichos datos forman parte de resultados de pruebas que conforman la batería habitual de la práctica clínica de rutina al diagnóstico y seguimiento de la leucemia aguda, y han sido empleados de forma anónima.

Al momento del diagnóstico de la enfermedad, todos los pacientes del estudio son informados de que se precisa una muestra biológica para el estudio citogenético y molecular de su patología, y que ésta quedaría almacenada en Biobanco para posteriores estudios, si fuese necesario. Manifestaron su conformidad y se firmaron los correspondientes consentimientos informados.

Para la utilización y custodia de los datos obtenidos se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298, de 14-12-1999, p. 43088-43099). 12

Se solicitó la aprobación de este proyecto por el Código de Investigación Responsable (COIR). Se anexa autorización (Anexo 1). El estudio está pendiente de revisión por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGUA.

3) RESULTADOS

3.1 Descripción de la muestra.

Los pacientes de nuestra muestra fueron diagnosticados entre los años 2000 y 2020 según la distribución que aparece en la tabla siguiente:

<i>AÑO</i>	<i>FRECUENCIA CFBF-MYH11</i>	<i>PORCENTAJE CFBF-MYH11</i>
<i>2000</i>	1	4,5%
<i>2004</i>	1	4,5%
<i>2006</i>	1	4,5%
<i>2008</i>	1	4,5%
<i>2014</i>	2	9%
<i>2015</i>	2	9%
<i>2016</i>	2	9%
<i>2017</i>	1	4,5%
<i>2020</i>	11	50%
<i>TOTAL</i>	22	100%

<i>AÑO</i>	<i>FRECUENCIA RUNX1-RUNX1T1</i>	<i>PORCENTAJE RUNX1-RUNX1T1</i>
<i>2004</i>	1	1%
<i>2011</i>	1	1%
<i>2013</i>	4	4%
<i>2014</i>	2	2%
<i>2016</i>	1	1%
<i>2019</i>	1	1%
<i>TOTAL</i>	10	100%

Tablas 1 y 2. Distribución anual de pacientes diagnosticados de LMA CBF. División por CBF.

Nuestra muestra se compone de un total de 32 pacientes, de los cuales 19 (59,4%) son mujeres y 13 (40,6%) son varones. En la siguiente tabla, recogemos los resultados de las variables analizadas, dividiendo a la población en dos grupos en función de la variable *tipo de CBF*.

En cuanto a los estudios estadísticos descriptivos, las variables edad y valor de hemoglobina al diagnóstico presentan una distribución normal, siendo la media de edad al diagnóstico de 42,6 años, con una desviación estándar de 15,10 y la media de hemoglobina de 9,4g/dl con una desviación estándar de 2,2.

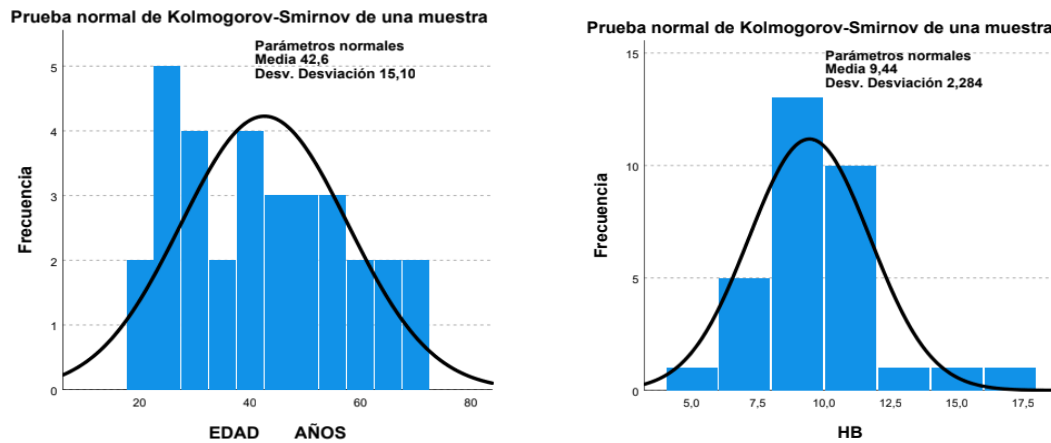


Figura 7A y B. Gráfico de barras de la prueba de Kolmorov-Smirnov para la edad y la hemoglobina.

Sin embargo, al analizar la cifra de leucocitos y el recuento plaquetar al diagnóstico mediante la prueba de Kolmorov-Smirnov, se demuestra de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) que ninguna de las dos sigue una distribución normal, por lo que se calcula la mediana y los percentiles 25 y 75, que aparecen en la tabla:

EDAD (años)	M 42,59 DE (15,1)
LEUCOCITOS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Md 21.965, P25 11.675, P75 67.335
HEMOGLOBINA (g/dl)	M 9,4 DE (2,2)
PLAQUETAS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Md. 35000, P25 26000, P75 59000

Tabla 3. Variables cuantitativas

Para su evaluación en el análisis posterior, estas variables cuantitativas se han transformado en categóricas estableciendo grupos o estratos de edad, nivel de hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

<i>EDAD GRUPOS</i>	<i>FRECUENCIA GLOBAL (%)</i>	<i>CBFB-MYH11</i>	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	<i>CONTRASTE</i>
20-40 años	16 (50%)	7 (31,81%)	9 (90%)	P 0,01
40-60 años	11 (34,37%)	10 (45,45%)	1 (10%)	
>60 años	5 (15,6%)	5 (22,72)	0	

Tabla 4. Distribución de los pacientes en grupos en función de la edad y análisis de asociación.

<i>LEUCOCITOS GRUPOS</i>	<i>FRECUENCIA GLOBAL (%)</i>	<i>CBFB-MYH11</i>	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	<i>CONTRASTE</i>
<10.000	6 (18,8%)	3 (13,63%)	3 (30%)	P 0,94
10.000-50.000	15 (46,9%)	9 (40,90%)	6 (60%)	
50.000-100.000	7 (21,9%)	7 (31,81%)	0	
>100.0000	4 (12,5%)	3 (13,63)	1 (10%)	

Tabla 5. Distribución de los pacientes en grupos en función de la leucocitosis al diagnóstico y análisis de asociación.

<i>HEMOGLOBINA GRUPOS</i>	<i>FRECUENCIA GLOBAL (%)</i>	<i>CBFB-MYH11</i>	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	<i>CONTRASTE</i>
<10	19 (59,4%)	12 (54,54%)	7 (70%)	P 0,82
10-12	10 (31,3%)	8 (36,36%)	2 (20%)	
>12	3 (9,4%)	2 (9,09%)	1 (10%)	

Tabla 6. Distribución de los pacientes en grupos en función del nivel de hemoglobina al diagnóstico y análisis de asociación.

<i>PLAQUETAS GRUPOS</i>	<i>FRECUENCIA GLOBAL (%)</i>	<i>CBFBMH-11</i>	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	<i>CONTRASTE</i>
<30.000	11 (34,4%)	7 (31,81)	4 (40%)	P 0,3
30.000-60.000	14 (43,8%)	11 (50%)	3 (30%)	
60.000-100.000	5 (15,6%)	3 (13,63)	2 (20%)	
>100.000	2 (6,3%)	1 (4,54)	1 (10%)	

Tabla 7. Distribución de los pacientes en grupos en función de la cifra de plaquetas al diagnóstico y análisis de asociación.

3.2 Análisis de asociación de variables

<i>VARIABLE</i>	<i>CBF GLOBAL</i>	<i>CBFB- MYH11</i>	<i>RUNX1- RUNX1T1</i>	<i>CONTRASTE DE HIPÓTESIS</i>
n TOTAL	32	22	10	
SEXO				
<i>varones</i>	13 (40,6%)	13 (59%)	6 (60%)	P 0,86
<i>mujeres</i>	19 (59,4%)	9 (40,9%)	4 (40%)	
FAB				
<i>M2</i>	5 (17,2%)	18 (85,71%)	0	P 0,70
<i>M4</i>	22 (75,9%)	1 (4,76%)	4 (50%)	
<i>Otras</i>	2 (6,9%)	2 (9,52%)	4 (50%)	
ECOG				
<i>0</i>	4 (12,5%)	1 (4,54%)	3 (30%)	P 0,31
<i>1</i>	19 (59,4%)	12 (54,54%)	7 (70%)	
<i>2</i>	8 (25%)	8 (36,36%)	0	
<i>3</i>	1 (3,1%)	1 (4,54%)	0	
MOLECULAR				
<i>KIT neg</i>	15 (48,4%)	8 (36,36%)	7 (70 %)	P 0,98
<i>KIT pos</i>	6 (19,4%)	6 (27,27%)	0	
<i>Otros</i>	4 (12,9%)	3 (13, 63%)	2 (10%)	

TRATAMIENTO				
<i>QT-2010</i>	18 (56,3%)	10 (45,45%)	8 (80%)	P 0,19
<i>FLAG-2016</i>	3 (9,4%)	3 (13,63%)	0	
<i>GO+QT</i>	4 (12,5%)	4 (18,18%)	0	
<i>QT-2016</i>	3 (9,4%)	1 (4,54%)	2 (20%)	
RESPUESTA COMPLETA				
<i>Sí</i>	24 (75%)	15 (68,18%)	9 (90%)	P 0,02
<i>No</i>	7 (21,9%)	6 (27,27%)	1 (10%)	
RECAÍDA				
<i>No</i>	16 (57,1%)			
<i>Sí</i>	12 (42,9%)	9 (45%)	7 (87,5%)	P 0,35
		11 (55%)	1 (12,5%)	
TPH				
<i>No</i>	20 (66,7%)	15 (71,42%)	5 (55%)	P 0,61
<i>TASP</i>	4 (13,3%)	1 (4,76%)	3 (33%)	
<i>ALO-THP</i>	6 (20%)	5 (23,80)	1 (11%)	
ÉXITUS				
<i>No</i>	22 (68,8%)	13 (59,1%)	9 (90%)	P 0,15
<i>SÍ</i>	10 (31,3%)	9 (40,11%)	1 (10%)	

Tabla 7. Análisis de asociación de las variables categóricas estudiadas.

3.3 Análisis de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad en la muestra global.

La mediana de supervivencia global (SG) (el tiempo en el que el 50% de los sujetos no han desarrollado el evento a estudio (éxitus) ha sido de 114 meses y la media de la supervivencia libre de evento (SLE) fue de 73 meses.

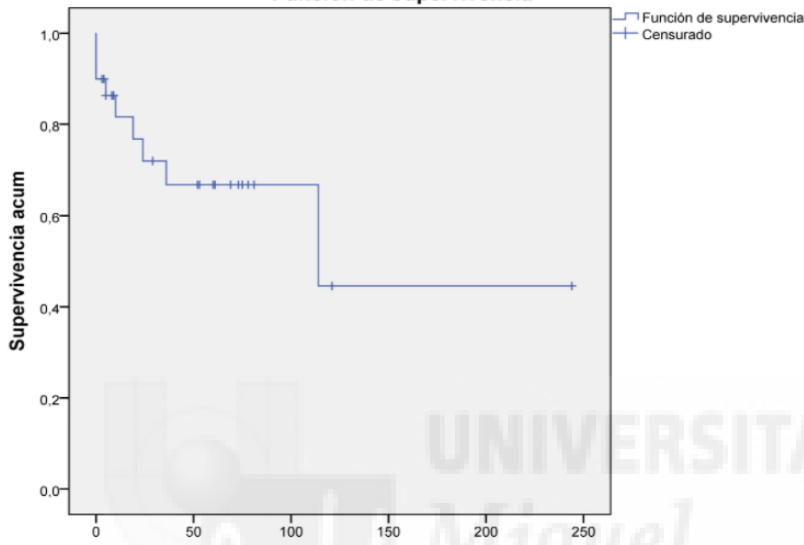


Figura 8. Gráfica Kaplan-Meier de evolución de la SG con respecto al tiempo de seguimiento (meses) de los pacientes de la muestra global.

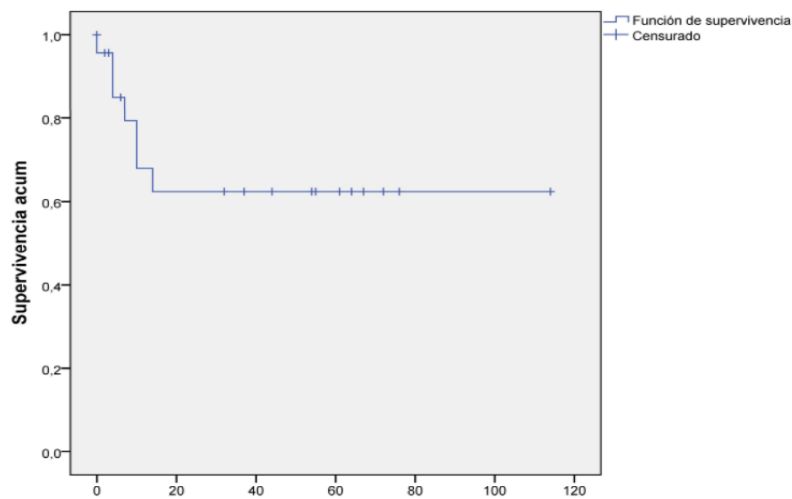


Figura 9. Gráfica Kaplan-Meier de evolución de la SLE con respecto al tiempo de seguimiento (meses) de los pacientes de la muestra global.

3.4 Relación del resto de variables con la supervivencia global

3.4.1 Tipo de CBF

Respecto al tipo de leucemia CBF, el tiempo medio de supervivencia global de la inversión del cromosoma 16 fue de 110 meses y 73 meses en la traslocación (8;21). Sin embargo, el resultado del contraste de hipótesis Log-Rank, con un valor p asociado 0,1, no nos permite rechazar la hipótesis nula de igualdad de supervivencia entre los grupos, ya que no se alcanza el nivel de significación estadística. A pesar de esto, por ser una variable de relevancia en este trabajo, adjuntamos la gráfica Kaplan-Meier.

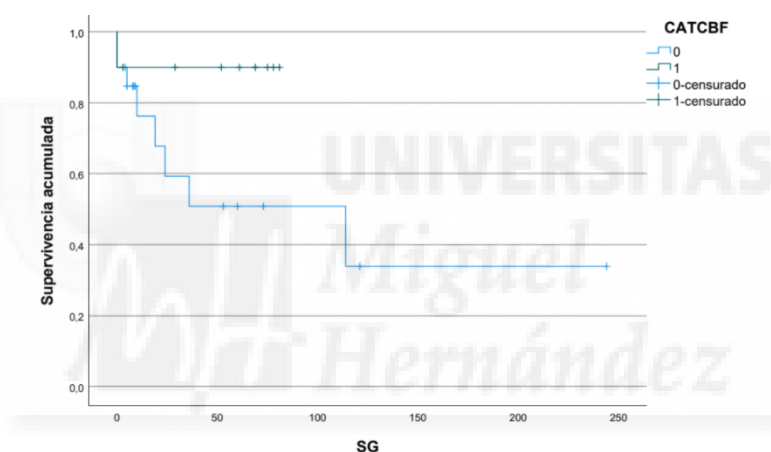


Figura 10. Curva de SG en función de tipo de CBF.

3.4.2 Edad

En este estudio, se empleó la edad como variable categórica y los resultados mostraron que el tiempo medio de supervivencia fue mayor para los pacientes que se encontraban entre los 40 y 60 años: 125 meses frente a los 60 del grupo de entre 20-40 años y 66 de los mayores de 60 años. Sin embargo, el resultado del contraste de hipótesis Log-Rank, con un valor estadístico de 0,224 y un valor p asociado 0,8, no nos permite rechazar la hipótesis nula de igualdad de supervivencia entre los grupos, ya que no se alcanza el nivel de significación estadística.

3.4.3 Leucocitosis

La media de tiempo de supervivencia o tiempo hasta evento (éxito) ha sido mayor en el grupo de pacientes que tenían entre 10.000 y 50.000×10^3 leucocitos (180 meses) frente a los que tenían cifras superiores a 50.000 y 100.000×10^3 leucocitos (59 y 39 meses,

respectivamente) y frente al grupo de menos de 10.000×10^3 leucocitos (95 meses), aunque el Log Rank no ha resultado estadísticamente significativo, con un valor p de 0,6.

3.4.4 Sexo

En lo concerniente al sexo, la supervivencia general fue de 124 meses para los varones y de 87 para las mujeres, sin resultar esta diferencia significativa (p 0,6). En cuanto al ECOG.

3.4.5 Presencia de mutación c-KIT

El tiempo medio de supervivencia global fue mayor, 60 meses frente a 8 meses, en aquellos pacientes con ausencia de mutación en protooncogén-KIT respecto los que la presentaban. En este caso, la prueba Log Rank, con un valor de p de 0,9 no demostró diferencias significativas. Por su relevancia como uno de los objetivos del trabajo, aportamos gráfico.

3.4.6 Resto de variables

En cuanto al ECOG, esquemas de tratamiento y TPH, no se han podido calcular estadísticas de ninguna de estas variables al tener alguno de los grupos que las componen todos sus eventos censurados.

3.5 Relación del resto de variables con la supervivencia libre de progresión

Ninguna de las variables descritas ha demostrado presentar diferencias en el comportamiento de la supervivencia libre de progresión que sean estadísticamente significativa, excepto los esquemas de tratamiento:

En los pacientes que recibieron el esquema LMA2010 (codificado como -1), la SLE es de 89 meses, los que recibieron el esquema LMA-CBF 2017 (codificado como 0) tienen una SLE de sólo 3 meses; el esquema LMA-CBF 2016 (codificado 1) presentó una SLE de 10 meses, frente a 19 del esquema LMA 2016 + GO. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas, con un valor de p de 0,01. Se adjunta gráfico.

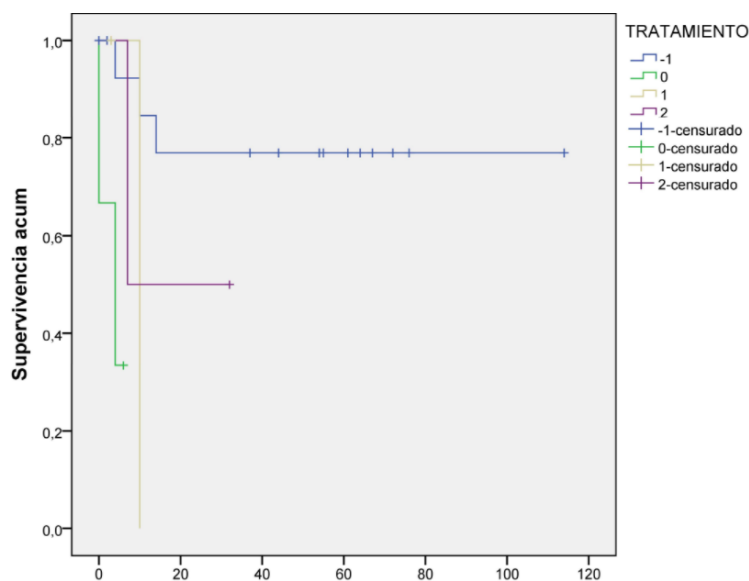


Figura 11. Curva de SLE en función del esquema terapéutico.

3.6. Análisis de factores pronósticos.

El análisis de regresión de Cox se ha realizado de forma univariante con la SLP y la única variable que ha resultado significativa, el esquema de tratamiento empleado. El resultado ha sido un HR de 1,5 (valor nulo >1), de forma que no es estadísticamente significativo, lo que implica que a pesar de haber encontrado diferencias significativas en las curvas de Kaplan-Meier no se puede establecer una correlación que implique un ascenso o descenso de la supervivencia libre de progresión en función de un tipo u otro de tratamiento.

4) DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La leucemia mieloide aguda es una de las hemopatías malignas de peor pronóstico, aunque poco frecuente en los adultos.

En este estudio, hemos recogido una muestra de 32 pacientes diagnosticados de leucemia mieloide aguda con dos alteraciones citogenéticas diferenciadas: la translocación $t(8;21)(q22; q22.1)$ y la inversión del cromosoma 16 $inv.(16)$ o $t(16;16)(p13.1; q22)$ (2).

4.1 Análisis de las variables cuantitativas y cualitativas

De los 32 pacientes, 22 presentaban un cariotipo compatible con $inv.(16)$, mientras que sólo en 10 se evidenciaba la traslocación $(8;21)$. Como aparece en las Tablas 1 y 2, en los últimos años el número de pacientes ha ido en incremento, no porque la incidencia de enfermedad haya aumentado, si no gracias a la mejoría y celeridad de las pruebas diagnósticas

citogenéticas y moleculares, que nos permiten una pronta clasificación del subtipo de leucemia en base al análisis mutacional y al estudio del cariotipo.

La media de edad al diagnóstico ha sido de 42 años, lo que coincide con la media de edad encontrada en el resto de series revisadas (1), ya que este subtipo de leucemia tiene mayor incidencia en el adulto joven que en pacientes más mayores. Posteriormente, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre el rango de edad al que se presenta la inv. (16) y la t (8;21) en nuestra población a estudio, siendo más frecuente la primera en el grupo de entre 40-60 años y la segunda, en el de 20-40 años.

En nuestro análisis, la incidencia en mujeres ha resultado algo mayor que en los varones (59,4% vs 40,6%), sin objetivarse diferencias significativas en cuanto al sexo entre los dos subtipos CBF.

La mayoría de las leucemias diagnosticadas en el estudio se corresponden con el subtipo M4 de la clasificación FAB, esto es debido a que la mayor parte de la muestra de pacientes están diagnosticados de leucemia mieloide con inversión del cromosoma 16 frente y el subtipo M4 se ha descrito predominantemente asociado a esta leucemia, frente a los pacientes con t (8;21), que frecuentemente se asocia al subtipo M2. Sin embargo, 2 de los pacientes presentan un subtipo distinto a M2 y M4 y no se pudo recoger información acerca de subtipo morfológico en 3 de los pacientes.

En cuanto al estado funcional o *performance status*, la mayoría de pacientes presentaban al diagnóstico una puntuación ECOG de 1 (59,4%), que se define como el estado físico en el que el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, pero desempeña normalmente sus actividades cotidianas (7). Este hecho de debutar con mínima sintomatología se encuentra en relación con la edad al diagnóstico y con los hallazgos de laboratorio encontrados, ya que como se ha demostrado en otras series de mayor número, con más de 300 pacientes, a mayor edad al diagnóstico, el pronóstico empeora de forma significativa en los dos subtipos CBF y una mayor leucocitosis se encuentra asociada a un peor pronóstico en la inv. (16), aunque no en t (8;21) (1).

Como hemos comentado anteriormente, la incidencia es mayor en pacientes jóvenes, por lo que presentan de forma habitual menos comorbilidades que los pacientes mayores, son candidatos a esquemas más intensivos de quimioterapia, como describiremos en el apartado correspondiente, y suelen debutar, en su mayoría, con leucocitosis moderada y citopenias no muy severas. En nuestro análisis, un 46,9% de los pacientes presentaban una cifra de leucocitos entre 10.000-50.000 $\times 10^3/\mu\text{L}$, mientras que sólo el 21,9% y el 12,5% presentaban cifras superiores a 50.000 y 100.000 $\times 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente; la cifra media de

hemoglobina fue de 9,4g/dl y sólo el 34,3% de los pacientes presentó menos de 30.000 x10³/μ plaquetas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos resultados entre los dos grupos CBF. Series mayores de pacientes han encontrados diferencias entre ambas, objetivando menor recuento leucocitario y mayor anemia y trombopenia en la t (8;21) frente a la inv. (16)(1).

En nuestro estudio, un 48,4% de los pacientes presentan negatividad para la mutación del protooncogén c-KIT frente al 19,4% que sí la presentan. Un 12,9% de los pacientes presentan otras mutaciones distintas a c-KIT, que se han comprobado frecuentemente asociadas a la leucemia mieloide aguda (FLT3-ITD y FLT3-TKD) pero que no han sido abordadas como variables a estudio de este trabajo. Finalmente, un porcentaje no desdeñable de pacientes (19%) no ha podido ser correctamente categorizado en función de la presencia o no de la mutación c-KIT al no encontrarse esta información en la historia clínica informatizada, ya que no se realizó un registro reglado de la información mutacional hasta 2011, con la incorporación de Gestlab©. Con los datos analizados, tal como aparece en la Tabla 8, no existen diferencias significativas en la presencia de mutación c-KIT entre los dos grupos CBF en nuestro estudio.

En cuanto al tratamiento administrado, se distinguen cuatro grandes grupos en función del esquema terapéutico empleado:

- 1) PETHEMA-LMA10- Esquema de Grupo de Riesgo Favorable
- 2) PETHEMA-LMA-CBF-2016 <70 años FIT.
- 3) PETHEMA-LMA-CBF-2016 <70 años FIT. FLAG-IDA
- 4) PETHEMA-LMA-CBF-2016 +GO (enmienda 2019)

Sin embargo, no todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión han recibido el protocolo establecido, bien por rápida progresión y empeoramiento de estado general durante el tratamiento, o bien por diagnóstico tardío de comorbilidades que contraindicaron la dosis de quimioterapia establecida, por lo que en el análisis de resultados se nos presentan algunos datos censurados. Se ha decidido incluir en el grupo del protocolo LMA10 a los pacientes diagnosticados antes del 2010, dado la similitud de los esquemas terapéuticos empleados entonces con el empleado en este protocolo, ya que crear una nueva categoría de tratamiento aumentaría la dispersión de resultados al contar con un número de muestra tan limitado.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (56,3%) recibieron el esquema terapéutico LMA2010. Un 9,5% recibió el esquema CBF-2016 y otro 9%, el esquema 2016 con FLAG-IDA.

Sólo un 12,5% de los pacientes han recibido la combinación de QT+GO, el más reciente de los esquemas terapéuticos, caracterizado por la combinación de quimioterapia a altas dosis con Gemtuzumab Ozogamicina (GO), un anticuerpo anti-CD33 (marcador sobre expresado en la célula leucémica mieloide) que ha demostrado ser particularmente efectivo en la LMA-CBF (5).

Estas diferencias se explican por criterios temporales: los protocolos CBF-2016 y CBF-2016 con FLAG-IDA estuvieron vigentes durante menos tiempo que el protocolo LMA2010, debido a la llegada de Gemtuzumab, y los pacientes diagnosticados entre estos años se dividieron entre ambos protocolos. Algunos de los pacientes diagnosticados tras la incorporación del protocolo con Gemtuzumab recibieron el esquema anterior debido a imposibilidad de llegar al diagnóstico citogenético y molecular en la primera semana del debut, condición indispensable para iniciar este fármaco.

Por lo que respecta a la respuesta terapéutica, el 75% de los pacientes diagnosticados tratados alcanzaron la remisión completa de enfermedad, definida por $<5\%$ de blastos en médula ósea y la restauración de la normal hematopoyesis, con recuperación de las cifras hemoperiféricas. Este 75% está compuesto por el 68,18% de las inv. (16) y el 90% de las t (8;21) y esta diferencia entre ambas sí ha resultado estadísticamente significativa con un valor de p de 0,02. Por lo que podemos concluir que, en nuestra muestra, las t (8;21) han alcanzado, en proporción, mayores tasas de remisión completa.

Sólo el 33,3% de los pacientes recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos, bien por formar parte de su esquema terapéutico o como consolidación tras una recaída. De este 33,3, un 13,3% fue trasplante autólogo y un 20%, trasplante alogénico. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de CBF.

Finalmente, la tasa de recaída de enfermedad fue de un 57,1%, sin diferencias entre los dos grupos y el porcentaje de éxitos, del 30%.

4.2 Relación del resto de variables con la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Enfermedad

Las variables a estudio no alcanzaron significación estadística suficiente para poder concluir que existen diferencias en lo que respecta a la SG.

En cuanto a la SLE, el análisis de las curvas Kaplan-Meier en función del esquema terapéutico, como aparece en la Figura 11, demostraron que existen diferencias

estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el tiempo libre de enfermedad de los pacientes según el esquema terapéutico administrado: el esquema asociado a un mayor tiempo libre de enfermedad (89 meses) fue el protocolo de 2010 y el que se ha visto asociado a un menor tiempo libre hasta la recaída (3 meses) ha sido el protocolo LMA-CBF 2017. Los protocolos LMA-CBF 2016 y LMA-CBF + GO, aportan una SLE de 10 y 19 meses, respectivamente.

Estas diferencias en parte son explicadas porque los pacientes que recibieron el protocolo de 2010 son pacientes diagnosticados con anterioridad y han tenido un tiempo de seguimiento más largo, sin embargo, los pacientes diagnosticados recientemente tienen un tiempo de seguimiento menor y, por tanto, menos probabilidades de presentar el evento a estudio (la recaída), por lo que muchos de esos casos en el estadístico han sido censurados.

Las principales diferencias del tratamiento con menor SLE respecto al resto es el uso de FLAG-IDA en todos los pacientes durante la consolidación. Se trata de esquema agresivo que otorga mayor toxicidad que el resto de protocolos (las diferencias entre protocolos se explican detalladamente en el apartado Introducción).

La particularidad del protocolo LMA-CBF+GO es que introduce Gemtuzumab desde la inducción hasta el fin de las consolidaciones, lo que ha aumentado la SG y la SLP en otras series mayores que han comparado tratamientos con y sin GO entre sí (4). En nuestro estudio no hemos podido reproducir estos resultados principalmente por el escaso número de pacientes en esta rama de tratamiento en comparación con los esquemas anteriores

4.4 Conclusiones e Investigaciones futuras

Respecto a los objetivos planteados en este trabajo, las conclusiones son las siguientes:

No hemos encontrado diferencias en la supervivencia global en los pacientes diagnosticados de leucemia aguda CBF en función de ninguna de las variables que se ha considerado llevar a estudio.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, sí existen diferencias en cuanto al tipo de tratamiento administrado, pero no se puede establecer una correlación que implique un ascenso o descenso de la supervivencia libre de progresión en función de un tipo u otro de

tratamiento. No se ha realizado un estudio comparativo de SG y SLE que enfrente al protocolo con Gemtuzumab frente a los protocolos que no lo emplean. Concluimos que éste debería ser el siguiente paso del proyecto para poder finalizar la investigación y esperamos realizarlo con mayor número de pacientes en la rama LMA-CBG+GO para obtener resultados significativos.

No hemos encontrado en este trabajo evidencia significativa de que la mutación c-KIT se asocie a una menor supervivencia global o libre de progresión. Sin embargo, nuestra principal limitación es la ausencia de un estudio mutacional completo en muchos de los pacientes, pero gracias a las muestras almacenadas en Biobanco este estudio podría realizarse *a posteriori*.



5) BIBLIOGRAFÍA

1. Jahn N, Terzer T, Sträng E, Dolnik A, Cocciardi S, Panina E, et al. Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication. *Blood Advances*. 2020;4(24)
2. Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, Petit A, Bucci M, Geffroy S, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(20).
3. Montesinos P, Sanz MÁ, Martínez Cuadrón D, Barragán E, González M. Recomendaciones para el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloblástica aguda CBF positiva en pacientes de edad menor o igual a 70 años candidatos a quimioterapia intensiva. 2016
4. Tarlock K, Alonzo TA, Wang YC, Gerbing RB, Ries R, Loken MR, et al. Functional properties of KIT mutations are associated with differential clinical outcomes and response to targeted therapeutics in CBF acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(16).
5. Montesinos P SM. Recomendaciones para el tratamiento de primera línea adaptado al riesgo de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad menor o igual a 65 años candidatos a quimioterapia intensiva. 2010.
6. SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 2017;4th.
7. Nabal M, Pascual A, Llombart A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. Vol. 38, Atención Primaria. 2006.

ANEXO 1



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 13 de mayo del 2021

Nombre del tutor/a	Pascual Fernández Abellán
Nombre del alumno/a	Elia Campos Davo
Tipo de actividad	2. Diseño de un estudio observacional: En este supuesto el alumno propone el diseño de un estudio que no se realiza. Tampoco accede a historias clínicas ni datos personales de ningún tipo
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	TÍTULO DEL PROYECTO Estudio de recaída en las leucemias mieloides agudas Core-Binding Factor positivas en función de las diferentes estrategias terapéuticas e influencia y su perfil mutacional.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210512233331
Código de Investigación Responsable	TFM.MMC.PFA.ECD.210512
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **TÍTULO DEL PROYECTO**
Estudio de recaída en las leucemias mieloides agudas Core-Binding Factor positivas en función de las diferentes estrategias terapéuticas e influencia y su perfil mutacional.

ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional: