



**EXPRESIÓN DE CD34 EN LOS BLASTOS LEUCÉMICOS COMO MARCADOR  
PRONÓSTICO PARA MUERTE, RECAÍDA O FALLA DE TRATAMIENTO EN  
RELACIÓN CON LA MORFOLOGÍA MONOCÍTICA DE LA LEUCEMIA  
MIELOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA  
“7x3” E HiDAC**

**YHONNY ROBERTO CÁRDENAS RODRÍGUEZ  
LEONARDO JOSÉ ENCISO OLIVERA  
MONICA PATRICIA LONDOÑO BARRERA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
UNIDAD FUNCIONAL DE HEMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
BOGOTÁ D.C.  
2010**

**EXPRESIÓN DE CD34 EN LOS BLASTOS LEUCÉMICOS COMO MARCADOR  
PRONÓSTICO PARA MUERTE, RECAÍDA O FALLA DE TRATAMIENTO EN  
RELACIÓN CON LA MORFOLOGÍA MONOCÍTICA DE LA LEUCEMIA  
MIELOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA  
“7x3” E HiDAC  
Protocolo de Investigación**

**YHONNY ROBERTO CÁRDENAS RODRÍGUEZ**

*Especialista en Medicina Interna y Residente de Hematología Clínica  
Universidad Nacional de Colombia*

**LEONARDO JOSÉ ENCISO OLIVERA**

*Especialista en Medicina Interna y Hematología Clínica  
Profesor de la Unidad de Hematología y Tutor  
Universidad Nacional de Colombia*

**MÓNICA PATRICIA LONDOÑO BARRERA**

*Bacterióloga – Microbióloga  
Coordinadora Citometría de Flujo  
Instituto Nacional de Cancerología*

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
UNIDAD FUNCIONAL DE HEMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
BOGOTÁ D.C.  
2010**

*A mi hijo Esteban*

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN .....	7
1.1. ABSTRACT.....	8
2. JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA .....	9
3. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y USO DE LOS RESULTADOS .....	10
4. MARCO TEÓRICO.....	11
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	16
5.1. HIPÓTESIS.....	16
5.2. OBJETIVO GENERAL.....	16
5.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
6. MATERIALES Y MÉTODOS .....	18
6.1. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO .....	18
6.2. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	18
6.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	21
6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	21
6.5. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN, INSTRUMENTOS A UTILIZAR Y MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS Y REDUCCIÓN DE SEGOS .....	22
6.6. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
7. RESULTADOS .....	25
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	27
9. BIBLIOGRAFÍA .....	28
10. CRONOGRAMA.....	31
11. PRESUPUESTO .....	32
12. ANEXOS	
12.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN.....	33
12.2. TABLAS.....	34
12.2.1. Tabla 1. Características basales de la cohorte analizada de pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá – Colombia.....	34
12.2.2. Tabla 2. Segmentación de la relación entre la expresión blástica de CD34 y el desenlace de pacientes con LMA en quimioterapia “7x3” e HiDAC, con base en la morfología monocítica en el INC de Bogotá – Colombia.....	35



## 1. RESUMEN

Diferentes estudios *in vitro* y algunos escasos estudios clínicos han demostrado asociación entre la expresión de CD34 y resistencia a la apoptosis y múltiples medicamentos de quimioterapia, por lo que se hace muy importante la exploración clínica de esta variable como factor pronóstico en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda y su posible modificación de efecto por parte de la morfología monocítica de algunas variedades de la enfermedad que tienen baja expresión conocida de CD34 (M5a y M5b), en todos los casos tratados con los esquemas de quimioterapia convencional que no han cambiado en más de una década.

Se plantea como objetivo primario determinar la posible modificación del efecto pronóstico de la expresión del CD34 dada por el componente monocítico de algunas variedades de la enfermedad. En pacientes diagnosticados y tratados de forma estándar en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá - Colombia como centro de referencia nacional y alta tecnología para esta patología.

Se concluye que la expresión de CD34 en los blastos de pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica es pronóstica, únicamente en aquellas que no tienen morfología monocítica. Sin embargo, contrario a los escasos datos informados en la literatura internacional, en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda sin morfología monocítica la expresión de CD34 superior al 20% del clon maligno, acarrea un buen pronóstico. Teniendo esta observación importantes implicaciones clínicas además de científicas, considerando lo novedoso del hallazgo respecto a la literatura internacional.

Palabras clave: Leucemia mieloblástica aguda, CD34, pronóstico.

## 1.1. ABSTRACT

Several studies *in vitro* and some clinical studies have shown association between CD34 expression and resistance to apoptosis and multiple drug chemotherapy, which is very important to the clinical examination of this variable as a prognostic factor in patients with acute myelogenous leukemia and its possible effect modification by the monocytic morphology of some varieties of the disease that have known low expression of CD34 (M5a and M5b), in all cases treated with conventional chemotherapy regimens that have not changed in over a decade.

The aim of the study is to determine the possible modification of the prognostic effect of CD34 expression given by the monocytic morphology of some varieties of the disease. In patients diagnosed and treated as standard in the National Cancer Institute of Bogota – Colombia, national referral center and high technology for the disease.

We conclude that the expression of CD34 on the blasts of patients with acute myelogenous leukemia non promyelocytic, is prognostic only in those without monocytic morphology. However, against to the limited data reported in the international literature in patients with acute myelogenous leukemia without monocytic morphology, CD34 expression more than 20% of the malignant clone, carries a good prognosis. This observation has important clinical implications in addition to scientific implications, considering the novelty of the finding regarding the international literature.

Key words: Acute myeloid leukemia, CD34, prognosis



## 2. JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

Durante los últimos años, se ha presentado un progreso dramático en descubrimientos respecto a la biología de la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA). Vienen descifrándose numerosas condiciones biológicas implicadas en la fisiopatología y múltiples factores pronósticos en busca de opciones terapéuticas dirigidas a blancos, ya que la terapia estándar permanece sin cambios por más de una década sin mayores modificaciones en el pronóstico.

Se ha asociado la resistencia a la apoptosis y a múltiples drogas de quimioterapia, con malos desenlaces en pacientes con la enfermedad. A su vez, se ha determinado en diferentes estudios, que la expresión en los blastos leucémicos del marcador de inmadurez celular CD34 al diagnóstico por citometría de flujo, implica la presencia de los factores mencionados en el clon celular maligno. Prácticamente todos estos estudios en la literatura a nivel internacional, han sido realizados en modelos *in vitro*, haciendo importante demostrar este marcador de riesgo como asociado a desenlaces clínicos en pacientes tratados de forma estándar para la enfermedad. Muy útil en medios como el colombiano, donde los recursos para estudios en biología molecular y genética son limitados, y donde las técnicas de citometría de flujo se encuentran disponibles. De otra parte, se conoce que las variedades de Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica con morfología monocítica tienen *per se* una baja expresión de CD34 y no se conoce como puede esto modificar su valor pronóstico en estas variedades de enfermedad.

La identificación de factores pronósticos adicionales a los genéticos es importante en el desarrollo de terapias adaptadas al riesgo en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica. Además, en medios como el colombiano se hace importante la identificación de factores pronósticos al alcance del clínico en el ejercicio común, que le permitan tomar decisiones terapéuticas en el cuidado de los pacientes.

### **3. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y USO DE LOS RESULTADOS**

Los pacientes incluidos en el análisis, ya han recibido un tratamiento estándar en humanos para su enfermedad. No recibieron terapia experimental y tampoco fueron sometidos a riesgos mayores a los que inherentemente tienen como parte de su padecimiento de salud. De acuerdo a la resolución del entonces Ministerio de Salud: 8430 del 4 Octubre de 1993 en su artículo 11, esta investigación se clasifica como SIN RIESGO para el paciente. El grupo investigador está compuesto por personas éticas en el manejo de los datos. Los miembros del grupo investigador declaran igualmente que no hay conflictos de interés de ningún tipo para la realización del presente estudio.

Los resultados obtenidos del análisis serán socializados en revistas científicas con reserva en la identidad de los pacientes.

#### 4. MARCO TEÓRICO

La Leucemia Mieloblástica Aguda se caracteriza por una proliferación anormal de células mieloides a nivel de la médula ósea con detención en su proceso de maduración en las etapas primarias, lo que conduce a insuficiencia medular y fallecimiento del paciente secundario a este proceso <sup>(1, 2, 3)</sup>.

En los Estados Unidos, se ha considerado una incidencia anual de 2.4 casos por 100.000 habitantes con un importante aumento en la población mayor de 60 años de hasta 12.6 casos por 100.000 habitantes. En ambas situaciones con supervivencias muy cortas en el tiempo, definidas a 5 años como del 15% con un máximo de 40%. La terapia estándar no se ha modificado en más de una década y 66% de los pacientes jóvenes junto con el 90% de los pacientes ancianos, continúan muriendo a causa de la enfermedad <sup>(3, 4)</sup>.

La presentación clínica de la enfermedad es variable, pero en general los pacientes se encuentran con síntomas y signos del fallo medular como sangrados, fiebre por infecciones, disnea de esfuerzo y manifestaciones de los órganos eventualmente infiltrados como leucemia cutis, gingivostomatitis, hepatomegalia con ictericia, esplenomegalia, dolor óseo y/o linfadenopatías. Cuando se presenta con hiperleucocitosis (superior a 100.000), los pacientes pueden tener síntomas de leucoestasis como encefalopatía, visión borrosa y sangrados <sup>(2, 3, 4, 5)</sup>.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud en su última clasificación ha definido diferentes subgrupos para la Leucemia Mieloblástica Aguda con “anormalidades citogenéticas recurrentes”, que reflejan el creciente interés y los recientes y abundantes hallazgos de anormalidades citogenéticas que permiten definir entidades diferentes de acuerdo a éstas. El interés radica básicamente en la posibilidad y necesidad de desarrollo de terapias “dirigidas al blanco”, cuyo modelo como patología ha sido liderado por la Leucemia Mielógena Crónica y los inhibidores de tirosina quinasa, seguido de cerca por la Leucemia Promielocítica Aguda y su terapia de diferenciación con retinoides; llegando a reducir las consecuencias no deseables de la terapia citotóxica estándar y clásica <sup>(1, 5)</sup>.

Lamentablemente, estas terapias al blanco se encuentran en desarrollo para la Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica y los pacientes continúan siendo tratados con los protocolos estándar de terapia citotóxica <sup>(1, 5)</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad en la actualidad se basa en el estudio morfológico, la inmunotipificación de las células tumorales mediante análisis por citometría de flujo y el análisis citogenético convencional y por técnicas de biología molecular ampliamente difundidas en la actualidad aunque de difícil disponibilidad en países como Colombia <sup>(1, 4, 5)</sup>.

El pronóstico de la enfermedad se considera dependiente de variables relacionadas con el paciente y variables de la presentación de la enfermedad. Dentro de las relacionadas con el paciente se consideran la edad de presentación, el estado funcional, las comorbilidades y la preexistencia en el tiempo de enfermedades hematológicas como la mielodisplasia o enfermedades malignas diversas que hayan requerido tratamiento con quimioterapia. Dentro de las variables asociadas a la enfermedad se consideran la leucocitosis superior a 30.000 al momento de la presentación, los subtipos morfológicos de acuerdo a la antigua clasificación FAB (Franco-Americo-Británica) teniendo cada grupo pronósticos diferentes y, los hallazgos citogenéticos que permiten definir grupos de pacientes con alto, intermedio y bajo riesgo <sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup>.

Dentro de la clasificación FAB, el grupo de leucemias con morfología monocítica, conocidas en esta como M5a (monoblástica) y M5b (monocítica); tienen como característica particular en su inmunofenotipo una tendencia a baja expresión de CD34, encontrándose habitualmente este marcador positivo sólo hasta en el 30% o menos de los casos. Esto ha sido ratificado en la clasificación OMS actual dentro del grupo de Leucemias Mieloblásticas Agudas no clasificadas en otra parte. Cabe anotar que por las conocidas propiedades biológicas del monocito con su expresión variable de factor tisular, este grupo de enfermedad tiene una importante tendencia a presentar complicaciones hemorrágicas por coagulopatía de consumo en su estado agudo y durante la inducción de remisión, con implicación pronóstica adversa ya conocida <sup>(1, 2)</sup>.

El tratamiento de la enfermedad se divide en la actualidad en terapia de inducción y terapia pos remisión y se utilizan los diferentes esquemas de acuerdo al grupo de edad y de riesgo en que se encuentre el paciente, considerando la falta de respuesta a la inducción con implicación pronóstica adversa <sup>(4, 5)</sup>.

La terapia de inducción estándar en la actualidad, como desde hace más de una década, continúa siendo el esquema de quimioterapia conocido como “7x3” ó “7+3”; en donde se utilizan dosis de Citarabina (AraC) de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día de superficie corporal en infusión continua de 24 horas por 7 días y una antraciclina por 3 días (Idarrubicina 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>/día, Daunorrubicina 60 a 90 mg/m<sup>2</sup>/día o Mitoxantrona 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>/día); con la capacidad de inducir remisión de la enfermedad oscilante entre el 60 y el 80% en los pacientes tratados. El esquema debe ser iniciado tan pronto como se haga el diagnóstico, ya que los retrasos se han relacionado a deterioro general en el pronóstico. Han fallado en demostrar aumento en las tasas de remisión diferentes protocolos con otros medicamentos como Fludarabina, Etopósido, Tiotepa, Topotecan y Tioguanina. Se encuentra en estudio el uso de Gentuzumab ozogamicina y la “iniciación” (del inglés “priming”) con factores de crecimiento durante la inducción <sup>(4, 5)</sup>. El logro de la primera remisión completa se ha constituido en un importante objetivo dentro del tratamiento de estos pacientes como punto fundamental de partida para las terapias posremisión, con implicaciones pronósticas <sup>(12)</sup>.

En cuanto a las terapias pos remisión, los estudios de CALGB demostraron que la terapia con protocolo de altas dosis de Citarabina (HiDAC) fue superior al uso de dosis intermedias o bajas como terapia de consolidación en pacientes con remisión de la enfermedad, utilizando Citarabina 3g/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 12 horas los días 1, 3 y 5, mensual por 3 ó 4 meses; permitiendo ajuste a 1g/m<sup>2</sup> en la dosis de acuerdo a edad, comorbilidades y toxicidad no hematológica grado 3 ó 4 en protocolos previos <sup>(3, 4)</sup>. Este protocolo también puede ser usado a manera de reinducción, cuando se presentan fallas con el uso del “7x3”.

En ambos casos, no se han definido los resultados diferenciales de acuerdo a los diversos grupos de anormalidades citogenéticas <sup>(3, 4)</sup>.

Es importante resaltar, que algunos pacientes por edad y condiciones de base, reciben únicamente inducción con esquema “7x3”, pero no se consideran aptos para recibir consolidaciones intensivas con quimioterapia HiDAC como terapia posremisión <sup>(5)</sup>.

Como se ha anotado, a pesar de la remisión inicial en un alto porcentaje de los casos, la historia de resistencia primaria y de recaída de la enfermedad es una

constante frecuentemente observada. Diferentes estudios han demostrado la asociación entre la expresión de CD34 en los blastos mieloides y la sobreexpresión de BCL-2 y Glicoproteína P (Pgp) como indicadores de resistencia a la apoptosis y a múltiples drogas de quimioterapia. Además se ha identificado a la Pgp como inhibidor de la apoptosis mediada por caspasas <sup>(6)</sup>.

La quimioterapia actual, produce la muerte celular principalmente induciendo apoptosis por daño en el ADN. Por lo tanto, se considera que la expresión de marcadores de resistencia a la apoptosis o de resistencia a drogas de quimioterapia implica un peor pronóstico en los enfermos, de acuerdo a los diferentes fenotipos expresados. La expresión de CD34 en los blastos leucémicos se ha asociado a fenotipos agresivos de la enfermedad con subtipos más inmaduros en la antigua clasificación FAB (M0 y M1), cariotipos con anomalías desfavorables y bajas tasas de remisión completa y supervivencia total. Mientras que la no expresión o expresión baja de CD34 se da principalmente en las Leucemias Mieloblásticas Agudas con morfología monocítica (M5a y M5b) sin que se haya valorado previamente el efecto de la expresión de CD34 en estas variedades. De la misma forma, se ha dicho en los estudios *in vitro* que las células de LMA sin expresión de CD34 son más susceptibles a la apoptosis espontánea e inducida por medicamentos, pero sin especificar si se tratan o no de leucemias con morfología monocítica <sup>(3, 7)</sup>.

En otras latitudes, se ha logrado demostrar la expresión de CD34 por encima del 20% del clon celular maligno como factor pronóstico desfavorable <sup>(8)</sup> y la asociación de esta expresión y la resistencia a la apoptosis y la quimioterapia parece acentuarse en los pacientes mayores de 60 años de edad con la enfermedad <sup>(9)</sup>.

Todos estos experimentos han conducido a la búsqueda de nuevas terapias en LMA que sean capaces de inducir mayor muerte celular por mecanismos distintos y además potenciar los efectos de la quimioterapia citotóxica utilizada actualmente, siendo este el caso del inhibidor del proteosoma, Bortezomib <sup>(10)</sup>.

Finalmente, se ha logrado establecer relación entre la ausencia de expresión de CD34 y anomalías citogenéticas de buen pronóstico como la mutación del *nucleofosmin*, NPM1 <sup>(11)</sup>.

Considerando todo lo anteriormente expuesto, se hace relevante valorar si hay modificación del efecto pronóstico conocido de la expresión de CD34 por parte de la morfología monocítica de algunas variedades de la enfermedad.

## **5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **5.1. HIPÓTESIS**

La frecuencia de eventos (falla de inducción, recaída o muerte el que ocurra primero) luego de recibir quimioterapia de inducción en pacientes adultos con Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica, está determinada por la expresión o no de CD34 en los blastos leucémicos, con efecto mediado por la morfología monocítica de la enfermedad.

### **5.2. OBJETIVO GENERAL**

Establecer el efecto pronóstico de la expresión de CD34 en blastos leucémicos sobre la tasa de incidencia de eventos (muerte, recaída o falla), en relación con la morfología monocítica de la Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica.

### **5.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la edad de los pacientes adultos al momento del diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica (LMA) en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá – Colombia (INC).
- Describir la frecuencia de presentación por sexo de la LMA en pacientes adultos en el INC.
- Describir la distribución de presentación del componente monocítico (M5a y M5b) morfológico de las LMA diagnosticadas en el INC y llevadas a tratamiento en pacientes adultos en el INC. E igualmente la distribución en todas las categorías FAB.
- Describir la distribución de pacientes en los diferentes grupos citogenéticos de riesgo conocidos para LMA en los pacientes diagnosticados y llevados a tratamiento de pacientes adultos en el INC.
- Describir la distribución de la expresión blástica de CD34 en las LMA diagnosticadas y tratadas en el INC.
- Describir con base en la presentación de componente monocítico de LMA de los pacientes adultos diagnosticados y tratados en el INC, la distribución de la expresión de CD34 por los blastos leucémicos.
- Determinar la tasa de incidencia de eventos (número de eventos/personas-mes) de pacientes adultos con diagnóstico y tratamiento de LMA en el INC, con base en la expresión de CD34 por los blastos leucémicos.



- Establecer la razón de tasas de incidencia de eventos entre pacientes adultos con diagnóstico y tratamiento de LMA en el INC con base en la expresión blástica de CD34 y categorizados con base en la expresión morfológica monocítica de los blastos leucémicos.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Cohorte histórica abierta, compuesta por pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica y que fueron llevados a tratamiento activo con quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2007 y el 30 de junio de 2010.

### 6.2. DEFINICIONES OPERACIONALES

- *Diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda:* Se diagnosticó Leucemia Mieloblástica Aguda de acuerdo a los criterios morfológicos estándar con presencia de 20% o más mieloblastos en médula ósea o sangre periférica incluidos promonocitos como equivalentes a blastos en las variedades pertinentes, diferencial contado en 500 células de médula ósea o al menos 200 leucocitos en sangre periférica, por técnicas de estudio patológico en mielograma y biopsia. Para distinguir los blastos fue permitido considerar hallazgos morfológicos (v.g. bastones de Auer) compatibles con las diferentes variedades y el estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo compatible con blastos mieloides <sup>(1, 5)</sup>. Además, por criterios clínicos, morfológicos y de inmunofenotipo por citometría de flujo, se pudo diagnosticar y diferenciar las diferentes variedades morfológicas con subtipos FAB y las leucemias mieloblásticas agudas relacionadas con cambios displásicos, las asociadas a terapia y las promielocíticas que se consideraron enfermedades diferentes.
- *Exclusión de Leucemia Promielocítica Aguda:* No se incluyeron pacientes con leucemias mieloblásticas agudas cuya morfología fuera compatible con presencia aumentada de promielocitos tumorales, presentaran la t(15;17) positiva, al diagnóstico o con posterioridad y/o hubieran recibido tratamiento de diferenciación conocido con ácido todo transretinóico <sup>(1)</sup>.
- *Porcentaje de CD34 en el clon leucémico:* Para el diagnóstico de la enfermedad y la determinación del porcentaje de expresión de CD34 en el clon tumoral, se utilizó técnica de citometría de flujo estandarizada y validada en el Instituto Nacional de Cancerología especificada en las guías de manejo con las que se viene trabajado en la Institución desde la habilitación del servicio en años anteriores a la atención de los pacientes del estudio, como

exigencia de las autoridades de salud pertinentes. Los análisis se practicaron utilizando el citómetro de 4 colores marca BECTON DICKINSON™ FACS CANTO II®; junto con el anticuerpo monoclonal antiCD34 PHICOERITRINA (PE) de la casa comercial BECTON DICKINSON™ Clon 8612® utilizado en todos los pacientes incluidos en el estudio durante el periodo analizado.

- *Grupos de CD34:* Para efectos de este estudio se consideraron CD34 positivos los pacientes cuyo clon leucémico tuvo una expresión entre el 21 y el 100%, mientras que se consideraron negativos aquellos con expresión entre 0 y 20%.
- *Leucemias Mieloblásticas Agudas con morfología monocítica:* Para efectos de este estudio se consideraron leucemias con morfología monocítica, aquellas con criterios morfológicos correspondientes a los grupos M5a y M5b de la clasificación FAB.
- *Grupos citogenéticos de riesgo:* Para efectos de este estudio, se clasificaron los grupos de riesgo citogenético mediante técnica de cariotipo convencional con bandeado G ó Q, FISH y técnicas de PCR disponibles, de acuerdo con las guías de manejo del servicio de genética del Instituto Nacional de Cancerología y en consideración a lo descrito en la literatura, así <sup>(1, 5)</sup>:
  - *Favorable:* t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) ó t(16;16)(p13.1;q22) CBFβ-MYH11.
  - *Intermedio:* Cariotipo normal, t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL, o anomalías no descritas como favorables ni desfavorables.
  - *Adverso:* inv(3)(q21q26.2) ó t(3;3)(q21;q26.2) RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23);-5 ó del(5q); -7; (17p) anormal y cariotipo complejo definido como 5 o más anomalías.
- *Quimioterapia de inducción con protocolo "7x3":* Los pacientes recibieron el protocolo dentro de las siguientes dosis de medicamentos; Citarabina (AraC) de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día de superficie corporal en infusión continua de 24 horas por 7 días y una antraciclina por 3 días (Idarrubicina 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>/día, Daunorrubicina 60 a 90 mg/m<sup>2</sup>/día o Mitoxantrona 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>/día) <sup>(2, 5)</sup>. Durante la administración de la misma, los pacientes recibieron el soporte necesario para atención de neutropenia febril, micosis invasivas y demás condiciones críticas posibles de acuerdo con las guías de tratamiento utilizadas en el Instituto Nacional de Cancerología desde la habilitación del servicio.

- *Reinducción con protocolo HiDAC:* Consistió en altas dosis de Citarabina utilizando  $3\text{g}/\text{m}^2$  de superficie corporal cada 12 horas los días 1, 3 y 5; permitiéndose ajuste a  $1\text{g}/\text{m}^2$  en igual forma de administración, de acuerdo a edad, comorbilidades y toxicidad no hematológica grado 3 ó 4 en los ciclos de quimioterapia previos<sup>(2, 5)</sup>. Indicado como reinducción en los casos en que no se logró obtener remisión morfológica con el “7x3”. Los pacientes también pudieron recibir este protocolo mensual por tres o cuatro oportunidades a manera de consolidación luego de alcanzar el estado de remisión morfológica. Durante la administración de la misma, los pacientes recibieron el soporte necesario para atención de neutropenia febril, micosis invasivas y demás condiciones críticas posibles de acuerdo con las guías de tratamiento utilizadas en el Instituto Nacional de Cancerología desde la habilitación del servicio.
  
- *Definición de remisión morfológica completa:* Se consideró remisión morfológica completa estricta de la enfermedad de acuerdo a los siguientes criterios<sup>(1, 5, 12)</sup>:
  - Recuento de blastos en médula ósea inferior al 5%.
  - Ausencia de bastones de Auer.
  - Ausencia de enfermedad extramedular (sarcoma mieloide).
  - Recuento de neutrófilos superior a  $1 \times 10^9/\text{L}$ .
  - Recuento de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/\text{L}$ .
  - Independencia de transfusión.
  - Se definió como remisión morfológica completa con recuperación hematológica incompleta a todos los pacientes con los criterios anteriores excepto los recuentos celulares de recuperación inferiores a lo anotado.
  - Los pacientes que cumplieron cualquiera de las dos categorías de remisión completa previamente definidas, se consideraron como en “remisión morfológica completa” para efectos de este estudio.
  
- *Recaída morfológica:* Recuento de 5% o más de blastos en médula ósea, luego de haberse documentado previamente un estado de remisión morfológica completa<sup>(12)</sup>.
  
- *Falla del tratamiento:* Se consideró falla del tratamiento la imposibilidad de lograr el estado de remisión morfológica completa luego de la apropiada administración de un protocolo “7x3” como inducción y un protocolo HiDAC como reinducción.

- *Desenlace*: Para efectos de este estudio, se construyó un desenlace combinado, dado por los siguientes eventos: muerte por cualquier causa, recaída morfológica y falla del tratamiento <sup>(12)</sup>. Se consideró evento el que ocurrió primero.

### **6.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio, se definió mediante censo hospitalario comprometiendo todos los pacientes diagnosticados como casos nuevos de Leucemia Mieloblástica Aguda, en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 1 de mayo de 2007 y el 30 de Junio de 2010 (38 meses). Siendo esta la población de referencia, se define la población blanco, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

### **6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### 6.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años sin límite superior de edad.
- Diagnóstico confirmado y tratamiento completo Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá – Colombia. El diagnóstico debió incluir el porcentaje de expresión del CD34 en el clon maligno, medido por citometría de flujo.
- Haber recibido quimioterapia de inducción “7x3” de acuerdo a criterio del clínico tratante. Si se alcanzó remisión morfológica completa, el paciente pudo continuar en consolidaciones u observación. Para alcanzar la remisión, también pudo haber recibido un ciclo de quimioterapia HiDAC como reinducción de remisión luego del “7x3”, de acuerdo al protocolo y a criterio del clínico tratante considerando la edad, el estado funcional y las comorbilidades del paciente para recibirlo. En seguida, también pudieron continuar en consolidaciones u observación.

#### 6.4.2. Criterios de exclusión

- Leucemia promielocítica aguda. Se excluyeron pacientes con leucemias mieloblásticas agudas cuya morfología fuera compatible con presencia aumentada de promielocíticos, presentaran la t(15;17) positiva, al

diagnóstico o con posterioridad o hubieran recibido tratamiento de diferenciación conocido con ácido todo transretinóico.

- Tener diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda que perteneciera a las categorías de leucemia asociada a terapia previa, tampoco a la relacionada con cambios displásicos ni sarcoma mieloide. El paciente no debió haber recibido quimioterapia y/o radioterapia previa por ninguna otra condición benigna o maligna ni tener enfermedad hematológica previa de tipo síndrome mielodisplásico, aplasia medular adquirida o constitucional, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndromes mieloproliferativos crónicos (mielofibrosis primaria, policitemia vera, trombocitemia esencial...), ni trasplante de médula ósea previo.

## **6.5. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN, INSTRUMENTOS A UTILIZAR Y MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS Y REDUCCIÓN DE SESGOS**

6.5.1. *Toma y procesamiento de muestras:* En todos los estudios de laboratorio requeridos para la realización de este estudio, se tomaron las muestras y se procesaron de acuerdo a los protocolos establecidos en las guías de tratamiento de cada servicio, exigidas por las autoridades competentes para la habilitación los mismos, que se usan como estándar en el Instituto Nacional de Cancerología. Esto incluyó el servicio de hematología en cuanto a la toma de muestras de médula ósea, su transporte, el procesamiento morfológico, genético y de citometría de flujo.

Se asumió que los análisis de laboratorio en cuanto a sus técnicas, han sido validados y son reproducibles con adecuada correlación intraobservador e interobservador (en citometría de flujo, siempre el mismo), superior al 80%. Todo esto dentro de los procesos de calidad de cada laboratorio exigidos por las autoridades competentes.

6.5.2. *Recolección de datos:* Mediante revisión directa de los libros de registro de los servicios de Morfología y Citometría de Flujo adscritos al departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología, se obtuvieron los números de historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia Mieloblástica Aguda, para ser digitados en hoja de Microsoft<sup>TM</sup> Excel<sup>®</sup> y proceder con la recolección de datos en físico en el Instrumento de Recolección (ver Anexo 1) consultando directamente el sistema informático de registro INC-SAP<sup>®</sup> donde se

encuentran disponibles las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

6.5.3. *Control de sesgos:* Se consideraron posibilidades de sesgo, la valoración de datos de grupos y eventos por el mismo observador al no haber enmascaramiento. Adicionalmente, existía la posibilidad de ausencia de datos, sin embargo en ningún caso se aplicaron inferencias clínicas para completarlos y se trataron como “datos faltantes o ausentes”. La base de datos fue manipulada por duplicado con restricción de acceso a los datos, en todos los casos guardando copias de la base original obtenida de acuerdo a lo previsto.

6.5.4. *Causas de censura durante el seguimiento:* Se censuraron los pacientes que no habían presentado evento al momento de finalizar el tiempo de estudio y los que tuvieron pérdida de seguimiento, en todos los casos se informa cuál censura fue aplicada. En ningún caso se tomaron censuras de tipo informativo.

## **6.6. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos obtenidos en los instrumentos de recolección en físico, fueron tabulados para permitir obtener y calcular mediante el análisis de variables los resultados objetivo del estudio así:

- Se describió el censo hospitalario realizado con número y porcentaje de pacientes incluidos y excluidos y su causa.
- Las descripciones de las variables cuantitativas (edad y recuento de leucocitos al diagnóstico) se realizaron mediante medias y desviación estándar, siempre que se cumplieran con los supuestos de aleatoridad y normalidad, evaluados mediante pruebas de rachas y de Shapiro-Wilk respectivamente; en caso contrario se describieron mediante medianas y los límites superior e inferior de los rangos intercuartílicos de las distribuciones de las variables.
- La descripción de las variables nominales (sexo, grupo citogenético, morfología monocítica, morfología FAB) y ordinales (expresión de CD34 por los blastos leucémicos), se realizaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.
- Se describió la densidad de incidencia de eventos de desenlace (número de eventos/pacientes-mes) en relación con la expresión de CD34 en los blastos leucémicos. Se estimó la Razón de Tasas de Incidencia (RTI) entre

grupos de pacientes, en relación con la expresión de CD34 en los blastos leucémicos.

- Con base en la morfología monocítica de la LMA, se estratificó la asociación entre expresión de CD34 por los blastos leucémicos y la tasa de eventos de desenlace. Para determinar la homogeneidad de las RTI específicas de los estratos, se empleó la prueba de homogeneidad de Breslow-Day. Puesto que se determinó heterogeneidad de las RTI entre los estratos dados por la morfología monocítica de la LMA (modificación de la medida del efecto), solamente se informan los valores de RTI cruda y específicas de los estratos, y no se estimó la independencia condicional de la relación entre expresión de CD34 por los blastos leucémicos y el desenlace. A pesar de ser un censo de todos los casos de LMA en el INC, se estimaron intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de las RTI cruda y específicas por estratos, al considerar los pacientes estudiados como constitutivos de otras poblaciones de estudio de LMA aún mayores.

Todas las pruebas estadísticas empleadas fueron de dos colas, con valor *alpha* de 0.05. Se emplearon los programas estadísticos SPSS 18.0.0 y Epidat 3.1.



## 7. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2007 y el 31 de junio de 2010, se diagnosticaron 128 casos nuevos de Leucemia Mieloblástica Aguda en el Instituto Nacional de Cancerología.

Del total de 128 pacientes se excluyeron 79 del análisis así: 21 pacientes (16,4%) que fueron dejados en cuidado paliativo por los especialistas tratantes, 19 pacientes (14,4%) con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda, 13 pacientes (10,1%) correspondientes a la categoría de Leucemia Mieloblástica Aguda relacionada con cambios displásicos, 12 pacientes (9,3%) que iniciaron tratamiento y seguimiento en el INC pero tuvieron que continuarlos en instituciones diferentes por asuntos de orden administrativo, 11 pacientes (8,6%) con imposibilidad de acceso a la historia clínica como unidad de análisis, 2 pacientes (1,5%) correspondientes a la categoría de Leucemia Mieloblástica Aguda secundaria a terapia previa y, un paciente (0,7%) con sarcoma mielóide sin manifestación leucémica.

Los restantes 49 pacientes del total (38,2%) fueron llevados a tratamiento activo de la enfermedad con quimioterapia y se incluyeron en el análisis. Por no tener disponibilidad del dato de variedad morfológica en 3 pacientes, estos se exceptuaron de los análisis en los que participó la clasificación morfológica.

Dentro de los 49 pacientes analizados se presentaron los siguientes eventos de desenlace: 16 pacientes (32,6%) fallecieron durante la inducción, 3 pacientes (6,1%) presentaron falla del tratamiento, mientras que los restantes 30 pacientes (61,2%) lograron el estado de remisión morfológica completa. Requirieron reinducción con HiDAC para lograr el estado de remisión morfológica completa 11 pacientes (22,4% sin respuesta a "7x3"), dentro de los que 8 (72,7% de respuesta a reinducción HiDAC) lograron remisión completa y los restantes 3 fueron los considerados con falla de tratamiento.

De los 30 pacientes con remisión morfológica completa, uno murió sin recaer, 10 pacientes (20,4% de los 49 pacientes) presentaron recaída durante el seguimiento y en total se dieron 19 censuras de los tiempos de seguimiento, de las que 14

fueron administrativas por cierre del estudio y 5 fueron por pérdida de seguimiento de los pacientes.

En resumen, los eventos de desenlace se presentaron así: 17 pacientes con muerte por cualquier causa, 10 pacientes con recaída y 3 pacientes por falla del tratamiento de inducción de remisión.

Para apreciar los descriptivos de las variables cuantitativas, nominales y ordinales de base de los pacientes componentes a la cohorte, puede consultarse la Tabla 1.

La mediana de tiempo de seguimiento de toda la cohorte fue 4,53 meses. La mediana del tiempo de seguimiento para los pacientes que presentaron eventos del desenlace fue 1,16 meses y la de los pacientes censurados fue 7,59 meses.

La tasa cruda de incidencia de eventos de los pacientes con expresión blástica de CD34  $\leq 20\%$  fue 19,1 eventos/100 pacientes-mes en comparación con la tasa cruda de incidencia de eventos de los pacientes con expresión blástica de CD34  $>20\%$ , de 6 eventos/100 pacientes-mes, lo que corresponde a una Razón de Tasas de Incidencia (RTI) de 3,18.

La Tabla 2, muestra la segmentación de la relación entre la expresión blástica de CD34 y el desenlace de pacientes adultos con LMA en quimioterapia "7x3" e HiDAC, con base en la morfología monocítica. Se rechazó la hipótesis nula de homogeneidad de las RTI específicas de estrato, lo que implica que la presencia de la morfología monocítica en la LMA del adulto modifica la fuerza de la medida del efecto de la expresión de CD34 por los blastos leucémicos sobre el desenlace combinado de los pacientes y no es un factor de confusión.

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo planteado del estudio fue establecer la existencia de modificación del efecto pronóstico con significancia estadística, de la expresión de CD34 positiva y negativa en relación con la presencia o no de morfología monocítica en la Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica. Esto considerando la información científica disponible indicativa de buen pronóstico asociado a la expresión negativa de CD34 y la tendencia de las LMA con morfología monocítica a presentar inmunofenotipo con CD34 negativo, sin que se haya observado un general un buen pronóstico en estas variedades de enfermedad, posiblemente debido a su tendencia a presentar complicaciones hemorrágicas graves.

El objetivo fue logrado luego de rechazar la hipótesis nula de homogeneidad de las Razones de Tasa de Incidencia específicas de estrato. Indicando que la presencia de morfología monocítica es capaz de modificar la fuerza de la medida del efecto de la expresión de CD34 sobre el desenlace combinado.

En los subgrupos sin morfología monocítica se presentó una menor cantidad de eventos en los pacientes con expresión de CD34 positiva, en un periodo de tiempo mayor en riesgo de presentar evento; permitiendo concluir la anotada modificación del efecto pronóstico del CD34. Por su parte, en los subgrupos con morfología monocítica, aunque pareciera haber una asociación protectora de la baja expresión de CD34 para presentar evento, no pudo determinarse significancia estadística, por lo que a partir de los datos analizados no puede demostrarse participación pronóstica del CD34 en este subgrupo.

Se concluye que en pacientes con leucemia mieloblástica aguda no promielocítica, la expresión de CD34 en los blastos leucémicos es pronóstica únicamente en aquéllos sin morfología monocítica, es decir, que la combinación de tener CD34 positivo en LMA sin morfología monocítica es lo que tiene impacto pronóstico favorable. Paradójicamente a lo informado en la literatura, en pacientes con LMA sin morfología monocítica, la expresión de CD34 acarrea buen pronóstico.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

(1) *Daniel A. Arber, Clara Bloomfield, Michelle LeBeau, Georges Flandrin, Brunangelo Falini, James Vardiman, Juergen Thiele, Richard Brunning, Attilio Orazi, Loann Peterson, Anna Porwit.* **Acute Myeloid Leukaemia and Related Precursor Neoplasms**, Capítulo 6 en WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> Edition. 2008. Páginas 109 – 147. Lyon. International Agency for Research on Cancer.

(2) *Baer MR, Greer JP.* **Acute Myeloid Leukemia in Adults**. Capítulo 79 en Wintrobe's Clinical Hematology. 12<sup>th</sup> Edition. 2009. Páginas 1843 – 1888. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.

(3) *Löwemberg, Downing and Burnett.* **Acute Myeloid Leukemia**. The New England Journal of Medicine 1999; 341(14): 1051 – 1062.

(4) *Jacob M. Rowe and Martin S. Tallman.* **How I Treat Acute Myeloid Leukemia**. Blood 2010; 116: 3147 – 3156.

(5) *Tallman, Löwenberg, Bloomfield, Naoe, Niederwieser, Ossenkoppele, Sanz, Sierra, Martin S., Burnett, Dombret, Fenaux, Grimwade, Larson, Lo-Coco, Döhner, Estey, Amadori, Appelbaum, Büchner, Alan K.* **Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet**. Blood 2010; 115: 453-474.

(6) *van Stijin, van der Pol, Kok, Bontje, Roemen, Beelen, Ossenkoppele y Schuurhuis.* **Differences between the CD34+ and CD34- blast compartments in apoptosis resistance in acute myeloid leukemia**. Haematologica 2003; 88: 497-508.

(7) Suarez, Vidriales, García-Laraña, Sanz, Moreno, López, Barrena, Martínez, Tormo, Palomera, Lavilla, López-Berges, Santiago, Equiza, San Miguel, Orfao: *The PETHEMA Cooperative Group*. **CD34+ cells from acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and normal bone marrow display different apoptosis and drug resistance-associated phenotypes.** *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 7599-7606.

(8) Junghanss, Waak, Knopp, Kundt, Leithäuser, Hilgendorf, Wolff, Casper y Freund. **Multivariate analyses of prognostic factors in acute myeloid leukemia: relevance of cytogenetic abnormalities and CD34 expression.** *Neoplasma* 2005; 52(5): 402-410.

(9) van der Heuvel-Eibrink, van der Holt, Burnett, Knauf, Fey, Verhoef, Vellenga, Ossenkoppele, Löwenberg y Sonneveld. **CD34-related coexpression of MDR1 y BCRP indicates a clinically resistant phenotype in patients with acute myeloid leukemia of older age.** *Annals of Hematology* 2007; 86: 329-337.

(10) Colado, Álvarez-Fernández, Maiso, Martín-Sánchez, Vidriales, Garayoa, Ocio, Montero, Pandiella y San Miguel. **The effect of the proteasome inhibitor bortezomib on acute myeloid leukemia cells and drug resistance associated with CD34+ immature phenotype.** *Haematologica* 2008; 93: 57-66.

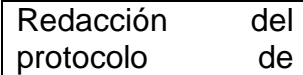


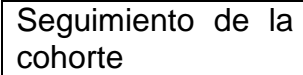








(11) Taussig, Vargaftig, Miraki-Moud, Griessinger, Sharrock, Luke, Lillington, Oakervee, Cavenagh, Agrawal, Lister, Gribben y Bonnet. **Leukemia-initiating cells from some acute myeloid leukemia patients with mutated nucleophosmin reside in the CD34 negative fraction.** *Blood* 2010; 115(10): 1976-1984.

(12) Bruce D. Cheson, John M. Bennett, Kenneth J. Kopecky, Thomas Büchner, Cheryl L. Willman, Elihu H. Estey, Charles A. Schiffer, Hartmut Doehner, Martin S. Tallman, T. Andrew Lister, Francesco Lo-Coco, Roel Willemze, Andrea Biondi, Wolfgang Hiddemann, Richard A. Larson, Bob Löwenberg, Miguel A. Sanz, David R. Head, Ryuzo Ohno, and Clara D. Bloomfield. **Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic**

**Trials in Acute Myeloid Leukemia.** Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 4642 – 4649.

### 10. CRONOGRAMA

Descripción gráfica del cronograma seguido para realización del estudio:

Proceso / Mes de 2010 - 2011	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Redacción del protocolo de investigación						
Diseño del instrumento de recolección						
Recolección retrospectiva de datos						
Seguimiento de la cohorte retrospectiva						
Tabulación de los datos en las bases						
Análisis estadístico de los resultados y actualización						
Redacción de publicaciones y presentaciones						
Presentación y publicación de los resultados						

## **11.PRESUPUESTO**

La realización del estudio, en ningún caso, incrementó los costos asumidos por las Entidades Promotoras de Salud (EPS) en cuanto a la atención de los pacientes.



## 12. ANEXOS 12.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

### EXPRESIÓN DE CD34 EN LOS BLASTOS LEUCÉMICOS COMO MARCADOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO, EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA 7x3 E HiDAC

NOMBRE: \_\_\_\_\_ C.C.: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ CIUDAD: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_ MÓVIL: \_\_\_\_\_

FECHA DE DIAGNÓSTICO POR CITOMETRÍA DE FLUJO: D: \_\_ M: \_\_ A: \_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_ Años. SEXO: 0: \_\_\_\_ Femenino; 1: \_\_\_\_ Masculino.

Leucocitos al diagnóstico: \_\_\_\_\_ en miles por microlitro.

Cariotipo: \_\_\_\_\_

Grupo citogenético: 0 \_\_\_\_ Favorable, 1 \_\_\_\_ Normal, 2 \_\_\_\_ Desfavorable, 9 \_\_\_\_ Faltante o no crecimiento.

#### EXPRESIÓN DE CD34 AL DIAGNÓSTICO:

0: \_\_\_\_ 0 a 20% y 1: \_\_\_\_ 21 a 100%.

#### RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

0 \_\_\_\_ Remisión con 7x3; 1 \_\_\_\_ Remisión con 1°HiDAC; 2 \_\_\_\_ Resistencia; 3 \_\_\_\_ Muerto inducción

#### SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO:

Fecha de recaída, muerte, falla o última valoración clínica:

D: \_\_\_\_ M: \_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_.

Censura: \_\_\_\_ 0; Evento: \_\_\_\_ 1.

Evento presentado: 0 \_\_\_\_ Recaída, 1 \_\_\_\_ Muerte, 2 \_\_\_\_ Falla

Causa de censura: 0 \_\_\_\_ Fin de estudio; 1 \_\_\_\_ Pérdida de seguimiento.

## 12.2. TABLAS

### 12.2.1. Tabla 1. Características basales de la cohorte analizada de pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda no promielocítica, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá – Colombia.

CARACTERÍSTICA	VALORES	
EDAD (n=49)	Central	Dispersión
	Media 44,2 años	DS 15,6 años
SEXO (n=49)	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	25	51%
Mujer	24	49%
Relación	1,04:1	
RECUENTO DE LEUCOCITOS AL DIAGNÓSTICO (n=49)	Central	Dispersión
Mediana	12,9 x 10 <sup>9</sup> /L	
RIQ inferior	2,40 x 10 <sup>9</sup> /L	
RIQ superior	89,60 x 10 <sup>9</sup> /L	
COMPONENTE MONOCÍTICO (n= 49)	Frecuencia	Porcentaje
Con (M5a, M5b)	13	26,50%
Sin (Otras)	33	67,30%
No determinado	3	6,10%
CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA FAB (n=49)	Frecuencia	Porcentaje
M0	5	10,20%
M1	8	16,30%
M2	17	34,70%
M4	2	4,10%
M5a	7	14,30%
M5b	6	12,20%
M6	0	0%
M7	1	2,00%
No determinado	3	6,10%
EXPRESIÓN DE CD34 (n=49)	Frecuencia	Porcentaje
≤ al 20%	18	36,70%
> al 20%	31	63,30%
EXPRESIÓN DE CD34 EN LAS LMA MONOCÍTICAS (n=13)	Frecuencia	Porcentaje
CD34 ≤ al 20%	10	77,00%
CD34 > al 20%	3	23,00%
HALLAZGOS EN EL CARIOTIPO (n=49)	Frecuencia	Porcentaje
Favorable	2	4,08%
Intermedio	41	83,67%
Desfavorable	0	0%
No crecimiento	6	12,24%

**12.2.2. Tabla 2. Segmentación de la relación entre la expresión blástica de CD34 y el desenlace de pacientes adultos con LMA en quimioterapia “7x3” e HiDAC, con base en la morfología monocítica en el INC de Bogotá – Colombia.**

Componente monocito	Expresión CD34	Desenlace	
		Eventos	Pacientes-mes
Sin	> 20%	10	240
	≤ 20%	7	13
		RTI <sup>*</sup>	0,07 (IC 95% 0,02 a 0,23)
Con	> 20%	3	6
	≤ 20%	8	58
		RTI <sup>*</sup>	3,62 (IC 95% 0,61 a 15,10)
		RTI <sup>*</sup> Cruda	0,25 (IC 95% 0,10 a 0,56)
Prueba de Homogeneidad: $\chi^2_{1gl} = 22,11$ ; valor p = 0,000			

<sup>\*</sup>RTI: Razón de Tasas de Incidencia.