

## VARIABLES CONDICIONANTES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES AÑOSOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

ALBERTO D. GIMÉNEZ CONCA<sup>1</sup>, JORGE A. ARBELBIDE<sup>1</sup>, NATALIA SCHUTZ<sup>1</sup>, VICTORIA OTERO<sup>1</sup>,  
DOROTEA FANTL<sup>1</sup>, BRUNO FERREYRO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires

**Resumen** Los mayores de 60 años con leucemia mieloide aguda (LMA) tienen peor pronóstico que el resto de los pacientes. En la literatura se expresan diferentes factores que podrían condicionar su supervivencia. Se propuso determinar cuáles fueron los principales determinantes de supervivencia global en nuestra población; y como objetivo secundario cuáles estaban vinculados con mortalidad temprana, entendida la misma como muerte dentro de las ocho semanas de iniciado el tratamiento. Para ello se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 133 pacientes no tratados previamente. El análisis ajustado a covariables demostró que las variables de mayor peso para determinar supervivencia global fueron el recuento leucocitario  $\geq 30\ 000$  al diagnóstico [HR ajustado 2.19 (1.06-4.53),  $p = 0.03$ ] y el estado general (ECOG) 3 o 4 [HRa 4.63 (1.69-12.68),  $p < 0.001$ ]. En cuanto a mortalidad relacionada al tratamiento, el estado general (ECOG) 3-4 mostró ser la única variable que mantuvo su poder estadístico en el análisis multivariado con OR ajustado (ORa) 12.40 (IC 1.12-137.17,  $p = 0.04$ ). El mal resultado inherente a los pacientes añosos con diagnóstico de LMA no se entiende por completo aún. Probablemente la mejor forma de evaluarlos debería tener en cuenta no solo la edad, sino también resultados de laboratorio, de estudios genéticos y moleculares, utilizando índices específicos de comorbilidad, estado general y alguna evaluación geriátrica de fragilidad. Este estudio identificó que la leucocitosis y el mal estado general fueron los factores que mostraron un mayor poder en la predicción de la mortalidad.

**Palabras clave:** leucemia, aguda, estado general, leucocitosis, añosos

**Abstract** *Treatment conditioning variables in elderly patients with acute myeloid leukemia. An institutional experience.* Patients over 60 years old with acute myeloid leukemia (AML) have a worse prognosis due to several factors that determine the therapeutic outcome. The main predictors of mortality in patients with AML reported in the literature were analyzed in our population. The primary objective was to analyze overall survival. The secondary objective was to determine treatment-related mortality, defined as death within eight weeks of starting treatment. It was designed as a retrospective study. A total of 133 treatment naive patients were included, from January 1991 to August 2014. The adjusted analysis showed that the most important variables to determine overall survival were the WBC count  $\geq 30\ 000$  at diagnosis [adjusted HR 2.19 (1.06-4.53),  $p = 0.03$ ] and the Performance Status (ECOG) 3 or 4 [aHR 4.63 (1.69-12.68),  $p < 0.001$ ]. Performance Status 3-4 was the only variable that conditioned treatment related mortality, showing in the univariate analysis an OR 5.44 (CI 1.93-15.28,  $p < 0.001$ ). It was also the only variable that kept its statistical power in the multivariate analysis adjusted OR (aOR) 12.40 (IC 1.12-137.17,  $p = 0.04$ ). The inherent poor outcome in elderly patients diagnosed with AML is not fully understood. The best way of assessing these elderly patients should probably include not only age but the best way of assessing these elderly patients should probably include not only age but laboratory, genetic and molecular studies. Especially designed comorbidity and fragility indices should be included, along with functional status. Leukocytosis and poor quality of life were identified as the most powerful factors for predicting mortality in our study

**Key words:** leukemia, acute, performance status, leukocytosis, elderly

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad que puede presentarse en todos los grupos etarios. Sin embargo, se estima que los mayores de 60 años representan más del 50% de los pacientes con LMA<sup>1</sup>. De acuerdo al último censo realizado en el año 2010, en la Argentina

existen alrededor de 48 000 000 de habitantes de los cuales un 14.27% son mayores de 60 años, siendo una estimación que en 2040 ascenderá a alrededor de 20%<sup>2</sup>.

En estos pacientes, el beneficio del tratamiento con esquemas de quimioterapia intensiva estandar (Esquema 7/3, citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa continua durante 7 días, más antraciclina durante tres días) es controvertido, debido a la toxicidad excesiva y la corta duración de la respuesta<sup>3</sup>. Los pacientes añosos (definidos para este trabajo como aquellos de 60 años o

Recibido: 21-X-2015

Aceptado: 24-I-2016

**Dirección postal:** Dr. Alberto D. Giménez Conca, Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: alberto.gimenez@hospitalitaliano.org.ar

más) tienen diferentes características biológicas y clínicas que deberían tenerse en cuenta al momento de elegir un tratamiento<sup>4</sup>. Comparados con pacientes de mediana edad, presentan menor supervivencia y mayor mortalidad asociada al tratamiento<sup>5,6</sup>. No obstante, continúa siendo un desafío la forma de determinar qué pacientes son aptos para tratamientos quimioterápicos intensivos.

Existe una persistente controversia sobre si existe una edad apropiada para el tratamiento de inducción intensivo. Muchos estudios han demostrado que la edad se asocia con un peor pronóstico<sup>7,9</sup>. De hecho, la tasa de supervivencia a 5 años presenta una marcada disparidad, disminuyendo de 39% a 8.5% y a < 2% en personas < 65 años, 65-70 años y > 70 años respectivamente<sup>9,10</sup>. No obstante, existen otros factores vinculados tanto con el paciente como con la enfermedad que también se asocian con la edad y pueden influir en los resultados, mostrando la evidencia reciente que estos factores son más importantes que la edad en sí<sup>8</sup>.

Varios estudios, incluyendo algunos realizados en ancianos, han identificado claramente el estudio citogenético como el más poderoso predictor biológico de la respuesta y supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia de inducción estándar<sup>3</sup>. Los pacientes con LMA han sido estratificados en categorías de riesgo basado en distintos sistemas de puntuación, siendo los más utilizados los del MRC (*Medical Research Council*)<sup>11-13</sup> y del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)<sup>14</sup>. Aunque existen ligeras diferencias, ambos sistemas han identificado tres categorías principales de riesgo citogenético: favorable, intermedio y adverso. La incidencia en los pacientes con LMA de perfiles de riesgo citogenético adversos aumenta paulatinamente con los años<sup>7,8,11,12,15</sup>. Además, hoy se reconoce que el efecto de dichas anomalías sobre los resultados clínicos es independiente de la edad.

En los pacientes de edad avanzada con LMA de novo, 45-50% poseen un cariotipo normal, colocándolos en el grupo de riesgo intermedio citogenético<sup>8,16,17</sup>. En estos casos, los estudios de biología molecular pueden proporcionar información adicional útil en cuanto al pronóstico<sup>13,15,18,19</sup>. La presencia de nucleofosmina mutada (NPM1) se ha relacionado con resultados superiores en los pacientes de edad avanzada con cariotipo normal. NPM1 se asoció con una mayor tasa de remisión completa (RC [84% vs. 48%,  $p < 0.001$ ]), impacto confirmado en pacientes de edad avanzada<sup>17,20</sup>. En contraste, las mutaciones de FLT3-ITD no parecen afectar a la tasa de RC<sup>21</sup>, y la influencia en la supervivencia global en pacientes de mayor edad ha variado entre los distintos estudios<sup>17,21</sup>. La mutación de CEBP $\alpha$ , particularmente en su forma bi-alélica, se ha asociado con la reducción de las tasas de recaída en los pacientes más jóvenes<sup>22</sup>, pero esta mutación es menos común y aún no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes de edad avanzada.

Respecto a las comorbilidades asociadas, solo hay evidencia limitada debido a que los estudios multicéntricos generalmente no evalúan las comorbilidades de una manera homogénea<sup>10</sup>. Existen distintos sistemas de puntuación basados en las comorbilidades al diagnóstico que fueron desarrollados para predecir mortalidad relacionada con el tratamiento. Entre ellos se encuentran el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y el índice de comorbilidad de trasplante de células hematopoyéticas (HCTCI), ambos validados para su uso en LMA<sup>23-25</sup>, algunos de los cuales los identifican como factores independientes en la supervivencia. Por ese motivo dichos índices podrían ser tomados para identificar a los pacientes en condiciones de tolerar tratamientos intensivos<sup>6,26</sup>.

El estado general de los pacientes oncológicos es tradicionalmente medido por la escala denominada *Performance Status* (PS) diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)<sup>27</sup>, que pretende objetivar de una manera medible las alteraciones en la vida diaria de esta población. Los adultos mayores con mal estado general (PS 3-4 independientemente del causante) tienen mayor frecuencia de mortalidad relacionada al tratamiento y menor probabilidad de beneficio con tratamiento intensivo<sup>5,11</sup>.

Si bien la concepción de fragilidad, derivada de la evaluación geriátrica, es actualmente objeto de estudio en múltiples ramas de la oncohematología, no existe una definición aceptada universalmente. En el contexto de pacientes con LMA existen distintos estudios que incluyeron la valoración geriátrica previa al inicio de tratamiento en sujetos con reciente diagnóstico, con resultados promisorios. Esta valoración incluye la función física (objetiva y subjetiva), la función cognitiva, el estado psicológico, el apoyo social, la polimedicación y el estado nutricional, entre otros<sup>10</sup>. Los métodos de evaluación geriátrica, con un enfoque en el desarrollo cognitivo y la capacidad física, mejorarían la estratificación del riesgo y podrían aportar datos que mejoren los resultados del tratamiento<sup>28,29</sup>.

La frecuencia de LMA crece a medida que la población envejece, lo que ocurre en forma ascendente en nuestro país. Esa población añosa, a su vez, tiene más probabilidades de sufrir anomalías citogenéticas de mal pronóstico<sup>4,15,30</sup>, antecedentes de trastornos hematológicos previos<sup>8</sup> y presencia de comorbilidades que puedan limitar las opciones de tratamiento y determinar peores resultados terapéuticos<sup>4</sup>. Hay una necesidad cada vez mayor de estandarización de las decisiones de tratamiento en los pacientes mayores con leucemia mieloide aguda, por lo que se deben enfocar esfuerzos en reconocer a los pacientes que no son elegibles para la quimioterapia intensiva. Para ello se analizaron los principales factores informados como probables predictores de mortalidad en enfermos con LMA a fin de determinar cuáles fueron condicionantes de supervivencia global de los mayores de 60 años con LMA no promielocítica de reciente diagnóstico.

## Materiales y métodos

En un estudio de cohorte retrospectivo se incluyeron todos los pacientes de 60 años o más con diagnóstico reciente de LMA no promielocítica, tratados en el Hospital Italiano de Buenos Aires desde enero 1991 a agosto de 2014. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento previo en otro centro o que tuvieran una única consulta en el hospital sin seguimiento posterior (consultas de segunda opinión). Para dicho análisis se usó un registro institucional y la historia clínica electrónica.

Los parámetros registrados para los 133 pacientes fueron edad, sexo, estado general (PS); clasificación cariotípica, comorbilidades, esquema de tratamiento utilizado y recuento de glóbulos blancos. Debido a la falta de disponibilidad, no fueron evaluados los estudios moleculares ni datos derivados de la valoración geriátrica.

Las comorbilidades fueron identificadas también retrospectivamente, y las puntuaciones fueron generadas por el uso de uno de los índices de comorbilidades previamente expuestos (*Score* de Charlson - CCI).

Las categorías citogenéticas incluyen: 1) Cariotipo favorable: t(8; 21) (q22; q22) o inversión 16 o t(16; 16)(p13; q22); 2) Cariotipo desfavorable: del (5q) o -5; -7; t(v;11)(v; q23) o cariotipo complejo ( $\geq 3$  anomalías); 3) Cariotipo intermedio: t(9;11) (p22; q23), cariotipo normal o cariotipo anormal con anomalías no observadas en los grupos favorables y desfavorables<sup>31</sup>.

Algunas variables fueron estratificadas para facilitar su interpretación. El estado general fue dividido en dos categorías (PS 0-1-2 y PS 3-4) y el CCI en tres estratos (CCI 0, CCI 1-2 y CCI  $\geq 3$ ). Los tratamientos realizados por los casos aquí incluidos consistieron en tratamientos quimioterápicos intensivos como el esquema 7/3 (como se expuso previamente) o altas dosis de AraC (2 o 3 g/m<sup>2</sup>); tratamientos no intensivos con hipometilantes (azacitidina o decitabina) o bajas dosis de AraC; y tratamiento de sostén.

Se analizó principalmente la supervivencia global en función del seguimiento. El tiempo de seguimiento fue definido como el tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa, o la fecha del último contacto para el resto. El objetivo secundario fue determinar la mortalidad relacionada al tratamiento, entendida la misma como muerte dentro de las ocho semanas de iniciado el tratamiento.

Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartil (percentil 25-75) y las categóricas como proporciones. Las diferencias basales entre las distintas variables fueron evaluadas mediante Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba W de Wilcoxon para las variables continuas, según corresponda. Se utilizaron técnicas de Kaplan-Meier para estimar las curvas de supervivencia no ajustadas y la prueba de *log-rank* para comparar sus estratos.

Se utilizó el análisis con regresión de Cox para comparar la experiencia de supervivencia en función del tiempo luego del ajuste por covariables. Se usó un valor de p de 0.05 para declarar significación estadística. Fueron incluidas en el análisis multivariado variables que en la literatura consultada presentan mayor asociación con supervivencia. Para el análisis de la mortalidad a 8 semanas se realizó también un análisis uni y multivariado de regresión logística con las mismas covariables utilizadas en el objetivo principal. Todos los análisis se realizaron con SPSS, versión 21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

## Resultados

Fueron incluidos para este trabajo 133 pacientes enrolados en una base de datos institucional que incluye 272 pacientes desde enero 1991 a agosto 2014. De estos, dos pacientes fueron excluidos por falta de datos para su análisis y 23 pacientes con LMA promielocítica. Del total de 247 pacientes con LMA no promielocítica, 114 eran menores a 60 años, por lo que no se tomaron en cuenta en este estudio (Fig. 1). Las características basales de la población son expuestas en la Tabla 1. Consta de 51.9% de hombres con una edad mediana de 71 años; correspondiendo el 60.9% a  $\geq 70$  años. La mediana de seguimiento fue de 2.23 meses y la mediana de supervivencia 2.63 meses.

El análisis univariado muestra que aquellos pacientes de 70 años o más poseen un *Hazard Ratio* (HR) de 2.09 (Intervalo de confianza, IC, 95% [IC] 1.40-3.12,  $p < 0.001$ ). El análisis de las curvas de Kaplan-Meier entre los estratos analizados se muestra en la Fig. 2, con mediana de supervivencia de 1.7 meses a los mayores de 70 años y 4.7 meses para los menores.

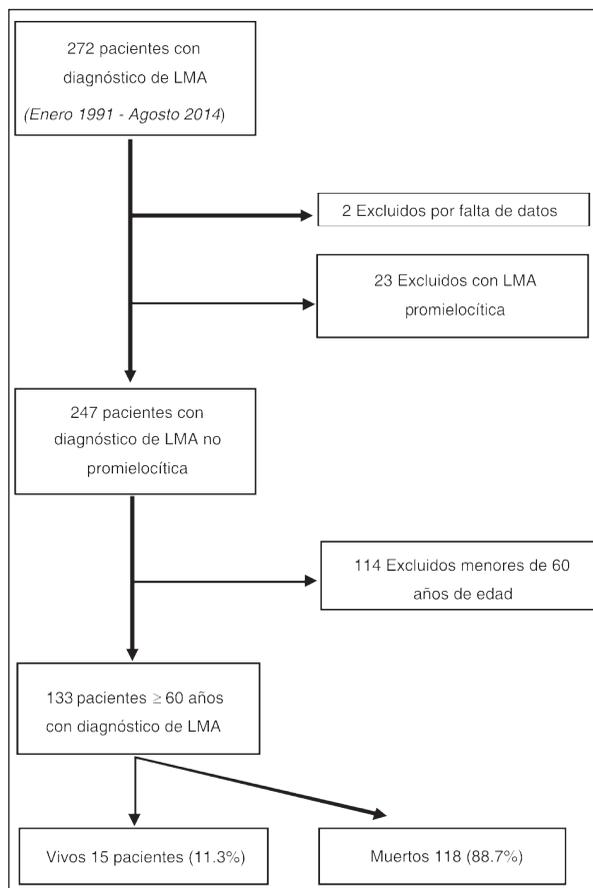


Fig. 1.- Flujograma de selección de pacientes.

TABLA 1.- Características basales de la población

Variables	Total (n = 133)	Muerto	No muerto	p1
Sexo femenino, n (%)	65 (48.9)	61 (50.8)	4 (26.7)	0.10
Sexo masculino, n (%)	68 (51.1)	57 (49.2)	11 (73.3)	
Edad, me (IQR)	71 (65-78)	71.2 (66.9-78.8)	64.6 (62-77.5)	0.29
Edad $\geq$ 70 años, n (%)	81 (60.9)	74 (62.7)	7 (46.7)	0.26
Citogenético, n (%)				
Favorable	1 (1.5)	1 (1.7)	0 (0)	0.94
Intermedio	55 (83.3)	50 (83.3)	5 (83.3)	
Desfavorable	10 (15.2)	9 (15.0)	1 (16.7)	
Sin datos	67			
Recuento de leucocitos				
$\geq$ 30 000, n (%)	46 (35.1)	43 (36.8)	3 (21.4)	0.37
< 30 000, n (%)	85 (64.9)	74 (63.2)	11 (78.6)	
PS (ECOG), n (%)				
PS 0, 1 o 2	59 (66.3)	52 (64.2)	7 (87.5)	0.25
PS 3 o 4	30 (33.7)	29 (35.8)	1 (12.5)	
Sin datos	44			
Score de Charlson, me (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-3)	0.54
Score 0	41	37	4	
Score 1	17	17	0	
Score 2	29	25	4	
Score 3	10	10	0	
Score 4	4	4	0	
Score $\geq$ 6	4	2	2	
Sin datos	28			
Esquema tratamiento, n (%)				
Sostén	29 (26.6)	27 (27.8)	2 (16.7)	0.67
Intensivo	59 (54.1)	52 (53.6)	7 (58.3)	
No intensivo	21 (19.3)	18 (18.6)	3 (25)	
Sin datos				
Mortalidad a 8 semanas, n (%)	133 (100)	62 (46.6)	71 (53.4)	–
Seguimiento, me (IQR)	2.23 (0.65-7.60)	1.8 (0.5-4.8)	10.7 (0.9-81.8)	–

<sup>1</sup>: p basada en prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba W de Wilcoxon para las variables continuas. me: media

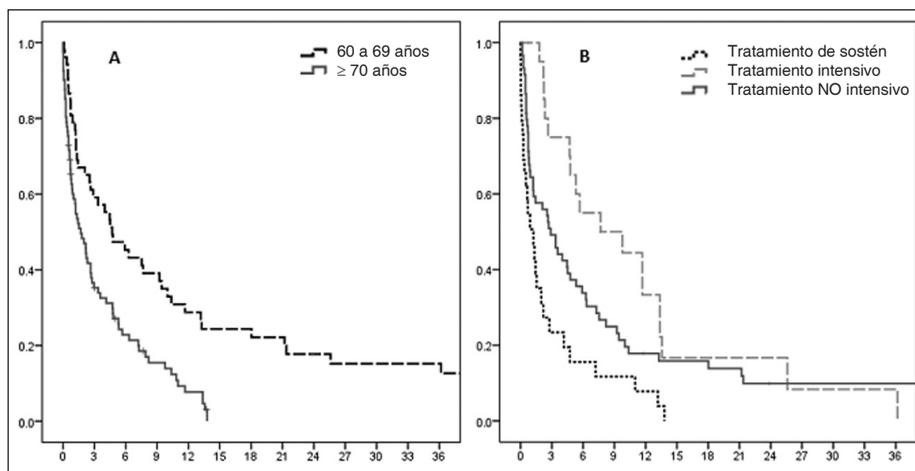


Fig. 2.- Curvas de Kaplan-Meier. A: Supervivencia en función de seguimiento (meses) de pacientes añosos mayores y menores de 70 años. B: Supervivencia en función de seguimiento (meses) según el tratamiento de primera línea elegido.

El esquema de tratamiento utilizado resultó también significativo con HR 0.75 (IC 0.58-0.97,  $p = 0.03$ ). La dispersión de las curvas de supervivencia (Fig. 2) entre los tres grupos de tratamiento (Sostén, No intensivo e Intensivo) mostró medianas de supervivencia de 1.23, 7.67 y 2.90 meses respectivamente ( $p < 0.001$ ).

En cuanto al riesgo citogenético, variable de gran relevancia en la literatura, no demostró impacto estadístico con un HR 0.77 (IC 0.41-1.44,  $p = 0.73$ ). Con respecto al estudio de comorbilidades mediante el *score* de Charlson (CCI) tampoco demostró significancia en el análisis univariado [HR 1.13 (0.83-1.53,  $p = 0.44$ )].

El Estado General (PS) demostró que la presencia de PS (ECOG) 3 o 4 presentó un HR 2.31 (IC 1.45-3.68,  $p < 0.001$ ). Por su lado, en el estudio del recuento leucocitario estratificado se definió como hiperleucóptico un recuento total  $\geq 30\,000$ . Evidenció un HR 1.63 (IC 1.12-2.41,  $p = 0.01$ ), (Fig. 3).

Como se dijo previamente, en el análisis multivariado se incluyeron variables que en la literatura son citadas

como relevantes, o aquellas que en la práctica diaria son habitualmente tenidas en cuenta para la elección terapéutica. Los resultados se ven expresados en la Tabla 2.

El riesgo citogenético evidenció un HR ajustado (HRa) en el análisis multivariado de 0.85 (IC 0.34-2.14,  $p = 0.73$ ). Por su parte, el estudio de comorbilidades mediante CCI tampoco mostró relevancia estadística en la población estudiada, con un HRa 0.83 (IC95 0.44-1.57,  $p = 0.57$ ).

La edad estratificada, que fue significativa en el análisis univariado, mostró un HR 1.53 (IC 0.69-3.41,  $p = 0.29$ ). Lo mismo ocurrió con el esquema de inducción, HRa 1.02 (IC 0.58-1.80,  $p = 0.95$ ), que no demostró peso estadístico con este análisis.

El PS estratificado demostró una diferencia significativa en el estudio ajustado por covariables, con un HRa 4.63 (IC 1.69-12.68,  $p = 0.003$ ). De la misma manera, el análisis de GB estratificados ( $\geq 30\,000$ ) fue estadísticamente significativo [HRa 2.19 (IC 1.06-4.53),  $p = 0.03$ ].

En cuanto a la mortalidad temprana relacionada al tratamiento, alcanzó al 46.6% de los pacientes de la

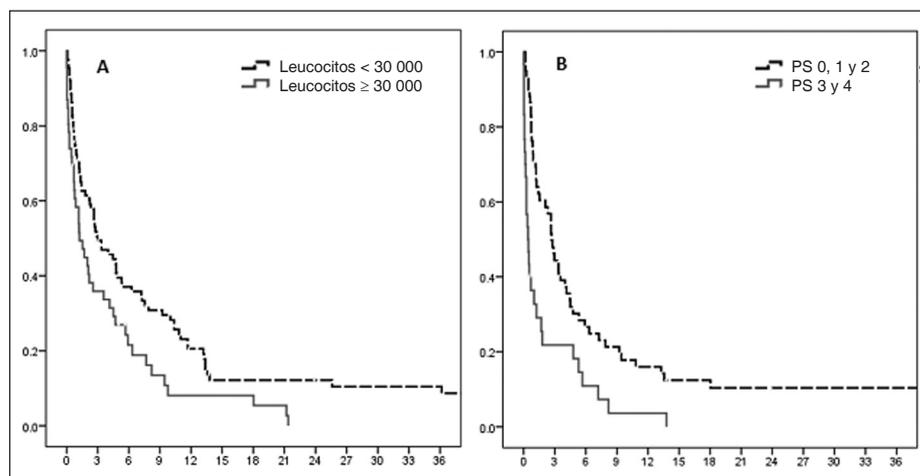


Fig. 3.— Curvas de Kaplan-Meier. A: Supervivencia en función de tiempo (meses) según el valor del recuento leucocitario. B: Supervivencia en función de tiempo de seguimiento (meses) en función del Performance status.

TABLA 2.— Modelo multivariado de riesgo de Cox

Covariables	HR crudo	p	HR ajustado	p
Score de Charlson	1.13 (0.83-1.53)	0.44	0.83 (0.44-1.57)	0.57
Citogenético	0.77 (0.41-1.44)	0.42	0.85 (0.34-2.14)	0.73
Edad $\geq 70$ años	2.09 (1.40-3.12)	0.001	1.53 (0.69-3.41)	0.29
Esquema de inducción	0.75 (0.58-0.97)	0.03	1.01 (0.58-1.80)	0.95
Leucocitos $\geq 30\,000$	1.64 (1.12-2.41)	0.01	2.19 (1.06-4.53)	0.03
PS (ECOG) 3 o 4	2.31 (1.45-3.68)	0.001	4.63 (1.69-12.68)	0.001

Se incluyen score de Charlson, riesgo citogenético, edad  $\geq 70$  años, esquema de inducción, leucocitos  $\geq 30\,000$ , PS (ECOG) 3 o 4.

población estudiada. En cuanto al esquema de inducción [OR 0.67 (0.42-1.04),  $p = 0.07$ ] y el recuento leucocitario [OR 1.86 (IC 0.90-3.84),  $p = 0.09$ ], aunque mostraron una  $p$  en el límite de la significancia estadística en el análisis individual, no pudieron demostrar peso estadístico en el análisis ajustado (Tabla 3). La edad  $\geq 70$  años mostró diferencia estadística en el análisis particular con una  $p = 0.03$  [OR 2.25 (IC 1.09-4.61)]. En el análisis ajustado a covariables, no mantuvo dicha significancia con un OR ajustado (ORa) 0.95 (IC 0.17-5.35,  $p = 0.96$ ).

Por su parte, el deterioro del estado general (PS 3-4) mostró en el análisis univariado un OR 5.44 (IC 1.93-15.28,  $p < 0.001$ ), siendo la única variable que mantuvo su poder estadístico en el análisis multivariado con ORa 12.40 (IC 1.12-137.17,  $p = 0.04$ ).

## Discusión

Al analizar los resultados de este trabajo, se deben tener en cuenta sus debilidades. Desde el comienzo de la toma de datos del registro institucional las definiciones, los criterios diagnósticos y la calidad de los métodos utilizados a tal fin cambiaron notablemente, como así también los encargados de llevar a cabo dichos registros. Todos estos pueden ser motivo de sesgos introducidos en la toma de datos y en su posterior análisis. Por las características retrospectivas de este estudio no se consideró en este análisis los criterios de fragilidad geriátrica ni estudios moleculares, ya que no habían sido registrados específicamente en el registro institucional de LMA.

Como se expuso, los pacientes de edad avanzada con diagnóstico de LMA muestran peor pronóstico. No obstante, se proponen en la bibliografía distintas variables que condicionarían cambios en la supervivencia. En esa línea de pensamiento podemos presumir que reconociendo las mismas de antemano, nos permitiría reconocer a aquellos pacientes que pese al diagnóstico tienen mejor o peor pronóstico.

Entre ellas, el riesgo citogenético no demostró significancia en nuestro análisis. En este punto es válido aclarar que el número de pacientes analizables en este estudio fue muy bajo, principalmente en el grupo de riesgo citogenético bajo; como también fue heterogéneo el tratamiento recibido por estos pacientes. Igualmente es esperable que en los pacientes de edad avanzada la proporción con riesgo citogenético bajo sea mucho menor que el resto, por lo que es entendible que la trascendencia clínica en nuestra población sea escasa. En este caso sería necesario un mayor número de casos para un correcto análisis.

La variable edad  $\geq 70$  años demostró fuerte significancia estadística en el análisis inicial, diferencia que en el análisis multivariado reveló no ser tal. El tiempo de supervivencia marcadamente menor en los pacientes  $\geq 70$  años evidenciado en las curvas de Kaplan-Meier (Fig. 2) podría explicarse por mayor mortalidad relacionada a la fragilidad del paciente. El análisis ajustado demostró que esa condición no es inherente a la edad en sí misma. Se puede decir que en este trabajo se encontró que, –al igual que en parte de la bibliografía actual–, la edad en sí no es un factor pronóstico que prediga mala evolución, sino que la mala evolución asociada a esta variable sería debida probablemente a los distintos factores que afectan, con mayor preponderancia, a estos enfermos.

El análisis de las comorbilidades mediante el uso del *score* de Charlson resultó no ser estadísticamente significativo como predictor de mortalidad en función del seguimiento ni en el sub-análisis posterior. El probable sub-registro, así como la heterogeneidad en la toma de datos y de tratamientos recibidos, puede hacer que la calidad del mismo no sea óptima para su análisis y haber influido en el resultado final.

Si bien cuando se observan las curvas de supervivencia (Fig. 3) y las medianas de supervivencia mostradas existe una diferencia significativa entre los distintos grupos, el esquema de inducción elegido no influyó en la supervivencia global ni en la mortalidad asociada al tratamiento. La heterogeneidad en la elección del esque-

TABLA 3.– Mortalidad a 8 semanas en un modelo multivariado de regresión logística

Covariables	OR crudo	p	OR ajustado	p
Score de Charlson	1.36 (0.80-2.34)	0.25	1.20 (0.42-3.48)	0.73
Citogenético	0.63 (0.17-2.31)	0.49	0.98 (0.95-1.02)	0.82
Edad $\geq 70$ años	2.25 (1.09-4.61)	0.03	1.02 (0.25-4.12)	0.96
Esquema de Inducción	0.67 (0.42-1.04)	0.07	1 (0.17-2.85)	0.99
Leucocitos $\geq 30.000$	1.86 (0.90-3.84)	0.09	4.39 (1.11-17.34)	0.11
PS (ECOG) 3 o 4	5.44 (1.93-15.28)	0.001	18.88 (2.12-168.08)	0.04

Se incluyen score de Charlson, riesgo citogenético, edad  $\geq 70$  años, esquema de inducción, leucocitos  $\geq 30\ 000$ , PS (ECOG) 3 o 4.

ma terapéutico, solo inducida por la evaluación clínica, podría limitar la correcta interpretación de los datos. Para realizar un análisis concluyente respecto de su influencia en la mortalidad, se debería proceder al estudio de esta variable en una población más uniforme.

A su vez, en nuestra población las variables de mayor peso en predecir mortalidad fueron el recuento de leucocitos  $\geq 30\ 000$  al diagnóstico y el PS (ECOG) 3 o 4, siendo este último el más importante estadísticamente hablando y el único relacionado con mayor mortalidad temprana.

La inherente mala evolución en los pacientes de edad avanzada con diagnóstico de LMA no está completamente explicada. No obstante, en este estudio se demuestra que además del estudio de los distintos aspectos vinculados a la enfermedad, el análisis integral de los factores relacionados a los pacientes nos ayudaría a reconocer aquellos con probable mejor pronóstico.

Si bien leucocitos  $\geq 30\ 000$  y el estado general al diagnóstico fueron claramente influyentes en la evolución de los casos, es recomendable, en base a la evidencia bibliográfica, incluir el estudio de comorbilidades así como el citogenético y molecular (este no incluido en este trabajo).

Finalmente, es probable que la mejor forma de valoración de estos enfermos deba incluir además el estudio funcional, estado cognitivo y demás datos de fragilidad originados de la evaluación geriátrica, evaluados en conjunto con los aspectos ya mencionados.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Dombret H, Raffoux E, Gardin C. New insights in the management of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 589-93.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC. Estimaciones y proyecciones de población 2010-2040 Total del país, 2013. En: <http://www.indec.gov.ar>; consultado el 20/05/2015.
- Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93: 1806-13.
- Rathnasabapathy R, Lancet JE. Management of acute myelogenous leukemia in the elderly. *Cancer Control* 2003; 10: 469-77.
- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481-5.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106: 1090-8.
- Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006; 108: 3280-8.
- Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 61-9.
- National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2009. En: [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/); 2012; consultado el 03/05/2015.
- Klepin H D. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014: 8-13.
- Gupta V, Chun K, Yi QL, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients  $>$  or  $=$  60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer* 2005; 103: 2082-90.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; 116: 354-65.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 Trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties. *Blood* 1998; 92: 2322-33.
- Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2010; 116: 5012-21.
- Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997; 89: 3323-9.
- Cancer and Leukemia Group B 8461, Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108: 63-73.
- Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 596-604.
- Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 4422-9.
- Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *Br J Haematol* 2016; 135: 165-73.
- Röllig C, Thiede C, Gramatzki M. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood* 2010; 116: 971-8.
- Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European Leukemia Net recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2758-65.
- Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further

- evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011; 117: 2469-75.
23. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109: 1376-83.
  24. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 136: 624-7.
  25. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res* 2013; 37: 998-1003.
  26. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4417-23.
  27. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
  28. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013; 121: 4287-94.
  29. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1837-46.
  30. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; 113: 4179-87.
  31. Lluésma Goñalons M, Agriello E, Dourisboure R, et al. Guías de la Sociedad Argentina de Hematología 2013. En: [http://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo\\_anteriores.asp](http://www.sah.org.ar/guias_hematolo_anteriores.asp); consultado el 29/04/2015.

-----

*Hoy pienso de distinta manera. Creo en la unidad de la especie humana y en la influencia de los malos gobiernos. La política cría y modifica insensiblemente las costumbres, es un resorte poderoso de las acciones de los hombres, prepara y consume las grandes revoluciones que levantan el edificio con cimientos perdurables o lo minan por su base. Las fuerzas morales dominan constantemente las físicas y dan la explicación y la clave de los fenómenos sociales.*

Lucio V. Mansilla (1831-1913)

*Una excursión a los indios ranqueles* (1870). Buenos Aires: Eudeba, 1966. I, p 35. [Bastardilla en el original].