



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**“FACTORES ASOCIADOS A SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE
DE ENFERMEDAD EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, SEGÚN
CATEGORIZACIÓN DE RIESGO, EN EL HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2015-2020”**

Nombre del Autor: Susy Bazán Ruiz

Nombre del Asesor: Daniel Rubén Del Carpio Jayo

LIMA – PERÚ

2021

1. RESUMEN:

Introducción: Se vienen desarrollando métodos más precisos, incluyendo la Hibridación Fluorescente In Situ (FISH) o Next Generation Sequencing (NGS), para la estratificación del riesgo en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) debut. La identificación de los factores asociados a sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) en pacientes con LMA debut, según estratificación de riesgo, podría permitir determinar la terapia de consolidación más adecuada en pacientes que debutan con esta enfermedad.

Objetivo: Identificar los factores asociados a la SG y SLE en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) debut, según su estratificación de riesgo, tratados con quimioterapia estándar en el HNERM durante 2015 a 2020.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, analítico y transversal. Se utilizará la técnica de Kaplan-Meier para calcular las curvas de SG y SLE, para la población total y según grupo de riesgo. La prueba de long-rank evaluará diferencias de las curvas de supervivencia. Se realizará análisis multivariados de factores pronósticos en relación con la SG y SLE.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Mieloide Aguda; Análisis de Supervivencia; Tasa de Supervivencia; Estratificación de Riesgo; Sobrevida; Perú.

2. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA), es una enfermedad hematológica maligna, clínica y genéticamente heterogénea, caracterizada por una expansión clonal indiferenciada de precursores mieloides (blastos). (1,2)

En la edad adulta es el tipo de leucemia que se presenta con mayor frecuencia, siendo la causa de mayor número de muertes anuales de leucemias en los Estados Unidos. (2) Se presenta a una edad media de 67 años y tiene una incidencia de 3-8/100 000 habitantes, la cual aumenta con la edad (2,3). En la última década su incidencia ha aumentado a diferencia de otras neoplasias hematológicas, siendo así un problema de salud importante (4).

Los hombres tienen entre 1.2 y 1.6 veces más probabilidades de desarrollar LMA que las mujeres, con una incidencia que va de 5.42 y 3.47 por 100 000 personas-año, respectivamente. (3,5)

Es conocida la relación de leucemia mieloide aguda con mutaciones genéticas y reordenamientos cromosómicos para el desarrollo de tumorigénesis; la identificación de ciertas mutaciones permite pautar directrices de tratamiento según la clasificación y estratificación de riesgo de la ELN 2017 (4).

Según la OMS, la tasa de supervivencia global a 5 años es de 40% para adultos de 18 -60 años, con una tasa de remisión completa (RC) de 60-80%; y de 40-60% en adultos mayores (5,6).

De todas las leucemias, la LMA representa el porcentaje más alto de muertes (62%), además se ubica en el quinto puesto dentro de los tipos de cánceres con peor Supervivencia Global (SG) en 5 años (24%) (3,5,7).

La OMS emitió un sistema de clasificación en el 2016: LMA con anomalías genéticas recurrentes, LMA con cambios relacionados a mielodisplasia, LMA relacionada con la terapia (t-LMA), LMA NOS, sarcoma mieloide, relacionado a Síndrome de Down (4,6) representando la LMA secundaria un 10-30%; y el subconjunto t-LMA 7-15% de todas las LMA (3). (Tabla 1)

Las estimaciones de supervivencia varían según la heterogeneidad y las diversas subclasificaciones de la LMA según el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) (Tabla 2); donde la LMA indiferenciada (M0) y la leucemia megacarioblástica (M7), se han asociado con la supervivencia específica de leucemia más corta (3).

Independientemente de la edad, sexo o anomalías citogenéticas; el diagnóstico de LMA secundario o relacionado a tratamiento (t-AML), predice una respuesta inferior a la terapia convencional, por ende, una peor SG a comparación con la enfermedad de novo (3).

Conocer el subtipo de LMA y su estratificación de riesgo según la European LeukemiaNet (ELN 2017) es muy importante para determinar el pronóstico y mejor tratamiento para el paciente. Del 10 al 14% de todos los pacientes con LMA y hasta 23% en los pacientes adultos mayores, tienen cariotipos con ≥ 3 aberraciones, considerado como riesgo genético adverso, según ELN (6). (Tabla 3)

Sin embargo, algunos reordenamientos son citogenéticamente crípticos t (5;11) (q35.2; p15.4); NUP98-NSD1, en alrededor de 1% de la LMA en adultos jóvenes y predice un mal pronóstico. Si el análisis citogenético falla, idealmente, la Hibridación in situ (FISH) es una opción para detectar reordenamiento de genes RUNX1-RUNX1T1, CBF β -MYH11, KMT2A (MLL) Y EVI1, o pérdida de cromosomas como 5q, 7q o 17p (6).

Algunos factores como la edad, el estado funcional (ECOG), recuento de leucocitos, tipo de LMA (de novo/secundario) y el cariotipo predicen los resultados al tratamiento; sin embargo, el cariotipo, es el factor pronóstico elemental para determinar la tasa de RC, SG, y SLE (8,9).

Los pacientes con LMA de mayor edad tienen tasas más bajas de remisión completa y tasas más altas de recaída. La SG a 5 años de los pacientes diagnosticados antes de los 40 años es de 58,2%, disminuyendo en aproximadamente 10% con cada década de vida en aumento (0,4% para > 85 años) (3,5)

Alsobhi et al, demostró que la presencia de PML/RARA t (15; 17), RUNX1T1/RUNX1 t (8; 21), inv. (16), NPM1, C-kit indican una mejor supervivencia, pero no fue estadísticamente significativo (1). Sin embargo, en el estudio de Grimwade et al. fue significativo ($p < 0.001$), además demostró que las anomalías citogenéticas como t (3; 3) / inv. (3) del (5q) / - 5 y -7 se asociaron con un mal pronóstico (9).

Existen determinantes moleculares para la sobrevida global, un análisis multivariado demostró que la mutación en FLT3-ITD y MLL-PTD, se asociaron a una baja SG, con un $p = 0.001$ y $p = 0.009$, respectivamente. Mientras que mutaciones en CEBPA y alteraciones en t (8;21), inv. (16); t (16;16), se asociaron con una mejor SG, con un $p = 0.05$ para CEBPA y < 0.001 para las alteraciones del factor de unión al núcleo (10).

Además, se encontró que las mutaciones de PHF6 y ASXL1 se asociaron a una reducción de la SG, con un valor $p=0.006$ y $p=0.05$, respectivamente. Y, las mutaciones IDH2 se asoció a SG 66% a 3 años ($p=0.01$). Las mutaciones KIT, se asociaron a una reducción de SG, en los pacientes que además presentaban $t(8;21)$, pero no en los que presentaron $inv.(16)/t(16;16)$; con valores $p=0.006$ y $p=0.19$, respectivamente (10).

Patel, et al, en su estudio encontró 63% RI (SG 3 años, 36%); 19% BR (SG 3 años, 58%) y 18% AR (SG 3 años, 11%); sin embargo, mediante análisis mutacionales y citogenéticos, se redujo la proporción de pacientes de RI del 63% a 35%; aumentaron los de BR de 19% a 26%; así como los de AR de 18% a 39%. Además, se encontró que las mutaciones DNMT3A o NPM1 o translocación MLL han mejorado su SG con quimioterapia de dosis altas a diferencia de dosis estándar (SG a 3 años; 44% vs 25% respectivamente) (10)

El grupo de riesgo favorable o bajo riesgo (BR) tuvo una RC mayor que el grupo intermedio (RI) o adverso (AR), 94.4%, 65.1% y 67.4%, respectivamente. El 89.2% de los pacientes de BR alcanzó RC tras un curso de terapia de inducción; sin embargo, el 35.7% del grupo RI y el 29% del grupo AR requirieron 2 cursos de quimioterapia de inducción para alcanzar RC.

La SG a 5 años en grupos favorables, intermedio y adverso según ELN-2017 fueron de 59.1%, 32.6% y 22.6% respectivamente (11).

Lovato P. en su estudio encontró una SLE de 11.03 meses en pacientes jóvenes; mientras que en adultos mayores fue de 9.13 meses. La SG en periodo de 5 años fue de 17.85%; mientras que en adultos mayores fue de 12.14% con una mediana de 6 meses ($p=0.02$) (12)

La quimioterapia de inducción estándar “7+3” (7 días de arabinósido de citosina más 3 días de antraciclina) conduce a remisiones completas de 40 a >90% de acuerdo edad, comorbilidades y categoría de riesgo de paciente al debut. Con la terapia de consolidación y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se logra una tasa de sobrevida a 5 años de 20 a <5% en mayores de 60 años y de > 40% en pacientes jóvenes; salvo los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA), quienes logran RC >90% (13).

La LMA se asocia con un mal pronóstico y una sobrevida a largo plazo muy pobre por altas tasas de recaída, pese a una buena respuesta a la quimioterapia inicial, esto debido a la preexistencia o adquisición de nuevas mutaciones (13-15).

En algunos casos, las recaídas se deben a la presencia de pequeños subclones genéticos no detectables en el momento del diagnóstico y que sobreviven a la quimioterapia, y evolución clonal a partir de grupos de células madre hematopoyéticas preleucémicas (HSC) (13,14).

Los pacientes con LMA con cariotipo complejo, en especial las monosomías, o alteraciones estructurales se ubiquen en la categoría de riesgo adverso, debido a la influencia en la sobrevida global en comparación con aquellos con cariotipo normal ($p=0.001$) (16)

La recaída representa un problema central en el tratamiento de LMA y se necesitan estudios que demuestren los mecanismos que conducen a la quimio resistencia para poder optar por terapia dirigida que mejore el tratamiento y prevenga la recaída en estos pacientes.

Una mejor comprensión de la importancia pronóstica de las anomalías moleculares a través de técnicas avanzadas para determinar la enfermedad mínima residual (EMR), ha refinado la toma de decisión de pacientes que deben ser trasplantados en la primera remisión completa (RC1) (2,3,6)

La LMA tiene como indicación frecuente el trasplante alogénico (alloSCT), se ha avisto un incremento anual del 10% a nivel mundial, generalmente indicados a aquellos con recaída esperada de > 35-40%. El alloSCT en RC1 (30%), es una estrategia de consolidación importante, llegando a ser curativo en pacientes refractarios primarios (3,6,17).

Es importante determinar correctamente la estratificación de riesgo de LMA ya que presentan marcada diferencia en la sobrevida global; mediante métodos más precisos como el Next Generation Sequencing (NGS) o la Hibridación in situ (FISH) se puede llegar a una categorización de riesgo más precisa que beneficie terapéuticamente al paciente, mediante terapia dirigidas acorde a la biología de su enfermedad o beneficiarse de alloSCT como estrategia de consolidación (2,3,6).

La identificación de los factores asociados a SG y SLE en pacientes con LMA debut, según estratificación de riesgo, permitirá entender mejor el comportamiento de esta enfermedad: Remisión, persistencia o recaída de la enfermedad; además con el desarrollo de nuevos métodos para una mejor estratificación de riesgo (como el empleo a futuro de NGS en la institución) podría permitir determinar la terapia de consolidación más adecuada en pacientes que debutan con esta enfermedad.

3. OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar los factores asociados a sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) debut, según su estratificación de riesgo, tratados con quimioterapia estándar en el HNERM durante 2015 a 2020.

Objetivos Específicos

- Determinar la SG y SLE en el total de pacientes con LMA debut, así como por grupo de riesgo (Europe Leuchemia Net).
- Determinar la asociación entre las características clínicas, demográficas, o genéticas (edad, sexo, ECOG, comorbilidad, estratificación de riesgo, clasificación FAB, enfermedad extramedular) con SG y SLE en el total de pacientes con LMA debut, así como por grupo de riesgo.
- Determinar el porcentaje de recaída según cada grupo de riesgo identificado.

4. MATERIAL Y MÉTODO:

a) Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, analítico y transversal, debido a que no se manipularán las variables a investigar, se identificará la asociación entre las características clínicas, demográficas, o genéticas con SG y SLE en el total de pacientes con LMA debut, así como por grupo de riesgo, con la SG y SLE.

b) Población:

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda entre 18 y 60 años, que recibieron quimioterapia estándar (7+3): Citarabina 200mg/m² por 7 días + Daunorrubicina 60mg/m² por 3 días como Inducción.

Criterios de Inclusión

- Paciente con estudios de LMA completos (aspirado, citometría de flujo, panel molecular)
- Paciente con LMA cuenta con categoría de riesgo mediante estudio molecular y genético

- Recibieron quimioterapia estándar durante el periodo 2015 a 2020 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que recibieron diferente quimioterapia a la estándar, ya sea a dosis reducida o conservadora
- Menores de 18 años o mayores de 60 años.
- Pacientes sin estudio de panel molecular ni citogenético al debut
- Diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (M3)
- Tener LMA secundaria.

c) Muestra

No se tomará una muestra y se incluirá a todos los pacientes que constituyen la población a estudiar y que cumplen con criterios de inclusión y exclusión.

d) Operacionalización de variables:

MATRIZ DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Mayores de 18 años y menores de 60 años, al debut	Cuantitativa	Continua	Edad en años
SEXO	Característica biológica que diferencia varones de mujeres	Característica biológica que diferencia varones de mujeres	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
ECOG	Valoración clínica del estado funcional del paciente	Escala de ECOG que fue aplicada al diagnóstico	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
COMORBILIDAD	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la	La presencia de otra patología diferente a LMA	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No

	enfermedad o trastorno primario.				
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	Europa leukemia Net 2017	Estratificación de riesgo según panel molecular y genética al debut	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo • Riesgo intermedio • Alto riesgo
CLASIFICACIÓN DE LMA	Según clasificación FAB	Según clasificación FAB al debut	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • M0 • M1 • M2 • M3 • M4 • M5 • M6 • M7
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	Masa tumoral consistente en blastos mieloides con o sin maduración que se presenta en un sitio anatómico fuera de la MO.	Sarcomas, infiltración SNC	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN	Esquema terapéutico administrado post terapia de inducción	Esquema de tratamiento estándar (ICAL) sin reducción de dosis, post terapia de inducción	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • QT • ASCT
PRIMERA REMISIÓN COMPLETA (RC1)	RC después de quimioterapia de inducción	Blastos < 5 % en MO o SP después de quimioterapia de inducción 7+3	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
RECAÍDA	Blastos > 5 % en MO o SP después de haber logrado la 1RC	Blastos > 5 % en MO o SP después de haber logrado la 1RC	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
MORTALIDAD	Índice de defunciones producidas en un período determinado.	Fallecido durante los 5 años de seguimiento	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No

e) Procedimientos y técnicas:

La información necesaria para el desarrollo del estudio se obtendrá de la revisión de las historias clínicas de pacientes con LMA debut registrados en la base de datos que maneja el servicio de Hematología Clínica del HNERM, siendo esta la fuente de información para la identificación de pacientes con LMA a incluir en el estudio. Luego de contar con previa autorización de la Unidad de archivos, se revisará Historias clínicas de pacientes con LMA debut que recibieron quimioterapia estándar durante los años 2015 al 2020 del HNERM, según base de datos del Servicio de Hematología Clínica. Los datos de los pacientes atendidos se recopilarán en una ficha de recolección de datos elaborada para este estudio. El llenado de la ficha de recolección de datos será realizado por la investigadora de este estudio. La ficha de recolección de datos se elaborará en el software Excel 2010.

f) Aspectos éticos del estudio:

Los datos solicitados de los pacientes no contarán con identificadores que permitan rastrear el origen de los datos a un paciente en específico. Dado que, no se realizará alguna intervención a los pacientes, no se solicitará un consentimiento informado (siendo que se usarán datos registrados en las historias clínicas y se mantendrá la confidencialidad de estos). La información obtenida será resguardada en un sistema electrónico con clave, siendo la investigadora la única persona con acceso a este registro.

El proyecto de investigación será evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia así mismo como por el Comité de Ética de la Unidad de Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

g) Plan de análisis:

Para las características demográficas y clínicas se empleará estadística descriptiva. Las variables continuas de distribución normal se expresarán como media y desviación estándar y las de distribución asimétrica se calcularán como mediana y rango. Las variables categóricas se expresarán como frecuencia y porcentaje.

Se utilizará la técnica de Kaplan-Meier para calcular las curvas de SG y SLE, según grupo de riesgo. La supervivencia se determinará a los cinco años. La prueba de log-rank evaluará diferencias de las curvas de supervivencia. Se realizará análisis multivariados de factores pronósticos en relación con la SG y SLE, incluyendo las variables que se encuentren significativas en el análisis estratificado mediante modelo de Cox. Se empleará el programa SPSS 20.0 y los resultados serán estadísticamente significativos si $p < 0.05$.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alsobhi E, Farahat F, Daghistani M, et al. Overall survival of adult acute myeloid leukemia based on cytogenetic and molecular abnormalities during 5 years in a single center study. *Saudi Med J*. 2019 Nov;40(11):1171-1176. doi: 10.15537/smj.2019.11.24584.
2. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926-957. doi: 10.6004/jnccn.2017.0116.
3. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019 Jul;36:70-87. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.005.
4. Song X, Peng Y, Wang X, Chen Y, et al. Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001-2013. *Acta Haematol*. 2018;139(2):115-127. doi:10.1159/000486228.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer statistics review, 1975–2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019 https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ [based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Accessed 4/18/2019].
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* (2017) 129 (4): 424–447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
7. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program Cancer stat facts: Leukemia - acute myeloid leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>; 2018, Accessed date: 18 April 2019.
8. Gupta M, Mahapatra M, Saxena R. Cytogenetics' impact on the prognosis of acute myeloid leukemia. *J Lab Physicians* 2019; 11(02): 133-137. DOI: 10.4103/JLP.JLP_164_18

9. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, et al. National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. 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 Jul 22;116(3):354-65. doi: 10.1182/blood-2009-11-254441.
10. Patel J., Gonen M; Figueroa M, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366:1079-1089. DOI: 10.1056/NEJMoa1112304
11. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, et al. Japan Adult Leukemia Study Group JALSG. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leuk Res*. 2018 Mar;66:20-27. doi: 10.1016/j.leukres.2018.01.008.
12. Lovato P. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Rev Med Hered*. 2015; 26:160-166.
13. Hackl H, Astanina K, Wieser R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 20;10(1):51. doi: 10.1186/s13045-017-0416-0.
14. Jonas BA. On the origin of relapse in AML. *Sci Transl Med*. 2017 Jul 12;9(398):eaan8205. doi: 10.1126/scitranslmed.aan8205.
15. Shlush LI, Mitchell A, Heisler L, Abelson S, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. *Nature*. 2017 Jul 6;547(7661):104-108. doi: 10.1038/nature22993.
16. Szer J. The prevalent predicament of relapsed acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:43-8. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.43.
17. Østgård LSG, Lund JL, Nørgaard JM, Nørgaard M. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb;24(2):314-323. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

RECURSO	MATERIALES	UNIDADES	COSTO /UNIDAD	TOTAL
PERSONAL	Investigador	1	S/. 0.00	S/. 0.00
	Asesores de la Investigación	2	S/. 0.00	S/. 0.00
BIENES	Papel bond A4	1 millar	S/. 20.00	S/. 20.00
	Fólderes	2 unidades	S/. 0.50	S/. 1.00
	Lapicero	4 unidades	S/. 0.50	S/. 2.00
	USB	1 unidad	S/. 20.00	S/. 20.00
	Otros		S/. 150.00	S/. 150.00
SERVICIOS	Computadoras/laptop	2	S/. 0.00	S/. 0.00
	Fotocopias	100 unidades	S/. 0.1	S/. 10.00
	Transporte			S/. 150.00
TOTAL				S/. 353.00

Financiamiento: Autofinanciado

Cronograma

ACTIVIDADES	2020-2021					
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
Recolección de información a través de la ficha de datos						
Tabulación y análisis estadístico						
Discusión y conclusiones del estudio						
Elaboración del informe final						
Sustentación						
Publicación						

7. ANEXOS

FACTORES ASOCIADOS A SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, SEGÚN CATEGORIZACIÓN DE RIESGO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. 2015-2020									
FILIACION									
NOMBRE:					Autogenerado:				
EDAD:					SEXO:		F		M
COMORBILIDADES:									
DATOS DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNOSTICO									
Diagnóstico Clínico (como se registra en HC)									
Fecha de diagnóstico:					Institución:				
FAB LMA				M0	M1		M2		M3
				M4	M5		M6		M7
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO				BAJO RIESGO		RIESGO INTERMEDIO		ALTO RIESGO	
N° Leucocitos				Cariotipo			Panel molecular		
ECOG		0		1		2		3	
								4	
TRATAMIENTO DE INDUCCION									
1° INDUCCIÓN					2° INDUCCIÓN				
F. Inicio		Esquema de QT					F. Inicio		Esquema de QT
ALCANZÓ 1 RC			SÍ		NO			Fecha:	
TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN									
1° CONSOLIDACIÓN					2° CONSOLIDACIÓN				
F. Inicio		Esquema de QT					F. Inicio		Esquema de QT
TRASPLANTE PH					SÍ			NO	
Autólogo		Esquema						Rpta	
Alogénico		Esquema						Rpta	
COMPLICACIONES									
INFECCIÓN DURANTE QT			SÍ		NO			¿En qué momento?	
TIPO DE INFECCIÓN						POSACONAZOL PROFILÁCTICO		SÍ	
								NO	
NUMERO DE LINEAS DE TRATAMIENTO				1		2		3	
								>4	
TIEMPO PARA LA RECAIDA (EN MESES DESPUES DE LA 1RC)					Fecha:				
TIEMPO PARA LA RECAIDA (EN MESES DESPUES DEL TPH)					Fecha:				
RESCATE:		QT							
Esquema					Fecha:				
Ciclos					Resultados:				
DESENLACE:					VIVO			MUERTO	
TIEMPO PARA LA MUERTE POR CUALQUIER CAUSA					Fecha:				
ULTIMA EVALUACION:		Observación (RC)		Paliativo			Fecha:		

Fecha de LLENADO:

Responsable:

Table 1. Myeloid neoplasms with germline predisposition, acute myeloid leukemia and related precursor neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage (World Health Organization [WHO] 2016)

Myeloid neoplasms with germline predisposition (see Table 2)
Acute myeloid leukemia and related neoplasms
<p>Acute myeloid leukemia (AML) with recurrent genetic abnormalities</p> <p>AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></p> <p>Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA</i>^a</p> <p>AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>^b</p> <p>AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i></p> <p>AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i></p> <p>AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>^c</p> <p><i>Provisional entity: AML with BCR-ABL1</i></p> <p>AML with mutated <i>NPM1</i>^d</p> <p>AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>^d</p> <p><i>Provisional entity: AML with mutated RUNX1</i></p> <p>Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes^e</p> <p>Therapy-related myeloid neoplasms^f</p> <p>Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)</p> <p>AML with minimal differentiation</p> <p>AML without maturation</p> <p>AML with maturation</p> <p>Acute myelomonocytic leukemia</p> <p>Acute monoblastic/monocytic leukemia</p> <p>Pure erythroid leukemia^g</p> <p>Acute megakaryoblastic leukemia</p> <p>Acute basophilic leukemia</p> <p>Acute panmyelosis with myelofibrosis</p> <p>Myeloid sarcoma</p> <p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <p>Transient abnormal myelopoiesis</p> <p>Myeloid leukemia associated with Down syndrome</p> <p>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</p>
Acute leukemias of ambiguous lineage
<p>Acute undifferentiated leukemia</p> <p>Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>^h</p> <p>Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged</p> <p>Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS</p> <p>Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS</p> <p><i>Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i></p>

Adopted from reference 3; for a diagnosis of AML, a marrow blast count of $\geq 20\%$ is required, except for AML with the recurrent genetic abnormalities t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16).

^a Other recurring translocations involving *RARA* should be reported accordingly: e.g., AML with t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; AML with t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; AML with t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; or AML with *STAT5B-RARA* (the latter having a normal chromosome 17 on conventional cytogenetic analysis).

^b Other translocations involving *KMT2A (MLL)* should be reported accordingly: e.g., AML with t(6;11)(q27;q23.3); *MLLT4-KMT2A*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.3); *KMT2A-MLLT1*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.1); *KMT2A-ELL*; AML with t(10;11)(p12;q23.3); *MLLT10-KMT2A*.

^c Rare leukemia most commonly occurring in infants.

^d Diagnosis is made irrespective of the presence or absence of multilineage dysplasia.

^e $\geq 20\%$ blood or marrow blasts *AND* any of the following: previous history of myelodysplastic syndrome (MDS), or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN); myelodysplasia-related cytogenetic abnormality (see below); multilineage dysplasia; *AND* absence of both prior cytotoxic therapy for unrelated disease and aforementioned recurring genetic abnormalities; cytogenetic abnormalities sufficient to diagnose AML with myelodysplasia-related changes are:

Tabla 2. Clasificación FAB (Franco-Americo-Británica)

Clase	Definición
M0	LMA mínimamente diferenciada
M1	LMA sin maduración
M2	LMA con maduración
M3	LMA leucemia promielocítica aguda
M4	LMA leucemia mielomonocítica aguda
M5	LMA leucemia monocítica aguda
M6	LMA Eritroleucemia aguda
M7	LMA leucemia megacariocítica aguda

Tabla 3. Estratificación de riesgo por genética (ELN 2017)

Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low(c)} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high(c)} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low(c)} (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^d Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, ^e monosomal karyotype ^f Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high(c)} Mutated <i>RUNX1</i> ^g Mutated <i>ASXL1</i> ^g Mutated <i>TP53</i> ^h

^a Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated.

^b Prognostic impact of a marker is treatment-dependent and may change with new therapies.

^c Low, low allelic ratio (<0.5); high, high allelic ratio (≥0.5); semi-quantitative assessment of *FLT3-ITD* allelic ratio (using DNA fragment analysis) is determined as ratio of the area under the curve (AUC) "*FLT3-ITD*" divided by AUC "*FLT3-wild type*"; recent studies indicate that acute myeloid leukemia with *NPM1* mutation and *FLT3-ITD* low allelic ratio may also have a more favorable prognosis and patients should not routinely be assigned to allogeneic hematopoietic-cell transplantation.^{57-59,77}

^d The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.

^e Three or more unrelated chromosome abnormalities in the absence of one of the World Health Organization-designated recurring translocations or inversions, i.e., t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML with *BCR-ABL1*.

^f Defined by the presence of one single monosomy (excluding loss of X or Y) in association with at least one additional monosomy or structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).¹¹⁶

^g These markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

^h *TP53* mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.^{37,66-69}