



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LMA.

LAURA CEBOLLA ROJAS

CRISTINA GUILABERT DOMÍNGUEZ

DIRIGIDO POR:

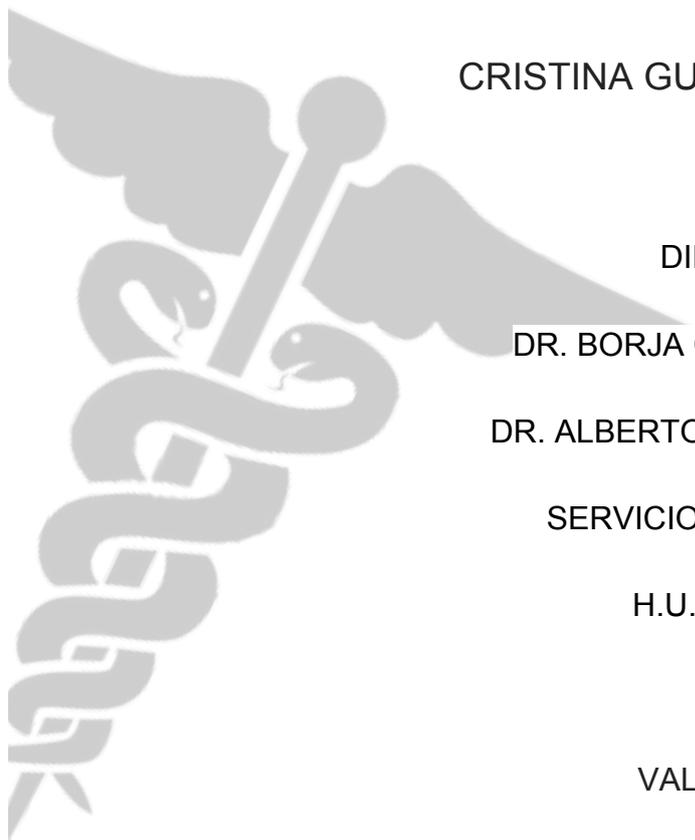
DR. BORJA CIDONCHA MORCILLO

DR. ALBERTO CANTALAPIEDRA DÍEZ

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.

H.U.RÍO HORTEGA

VALLADOLID 2018



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Definición de leucemia mieloide aguda	2
2.2. Incidencia	2
2.3. Etiología.....	2
2.4. Clínica	2
2.5. Clasificación de la FAB y OMS	3
2.6. Diagnóstico.....	4
2.7. Tratamiento y pronóstico: factores pronósticos, esquemas de tratamiento más usados y supervivencia general.....	5
2.7.1. Tratamiento de inducción	5
2.7.2. Tratamiento de consolidación/intensificación.....	6
3. JUSTIFICACIÓN	7
4. OBJETIVOS	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS	7
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	9
6.1. Características de la muestra.....	9
6.2. Análisis supervivencia	11
6.2.1. Supervivencia libre de enfermedad.....	11
6.2.2. Supervivencia global.....	12
7. DISCUSIÓN	13
8. CONCLUSIONES	17
9. BIBLIOGRAFÍA	18
10. POSTER	21
11. ANEXOS	22
ANEXO I	22
ANEXO II.....	23
ANEXO III.....	23

1.- RESUMEN

Introducción:

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica que produce una proliferación anormal de blastos y un consecuente fallo medular, llevando así a una disfunción metabólica y múltiples complicaciones asociadas.

El objetivo principal de este trabajo consiste en analizar la supervivencia en una muestra homogénea tratados con quimioterapia de inducción y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como tratamiento de consolidación, así como las complicaciones derivadas del mismo.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron 23 pacientes diagnosticados de leucemia mieloide aguda en Valladolid entre los años 2000 al 2015. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra y las complicaciones asociadas al trasplante. La supervivencia global y libre de enfermedad de los grupos se estudió con la función de Kaplan-Meier.

Resultados:

La terapia de inducción 3+7 fue la más usada en nuestros pacientes (95%). Tras el TAPH se obtuvo RC en el 82,6% de los pacientes. La complicación más frecuente fue la mucositis (82,60%) seguida de las alteraciones gastrointestinales. La supervivencia global y libre de enfermedad de la muestra fue de un 59,5% y 52,5% a los 3 años respectivamente.

Conclusiones

La supervivencia global y libre de enfermedad del TAPH fueron equiparables a la bibliografía existente, estableciéndose así una buena correlación de los datos obtenidos con la literatura actual. Sin embargo estas tasas siguen siendo bajas y hace necesario seguir trabajando en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de esta enfermedad.

2.- INTRODUCCIÓN

2.1. Definición de Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad hematológica que consiste en una proliferación clonal maligna de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, que pueden afectar a médula ósea, sangre periférica u otros tejidos. Es una de las enfermedades más estudiadas tanto desde el punto de vista genético como molecular, con hallazgos que explican su gran heterogeneidad clínica. ¹

2.2. Incidencia

Su incidencia se estima en 1,5 casos/100.000 habitantes/año, con una edad mediana al diagnóstico de 67 años. Es poco frecuente en menores de 45 años, aumentando su incidencia a partir de los 55 años y manteniéndose estable a partir de los 85 años. Es ligeramente más común en hombres que en mujeres, con una ratio de incidencia 1,3:1. ^{1,2,3}

2.3. Etiología

La etiología concreta de la LMA se desconoce, aunque sí se han descrito una serie de factores que favorecen su aparición, por ejemplo, alteraciones genéticas como el síndrome de Down, síndrome de Bloom o la anemia de Fanconi, síndromes mielodisplásicos (SMD) o las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Entre los factores externos involucrados en la patogenia destacan las radiaciones ionizantes, los productos químicos como el benceno y tratamientos previos con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa. ^{2,3}

2.4. Clínica

Debido a la disminución de células hematopoyéticas normales y a la ausencia de los elementos de maduración intermedios (hiato leucémico) causadas por la invasión de las células blásticas tumorales, podremos encontrar multitud de síntomas: ⁴

- **Síntomas constitucionales:** Astenia, debilidad, pérdida de peso, o fiebre, de etiología infecciosa o tumoral.

- **Manifestaciones clínicas de insuficiencia medular:** Anemia normocítica normocrómica, infecciones, y diátesis hemorrágica (el 40%-60% de los pacientes presentan manifestaciones hemorrágicas al diagnóstico).¹
- **Síntomas por infiltración de otros órganos:** Fundamentalmente en las de estirpe mielomonocítica y sobre todo monocítica (hepatoesplenomegalia y adenopatías en un 10-25% de los pacientes, hipertrofia gingival, leucémides).

Pueden aparecer en menor medida manifestaciones metabólicas y vasculares como hiperviscosidad, liberación de sustancias trombogénicas o síndrome de lisis tumoral.²

Cabe destacar la aparición de alteraciones de la coagulación e hiperfibrinólisis, con episodios tanto de sangrado como fenomenología trombótica, propias de algunos subtipos como la LMA promielocítica (LMA-M3).

2.5. Clasificación de la FAB y la OMS

La clasificación de las LMA con mayor aceptación en el ámbito hematológico es la clasificación de la FAB, elaborada en 1976 y revisada posteriormente por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico en 2016, edición que intenta incorporar nuevos datos clínicos, pronósticos, morfológicos y genéticos que han surgido en los últimos años.⁵ Esta clasificación se basa principalmente en las características morfológicas, además del comportamiento citouímico e inmunofenotípico de las células blásticas. De esta forma ha sido posible clasificarlas en 8 categorías (Anexo I, tabla 3).^{1, 2,4,6}

Sin embargo, el sistema FAB no tiene en cuenta muchos de los factores que hoy en día se sabe que afectan al pronóstico, como las alteraciones citogenéticas y moleculares. Estas tienen tal importancia que la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), revisada en 2016, las clasifica en un subgrupo independiente (Anexo I, tabla 4).^{3,4,6-9}

La diferencia fundamental entre ambos sistemas de clasificación es el límite de blastos para establecer el diagnóstico de LMA. En la clasificación de la OMS es el 20%, con respecto al 30% de la FAB.³

2.6. Diagnóstico

Según la OMS, el diagnóstico de la LMA se basa en una cifra de blastos mayor del 20% en médula ósea y/o la presencia de alguna de las alteraciones citogenéticas o moleculares características de alguno de los subtipos, tales como la t(8,21), t(16;16) o inv(16). En caso de sarcoma mieloide o eritroleucemia el diagnóstico es independiente de las cifra de blastos.^{1,2,10}

Para realizar el diagnóstico es fundamental la clasificación morfológica que puede complementarse con las características citoquímicas obtenidas por la tinción de enzimas específicas (peroxidasa y esterasa).^{4,6}

Mediante técnicas como la citometría de flujo, a día de hoy es posible realizar un estudio inmunofenotípico de los blastos. Sin embargo, estos estudios tienen mayor importancia en subgrupos como la M0, que presenta antígenos específicos panmieloides (CD13, CD33) o en la M7 que puede diagnosticarse únicamente con la expresión de glucoproteínas plaquetarias (CD41, CD61).^{3,4} Además, la citometría de flujo permite hacer un seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR) en el 80% de los pacientes.²

La citogenética ofrece una valiosa información desde el punto de vista etiológico, pronóstico y terapéutico. Dentro de los estudios genéticos es obligatorio la realización de un cariotipo convencional, ya que permite detectar alteraciones en el 55% de los pacientes. Estos estudios se complementan con técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) para detectar reordenamientos balanceados (los más comunes) o no balanceados. Las anomalías citogenéticas son en su mayoría translocaciones que originan genes de fusión como el PML/RARA, específico de M3.^{1,6}

Otro factor a valorar son las técnicas de biología molecular. Así se han descrito alteraciones moleculares con implicación pronóstica como la mutación en el gen NPM1 (45-63% de los pacientes), generalmente de buen pronóstico; la mutación en el gen de la FMS tirosin quinasa 3 o FLT3 (23-33% de los pacientes) de mal pronóstico; el gen MLL, también desfavorable, y la mutación en el gen CEBP alfa (8-9% de los pacientes), que suelen ser indiferentes o favorables.^{1,5}

2.7. Tratamiento

El tratamiento de la LMA comprende 2 fases:

2.7.1. Tratamiento de inducción

Su objetivo es alcanzar la remisión completa (RC). Esta fue definida en 1968 como aquella fase de la enfermedad en la que la médula ósea posee menos de 5% blastos, sin blastos circulantes ni evidencia de enfermedad extramedular y con recuperación de la hemopoyesis normal alcanzando cifras de >1500 neutrófilos/mm³ y >1000 plaquetas/mm³.⁶

En los adultos más jóvenes (<60 años) candidatos a quimioterapia intensiva (“fit patients”), el esquema de tratamiento más usado es el régimen 3+7 (citarabina-daunorrubicina).² En los pacientes > 65 años o “unfit patients” puede usarse también el régimen 3+7 con dosis ajustadas o esquemas menos tóxicos como el FLUGA.^{2,11}

Cabe destacar que la LMA promielocítica debido a sus características clínicas, citogenéticas y moleculares específicas, como la t(15,17), recibe un tratamiento diferente basado en el ácido transretinoico (ATRA), que estimula la diferenciación y maduración de promielocitos clonales.⁵

En caso de no alcanzar RC el pronóstico se ensombrece y se establecen tratamientos de rescate con esquemas de segunda línea basados en citarabina a altas dosis y el uso de otros fármacos como el etopósido o los análogos de las purinas (FLAG-IDA, MEC...).^{5,6}

Actualmente, se están desarrollando un gran número de nuevos tratamientos de los que se espera que la supervivencia de los pacientes con LMA aumente considerablemente en los próximos 10 años. El esquema CPX-351 (citarabina-danorrubicina) ha demostrado en ensayos clínicos aumentar la RC en pacientes entre los 60-75 años.¹² También se están investigando terapias con anticuerpos monoclonales anti-CD33 y el uso antígenos quiméricos que están demostrando buenos resultados.^{3,6,12,13}

En conjunto, se considera que la tasa general de RC tras la inducción (1 o 2 ciclos) en LMA es del 60-80% y la mortalidad tóxica en inducción del 10%-20%.⁶

2.7.2. Tratamiento post-remisión

La consolidación es el ciclo de quimioterapia, normalmente altas dosis de ARA-C, que se administra justo después de alcanzar la RC tras una inducción y al que le sigue un tratamiento de intensificación. Dentro de estos tratamientos incluiremos la quimioterapia, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (THP) autólogo y alogénico.⁶

Podemos clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo en función del análisis citogenético y molecular: pacientes de riesgo favorable, intermedio y desfavorable (Anexo II, tabla 5). Esto junto con la edad, comorbilidades o la existencia de un donante adecuado influirán decisivamente a la hora de determinar la mejor terapia de intensificación.^{14,15,16}

Aunque la quimioterapia y el trasplante alogénico se han considerado clásicamente como las terapias postremisión de elección, el trasplante autólogo ha demostrado ser una buena opción en pacientes con riesgo intermedio que carecen de donante adulto HLA idéntico familiar o para los pacientes de bajo riesgo que no sean capaces de tolerar quimioterapia.^{6,17,18}

En comparación con el alogénico, en el trasplante autólogo hay mayor riesgo de recidiva de la leucemia debido a la ausencia del efecto del injerto contra la leucemia y la posible contaminación de las células madre autólogas. La toxicidad del procedimiento es mucho más baja, al igual que el número de infecciones y no existe la posibilidad de padecer enfermedad injerto contra receptor (EICR).^{3,14,18}

Los artículos más recientes sugieren que el trasplante alogénico con emparejamiento de HLA 10/10 posee una mayor supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, esta ventaja no se encuentra en la supervivencia global, donde ambos tipos de trasplante tienen porcentajes muy similares.^{17,18}

El régimen más utilizado en la actualidad para el acondicionamiento pretrasplante es el Bu-Cy (busulfán- ciclofosfamida).²

Algunas de las complicaciones atribuibles al TPH son: fallo del implante, alteraciones gastrointestinales como náuseas o vómitos, mucositis asociada a

la neutropenia, cistitis hemorrágica, microangiopática trombótica, infecciones, complicaciones pulmonares, hepáticas, neurológicas o psicológicas.²

3. JUSTIFICACIÓN

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad no muy prevalente en nuestra sociedad (1,5/100.000) pero que, sin embargo, conlleva una elevada mortalidad.

Debido a la existencia de múltiples esquemas de tratamiento definidos y la agresividad de los mismos, es necesario el estudio a largo plazo de la eficacia del tratamiento en supervivencia, analizando así mismo la tolerancia y los efectos adversos inmediatos de la terapia de intensificación (TAPH).

4. OBJETIVOS

Los objetivos que se plantean en este trabajo son:

- Revisar la experiencia durante los años 2000-2015 en el tratamiento de LMA con TAPH en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) y Hospital Clínico Universitario (HCUV).
- Analizar las características demográficas de los pacientes sometidos a este tratamiento.
- Evaluar tolerancia y toxicidad asociada a este protocolo y buscar relación en cuanto al tipo de esquema de quimioterapia recibido.
- Analizar supervivencia global y libre de enfermedad en la muestra, estableciendo el número de recaídas y muertes tras el trasplante.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un análisis observacional, descriptivo y retrospectivo incluyendo a pacientes diagnosticados de LMA y sometidos a TAPH en Valladolid (HCUV y HURH) desde el año 2000 al año 2015.

Fueron seleccionados 23 pacientes de la base de datos de trasplante del servicio de hematología del HURH, que habían recibido TAPH como tratamiento de intensificación. Debido a su tratamiento específico, fueron

excluidas las leucemias mieloides promielocíticas (M3) para homogeneizar los tratamientos comparados. No hubo discriminación según género y edad.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de ambos hospitales (HURH y HCU: PI 18-1005). No se han recogido en ningún momento datos personales de los pacientes, por lo tanto, no se ha requerido consentimiento informado.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en diversas bases de datos, con el objetivo de alcanzar una mayor comprensión de la patología en estudio y un mejor análisis de los datos obtenidos.

Con el fin de realizar un análisis descriptivo de las características de la muestra se recogieron variables como el sexo, fecha de nacimiento, fecha y edad al diagnóstico y tipo de leucemia según la clasificación de la FAB.

También se evaluó el esquema de tratamiento de inducción y la respuesta a éste, clasificándola en: respuesta completa (RC), muy buena respuesta (MBR), respuesta parcial (RP) y progresión. La RC se definió como la presencia de menos del 5% de mieloblastos en MO, sangre periférica sin blastos, neutrófilos $>1 \times 10^9/L$ y plaquetas $>100 \times 10^9/L$ junto con ausencia de leucemia extramedular. Por otro lado, la RP se definió como la existencia de entre 5% y 25% de blastos en MO, y progresión cuando la cifra de blastos es mayor del 25% en MO o hay expresión leucémica en sangre periférica.⁴

Con respecto al trasplante autólogo, se ha tenido en cuenta el día de la infusión, el número de progenitores infundidos (medidos en número de células CD34/Kg), el día en el que se alcanza el injerto leucocitario y plaquetar y la respuesta postrasplante.

Las complicaciones postrasplante halladas se han analizado como variables dicotómicas (aparición o no), excepto la mucositis que fue clasificada según su grado, de acuerdo a la clasificación de la OMS.

Con el fin de clasificar a los pacientes en grupos pronósticos según European LeukemiaNet^{2,4} (Anexo II, tabla 5), se recopiló toda la información disponible sobre las características citogenéticas y la biología molecular de cada individuo.

Para el análisis de supervivencia se definió supervivencia global como período de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta exitus o fecha de última consulta, y supervivencia libre de enfermedad como período de tiempo desde trasplante hasta recaída o fecha de última consulta, entendiéndose recaída como reaparición de blastos leucémicos mayor de 5% de la médula ósea tras una remisión completa anterior.

Mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics versión 19 se ha realizado una base de datos incluyendo todas las variables recogidas, tras la cual se procedió a la realización de un análisis de las mismas para la obtención de resultados y conclusiones. Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos y las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para el análisis de ambas supervivencias en la muestra y según los grupos de riesgo.

6. RESULTADOS

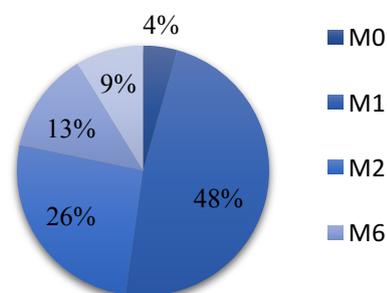
6.1 Características de la muestra

Se recogieron un total de 23 pacientes de los cuales 12 eran mujeres (52'2%) y 11 hombres (47'8%). La mediana de edad al diagnóstico de la muestra fue de 59 años, con un pico de incidencia entre los 66-69 años (moda de 67 años) y edades límite de 24-72 (Anexo III, tabla 6). El 60,91% eran pacientes <65 años y el 39'9% >65 años.

El subtipo de LMA más frecuente en la muestra fue la M1 (47,8%) seguida de la M2 (26,09%), M5 (13%), otras indeterminadas (8%) y M0 (4%) (Figura 1).

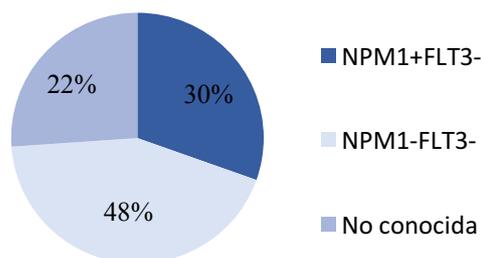
El estudio citogenético se realizó únicamente en el 73,92% de los pacientes, de los cuales cinco presentaron alteraciones en el cariotipo.

Figura 1: Tipos de leucemia mieloide aguda



Uno presentó una traslocación t(9,22) y otro un cariotipo complejo (t(9,22), t(1,5) e inv16). El resto de alteraciones citogenéticas fueron una trisomía del cromosoma 8 en una M1, una t(8,21) en una M2, y una delección de 9q en una M2.

Figura 2. Biología molecular y citogenética



En relación a la biología molecular, del total de pacientes estudiados 7 (30,43%) presentaron una mutación NPM1+FLT3-, 11 (47,8%) NPM1-FLT3- y del resto (21,7%) se desconoce (Figura 2).

Gracias a estos datos se clasificó la muestra en tres grupos pronósticos (Anexo II, tabla 5). 7/17 pacientes (35,29%) se incluyeron en el grupo pronóstico favorable, 9/17 pacientes en el intermedio (52,94%) y 2 en pronóstico desfavorable (11,76%).

El 95% de los pacientes fueron sometidos a un régimen de quimioterapia “3+7” como tratamiento de inducción. Tras esta terapia el 95,5% de los pacientes alcanzaron la remisión completa, mientras que uno de los pacientes solo alcanzó una respuesta parcial.

De los pacientes menores de 65 años (60,9%), todos recibieron el esquema PETHEMA LMA 99 “3+7” y todos alcanzaron la remisión completa.

Con respecto a los pacientes mayores de 65 años, todos recibieron esquema LMA99<65 con 3+7, excepto un paciente en el que se pautó un esquema LMA>65 (FLUGA) consistente en 2-3 ciclos de fludarabina+ citarabina, debido a su estado general y a sus comorbilidades. En este grupo el 88,9% de los pacientes consiguieron una remisión completa (Anexo III, tabla 7 y 8).

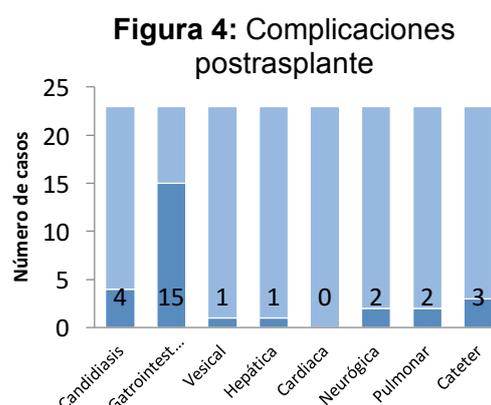
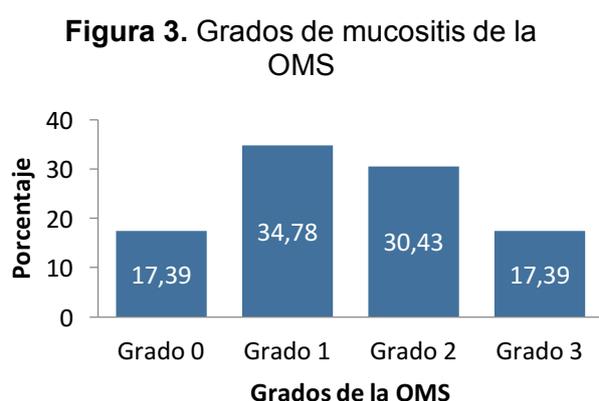
La consolidación antes del TAPH fue en todos los pacientes con “BuCy”.

El 82,6% de los pacientes alcanzaron RC postrasplante. Un 4,3% obtuvo VGPR, mientras que el 13% restante prosiguió con la enfermedad (Anexo III, tabla 9).

La media de CD34 infundidos fue de $2,41 \times 10^6$ células CD34/Kg. Al alta, todos los pacientes alcanzaron el injerto leucocitario en una mediana de 12 días,

mientras que el injerto plaquetar solo lo alcanzaron 19 pacientes con una mediana de 19 días.

Con respecto a las complicaciones relacionadas con el trasplante, la más frecuente fue la mucositis, presente en 19/23 (82'60%) de los pacientes. El grado de gravedad de la mucositis según la clasificación de la OMS se representa en la Figura 3. El resto de complicaciones fueron mucho menos frecuentes entre los pacientes de la muestra (Figura 4).



6.2 Análisis de supervivencia de la muestra

6.2.1 Supervivencia libre de enfermedad (recaídas)

En el seguimiento de los pacientes se objetivaron 11 (50%) recaídas, de las cuales 8 (72'7%) estaban en RC y el resto pertenecían al grupo de progresión (Anexo III, tabla 10). La estimación media de supervivencia libre de enfermedad fue de 84,762 meses (7,06 años) (Error típico=17,002) y la mediana de 40 meses (3,33 años) (Anexo III, tabla 11). Se realizó el análisis de supervivencia de la muestra según la función de Kaplan-Meier, obteniéndose los siguientes resultados (Figura 5).

Según se observa en la gráfica, a mayor tiempo transcurrido desde el TAPH, menor es el riesgo de recaída de la enfermedad. A los tres años (36 meses) la proporción de pacientes sin recaída fue del 52,5%. Se observó tan solo un caso de recaída en la muestra a partir de los tres años de remisión completa.

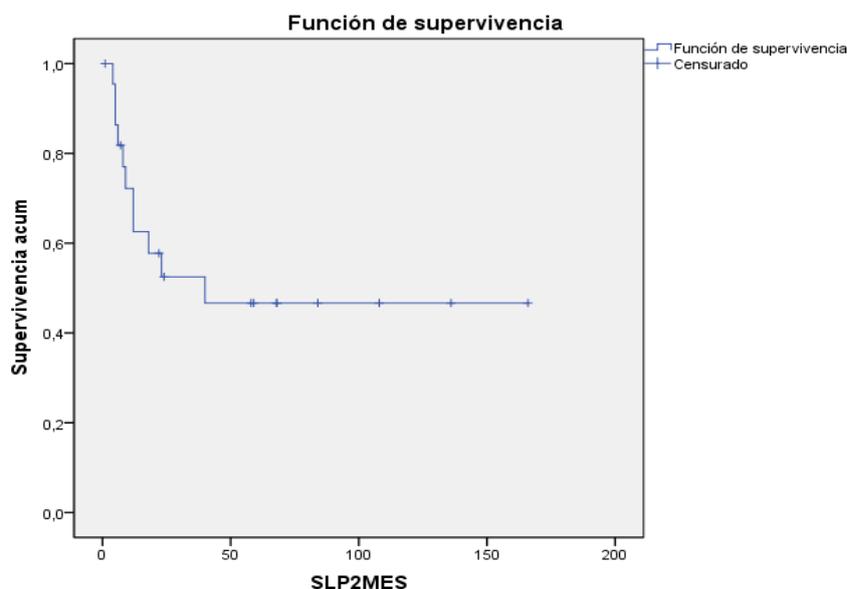


Figura 5. Curva Kaplan- Meier. Supervivencia libre de enfermedad y eventos registrados (recaídas). Tiempo expresado en meses.

6.2.2 Supervivencia global

Se acepta que la causa de exitus de los pacientes de la muestra se produjo como consecuencia de la evolución de la enfermedad y sus complicaciones asociadas. Según las revisiones de las veintitrés historias clínicas del estudio se confirmaron 9 defunciones (39,13%). Se analizó la fecha de defunción y el tiempo transcurrido desde el trasplante y se observaron los siguientes resultados. (Figura 6).

La estimación media de supervivencia global fue de 100,809 meses (8,4 años) (Error típico=16,215) (Anexo III, tabla 12).

Se realizó el análisis de supervivencia global de la muestra según la función de Kaplan-Meier y se observó que en los primeros años de remisión completa se registraron mayor número de defunciones (Figura 6), al igual que en el análisis de supervivencia libre de enfermedad (6.2.1). La proporción de supervivientes a los tres años (36 meses) fue del 59,5%. A partir de ese momento tan solo se produjo una defunción.

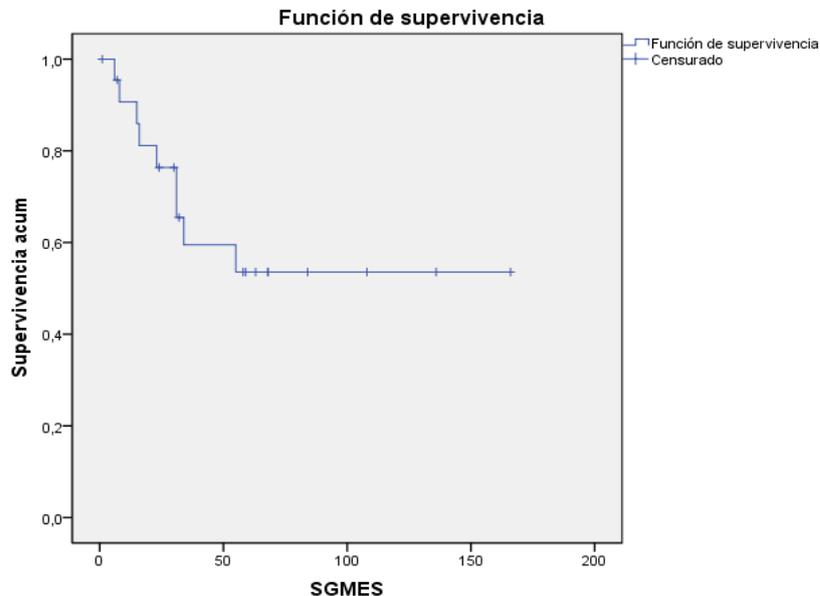


Figura 6. Curva Kaplan- Meier. Supervivencia global y eventos registrados (exitus). Tiempo expresado en meses.

Al realizar el análisis de ambos tipos de supervivencia según los grupos pronósticos, se obtuvieron los siguientes resultados (Anexo III, tabla 13 y 14):

- Pacientes de pronóstico favorable o citogenética de bajo riesgo: SG del 85,7% y SLE del 71,4% a los 3 años
- Pacientes de pronóstico intermedio: SG del 64,8% y SLE del 44,4% a los 3 años.
- Pacientes de pronóstico desfavorable o citogenética de alto riesgo: SG del 0% a los 31 meses y SLE del 0% a los 9 meses respectivamente.

7. DISCUSIÓN

La LMA es la leucemia más frecuente en el adulto, con una incidencia en aumento proporcional al envejecimiento de la población. La mediana de edad en el momento del diagnóstico en la muestra de estudio fue de 59 años, dato que está entre 5 y 6 años por debajo de la edad reportada en estudios europeos y americanos^{2,3}. Sin embargo la moda fue de 67, con unas edades límites de entre 24-72. El 39,9% de los pacientes estaban por encima de los 65 años al diagnóstico (entre los 65 y 72 años), lo que confirma que se trata de una enfermedad cuya incidencia aumenta con la edad³.

En este estudio, al igual que en el resto de estudios consultados, se excluyeron las leucemias M3 debido al tratamiento específico que poseen.¹⁹ Teniendo esto en cuenta, según la clasificación de la FAB, el subtipo de LMA más habitual en la muestra ha sido la M1 (sin maduración) en un 47,8% seguida de la M2 (26,09%), M5 (13%), otras indeterminadas (8%) y M0 (4%). Estos datos sí se diferencian de la literatura consultada ya que la más habitual es la tipo M2 (25-30%) junto con la M4 (25%).^{2,6}

Los estudios moleculares y citogenéticos no solo permiten realizar el diagnóstico y ver la respuesta a tratamiento, sino que también juegan un papel fundamental en la determinación de los grupos de riesgo y por consiguiente, en el pronóstico de los pacientes.

Estos estudios se realizaron en un 73,92% de los pacientes. En el resto se desconoce si existen alteraciones moleculares o citogenéticas, debido a la novedosa aparición de estas técnicas. Las mutaciones biológicas más estudiadas en la actualidad son NMP1 y FLT3. En el estudio se puede comprobar que la prevalencia de NMP1+, es concordante con los porcentajes descritos en la actualidad (30-40%), pero sin embargo no hubo presencia de FLT3+, que suele aparecer en el 20-25% de los pacientes con LMA al diagnóstico^{1,5}.

Tras el análisis molecular y citogenético realizado, no se observó ninguna asociación significativa entre los subtipos de leucemia y las diferentes alteraciones citogenéticas. No obstante, sí se observó que 52,94% de los pacientes fueron clasificados como grupo de riesgo intermedio. Por lo tanto, estos resultados concuerdan con las diferentes bibliografías consultadas, en que son este tipo de pacientes, de riesgo intermedio y sin donante adulto HLA idéntico familiar, los pacientes candidatos a realizar TPH autólogo^{6,20}.

En relación al tratamiento de inducción, la quimioterapia combinada PETHEMA LMA 99 "3+7"(citarabina –daunorrubicina) fue la más empleada para inducir la remisión. Aunque esto coincide en la literatura en los pacientes menores 65 años^{4,6,10,22}, en los mayores de 65 se han encontrado algunas diferencias.

Clásicamente en estos pacientes se ha preferido el uso de esquemas como LMA>65 (FLUGA).¹⁰ Sin embargo, los resultados obtenidos en la muestra con

el esquema “3+7” han sido también excelentes. Por lo tanto, sería interesante realizar nuevos estudios para investigar la eficacia de este esquema de inducción a dosis adaptadas en pacientes mayores de 65 años con buen estado general, en lugar del uso de la quimioterapia convencional o el esquema FLUGA.

En relación al acondicionamiento usado antes del TPH autólogo, todos los pacientes recibieron un acondicionamiento tipo BUCY (busulfán+ciclofosfamida), al igual que se recoge en otros estudios no randomizados realizados sobre el TPH autólogo en pacientes con LMA, como el estudio ORIO 2004.²³

El TAPH presenta algunas ventajas respecto al alogénico: no requiere donante HLA compatible, los períodos de convalecencia son más cortos y la reconstitución inmunológica es más rápida. Aparecen menos complicaciones incluyendo las derivadas de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Durante las tres primeras semanas aparecen complicaciones derivadas del acondicionamiento y de la aplasia medular provocada. También existen complicaciones inmediatas derivadas del propio trasplante, que incluyen infecciones y EICH en el caso de los TPH alogénico.²⁴

La mucositis suele ser una de las complicaciones más frecuentes en los trasplantes, apareciendo en un 82'60% de los pacientes de la muestra.⁴

Con respecto al resto de complicaciones, hay que destacar que la toxicidad gastrointestinal, al igual que en la muestra estudiada (65,21%), suele ser la siguiente en frecuencia. Esta suele causar diarrea, náuseas y vómitos, y en algunos casos tiflitis.^{4,10,24}

Una de las complicaciones más importante durante el primer periodo post-trasplante son las infecciones. En el estudio se recogieron principalmente neumonías o infecciones respiratorias causadas por virus, Aspergillus y Pneumocystis jirovecii e infecciones del catéter con posterior bacteriemias por S.epidermidis o Enterococos. Por este motivo, es de suma importancia realizar profilaxis antibiótica y antifúngica en estos pacientes.^{10,24}

El resto de las complicaciones suelen tener una escasa incidencia. Los dos casos de toxicidad neurológica se debieron principalmente al acondicionamiento con busulfán y se manifestaron como epilepsia, mioclonias y alteraciones neurológicas. Esta complicación ocurre en un 12% de los pacientes y suele ser más frecuente en trasplantes alogénicos. Como complicación vesical, uno de los pacientes presentó cistitis hemorrágica postrasplante, que aparece en la literatura como complicación derivada del uso de ciclofosfamida o procesos víricos asociados a la inmunosupresión. Únicamente un paciente presentó alteración de las transaminasas como complicación hepática y en ningún caso encontramos datos de síndrome de obstrucción sinusoidal, bastante resaltada en la literatura. Por último, decir que tampoco hubo toxicidad cardiaca relevante en la muestra estudiada.^{2,10,24}

Respecto al análisis de supervivencia realizado, se observó una supervivencia libre de progresión del 52,5% a los 3 años y una supervivencia global del 59,5% a los 3 años, estableciéndose así una buena correlación de los datos obtenidos con la literatura actual (Tabla 1).^{10,18,23}

Tabla 1. Comparación Supervivencia libre progresión y supervivencia global en la literatura actual

	SLP	SG
Thomas 2007	28% a los 3 años	39% a los 3 años
Keating 2013	47% a los 5 años	54% a los 5 años
Vellenga 2011	38% a los 5 años	44% a los 5 años
Saraceni 2016	48% ± 3% a los 3 años	64% ± 3% a los 3 años

El análisis estratificado por subgrupos de riesgo también obtuvo resultados muy similares a uno de los últimos estudios realizados en 2016, especialmente en el grupo de riesgo intermedio¹⁸ (Tabla 2). Sin embargo, los resultados obtenidos en el grupo de alto riesgo no son valorables ya a que este grupo únicamente contaba con 2 pacientes, si bien reflejan lo inapropiado del uso de esta estrategia en este tipo de pacientes.

Tabla 2. Análisis de supervivencia global y libre de progresión según riesgo citogenético

	HURH 2018		Saraceni 2016	
	SG	SLP	SG	SLP
RIESGO ALTO	0% a los 31 meses	0% a los 9 meses	52±8% *	50±7%
RIESGO INTERMEDIO	64,8%	44,4%	60±4%	45±4%
RIESGO BAJO	85,7%	71,4%	78±4%	59±5%
DESCONOCIDO	33,3%	75%	-	-

*Supervivencias estimadas a 3 años

Todo esto nos lleva a concluir que los trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos realizados en el HURH de Valladolid en los pacientes con LMA aportan a los pacientes una esperanza de vida muy similar a la obtenida en otros hospitales a nivel mundial.

Sin embargo, estas tasas de supervivencia siguen siendo bajas y por tanto hay que seguir trabajando en la mejora tanto de este tipo de trasplante como del resto de tratamientos de consolidación. Sería de gran interés realizar estudios a gran escala que permitieran seguir avanzando en los distintos métodos diagnósticos, en la detección de nuevos factores pronósticos, así como en nuevos esquemas de tratamiento que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con LMA.

8. CONCLUSIONES

- La LMA es la leucemia más frecuente en adultos, con una incidencia de 1,5 casos/100.000 habitantes/año. La mediana de edad en la muestra fue de 59 años, dato que está entre 5 y 6 años por debajo de la edad reportada en estudios europeos y americanos.
- Los estudios moleculares y citogenéticos no solo contribuyen al diagnóstico de la LMA, sino que también juegan un papel fundamental en la determinación de los grupos de riesgo y en el pronóstico de los

pacientes. Esto les convierte en diana de las nuevas líneas de investigación.

- La mucositis fue la complicación más prevalente en la muestra estudiada (82,6%), siendo la infección la complicación más grave durante el periodo post-trasplante.
- La supervivencia global fue de 59,5% a los tres años y supervivencia libre de progresión de 52,5% a los tres años, valores que no difieren de la literatura europea y mundial.
- A menor tiempo transcurrido desde el trasplante, mayor es el riesgo de recaída de la enfermedad. Concentrándose, casi el 100% de las recidivas en los primeros 3 años desde la remisión completa.
- Necesidad de realizar estudios a gran escala para establecer nuevos factores pronósticos y esquemas de tratamiento que mejoren el manejo de los pacientes con LMA.

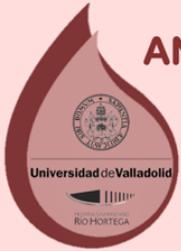
9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sans-Sabrafen, J., Raebel, C. and Vices Corrons, J.. *Hematología clínica*. 5th ed. Madrid: Elsevier; 2007. pp 461-474, pp 789-808.
2. Sanz Alonso, M., Carreras i Pons, E., Rovira Tarrats, M. and Sanz Caballer, J. *Manual práctico de hematología clínica*. Molins de Rei [Barcelona]: Antares; 2012. pp 153-167.
3. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S. and Longo, D. *Principios de medicina interna*. 19th ed. Madrid: Interamericana/McGraw-Hill; 2015. pp 678-687.
4. San Miguel, J. and Sánchez-Guijo, F. *Hematología. Manual básico razonado*. 3rd ed. Barcelona: Elsevier; 2009. pp.185-198; pp115-120.
5. Estey, E. Acute myeloid leukemia: Update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2016; 91(8), pp.824-846.
6. Fernández-Rañada de la Gándara, J. and Alegre Amor, A. *Terapia en oncohematología*. Boadilla del Monte, Madrid: Aymon Solutions Spain; 2014. pp 91-122, pp 437-453.
7. Cancer.org. *How Is Acute Myeloid Leukemia Classified*. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>.

8. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. *The World Health Organization (WHO) Classification of the Myeloid Neoplasms*. Blood. 2002; 04:1199.
9. Arber, D., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M., Le Beau, M.. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood. 2016;127(20), pp.2391-2405.
10. Carreras i Pons, E. *Manual de trasplante hematopoyético*. Molins de Rei, Barcelona: Antares; 2016. pp 23-36, pp 447-458.
11. Sehh.es. *Recomendaciones PETHEMA 2014 para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes de edad mayor o igual a 65 Años y/o en aquellos no candidatos a quimioterapia intensiva*; 2014. http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAM/Recomendaciones_2014.
12. Stein, E. M., & Tallman, M. S. *Emerging therapeutic drugs for AML*. Blood. 2016;127(1), 71-78.
13. Döhner, H., Weisdorf, D. and Bloomfield, C. *Acute Myeloid Leukemia*. New England Journal of Medicine. 2015; 373(12), pp.1136-1152.
14. Aea.es. *Leucemia mieloide aguda*. 2015. Available at: http://www.aea.es/nueva_web/wp-content/uploads/2015/07/aea_explica_leucemia_mieloide_aguda.pdf
15. Stone, R. *Postremission therapy in adults with acute myeloid leukemia*. Seminars in Hematology. 2001;38, pp.17-23.
16. Estey, E. *Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management*. American Journal of Hematology. 2016; 91(8), pp.824-846.
17. Cornelissen, J. and Blaise, D. *Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission*. Blood. 2015;127(1), pp.62-70.
18. Saraceni, F., Labopin, M., Gorin, N., Blaise, D., Tabrizi, R., Volin, L., *Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT*. Journal of Hematology & Oncology. 2016.
19. Duque-Sierra,L., Restrepo-Perdomo,C., Zapata-Cárdenas,A. *Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de pacientes con leucemia mieloide aguda*. Medellin, Colombia. 2006.
20. Buitrón-Santiago, N., Arteaga-Ortiz, L., Rosas-López, A., Aguayo, A., López-Karpovitch X., Crespo-Solís E. *Experiencia del INCMNSZ en*

- pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. Revista de investigación clínica. 2010; Vol 62,num 2. pp 100-108.*
21. Díaz Correa, LM, Madrid Muñoz, CA, Combariza Vallejo, JF, Gálvez Cárdenas, KM, Olaya Colorado, V, Donado Gómez, JH. *Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. Medicina U.P.B. 2012;31(2):105-112.*
 22. Roboz G. *Novel Approaches to the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. Hematology. 2011;2011(1):43-50.*
 23. Ossenkoppele GJ, Janssen JJ, Huijgens PC. *Autologous Stem Cell Transplantation in elderly Acute Myeloid Leukemia. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2013; 5(1):e2013018.*
 24. Rifón J. J.. *Transplant of hemopoietic progenitors. Anales Sis San Navarra. 2006;29(Supl 2): 137-151.*

10. PÓSTER



ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LMA

AUTORES: LAURA CEBOLLA ROJAS - CRISTINA GUILABERT DOMÍNGUEZ

TUTORES: Dr. Borja Cidoncha Morcillo - Dr. Cantalapiedra Díez

INTRODUCCIÓN

- La leucemia mieloide aguda es el tipo de leucemia más prevalente en el adulto y la más estudiada tanto desde el punto de vista citogenético como molecular.
- Debido a la agresividad de los tratamientos empleados en esta enfermedad es necesario su estudio a largo plazo, analizando no solo la supervivencia de estos pacientes, si no también la tolerancia y los efectos adversos inmediatos de las terapias de intensificación como el TAPH.

OBJETIVOS

- Revisar la experiencia durante los años 2000-2015 en el tratamiento de LMA con TAPH en Valladolid.
- Evaluar tolerancia y toxicidad asociada a este protocolo e intentar buscar relación en cuanto al tipo de esquema de quimioterapia recibido.
- Analizar supervivencia global y libre de enfermedad en la muestra, estableciendo el número de recaídas y muertes tras el trasplante autólogo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se realizó un análisis observacional, descriptivo y retrospectivo incluyendo a pacientes diagnosticados de LMA y sometidos a TAPH en Valladolid (HCUV y HURH) desde el año 2000 al año 2015.
- Mediante el programa SPSS-IBM Statistics 19 se generó una base de datos incluyendo todas las variables a estudiar, analizando las mismas para la obtención de resultados y conclusiones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para el análisis de ambas supervivencias en la muestra y según los grupos de riesgo.

RESULTADOS

Figura 1. Biología molecular y citogenética

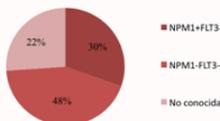


Figura 2. Grados de mucositis de la OMS

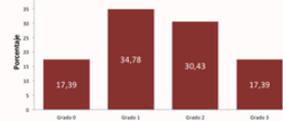
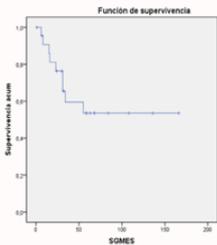
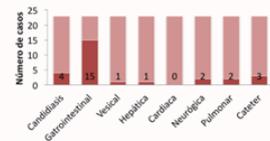
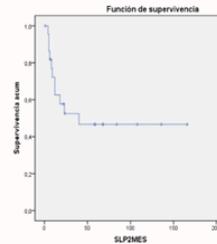


Figura 3. Complicaciones postrasplante



Supervivencia libre de enfermedad

- En el seguimiento de estos pacientes se objetivaron 11 recaídas (50%), de las cuales 8 (72.7%) estaban en remisión completa y el resto pertenecían al grupo de progresión.
- La estimación media de supervivencia libre de enfermedad fue de 84,762 meses (7,06 años) y la mediana de 40 meses (3,33 años).



Supervivencia global

- Según las revisiones de las veintitrés historias clínicas del estudio se confirmaron 9 defunciones (39,13%).
- En los primeros años de remisión completa se registran el mayor número de éxitos. La proporción de supervivientes a los tres años (36 meses) fue del 59,5%. A partir de ese momento tan solo se produjo una defunción.

Tabla 1. Comparación Supervivencia libre progresión y supervivencia global en la literatura actual

	SLP	SG
Thomas 2007	28% a los 3 años	39% a los 3 años
Keating 2013	47% a los 5 años	54% a los 5 años
Vellenga 2011	38% a los 5 años	44% a los 5 años
Saraceni 2016	48% ± 3% a los 3 años	64% ± 3% a los 3 años

Tabla 2. Análisis de supervivencia global y libre de progresión según riesgo citogenético

	HURH 2018		Saraceni 2016	
	SG	SLP	SG	SLP
RIESGO ALTO	0% a los 31 meses	0% a los 9 meses	52±8%*	50±7%
RIESGO INTERMEDIO	64,8%	44,4%	60±4%	45±4%
RIESGO BAJO	85,7%	71,4%	78±4%	59±5%
DESCONOCIDO	33,3%	75%	-	-

* A los 3 años

- En comparación con los últimos estudios realizados, ambas supervivencias fueron equiparables, estableciéndose así una buena correlación de los datos obtenidos en el HURH con la literatura actual (Tabla 1).

- El análisis estratificado por subgrupos de riesgo también obtuvo resultados muy similares a uno de los últimos estudios realizados en 2016, especialmente en el grupo de riesgo intermedio (Tabla 2).

- La LMA es la leucemia más frecuente en adultos, con una incidencia de 1,5 casos/100.000 habitantes/año. La mediana de edad en la muestra fue de 59 años, dato que está entre 5 y 6 años por debajo de la edad reportada en estudios europeos y americanos.
- Los estudios moleculares y citogenéticos no solo permiten realizar el diagnóstico de los distintos tipos de LMA, sino que también juegan un papel fundamental en la determinación de los grupos de riesgo y en el pronóstico de los pacientes.
- La mucositis fue la complicación más prevalente (82,6%) seguida de la toxicidad gastrointestinal, siendo la complicación más grave durante el periodo post-trasplante la infección.

CONCLUSIONES

- A menor tiempo transcurrido desde el trasplante, mayor es el riesgo de recaída de la enfermedad. Concentrándose, casi el 100% de las recaídas en los primeros 3 años desde la remisión completa.
- La supervivencia global fue de 59,5% a los tres años y supervivencia libre de progresión de 52,5% a los tres años, valores que no difieren de la literatura europea y mundial.
- Necesidad de realizar estudios a gran escala para establecer nuevos factores pronósticos y esquemas de tratamiento que mejoren el manejo de los pacientes con LMA.

e.mail: laura_15mayo@hotmail.com cristinaguilabert1994@gmail.com



Sans-Sabrafen, J., Raebel, C. and Vices Corrons, J. Hematología clínica. Madrid: Elsevier; 2007. pp 461-474, pp 789-808.

Estey, E. Acute myeloid leukemia: Update on risk-stratification and management. American Journal of Hematology, 2016; 91(8), pp.824-846.

Carveras J, Pons, E. Manual de trasplante hematopoyético. (Molins de Rei, Barcelona)Actares; 2016. pp 23-36, pp 447-458.

Saraceni, F., Labopin, M., Gorin, N., Blaise, D., Tabilizi, R., Volin, L. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT. Journal of Hematology & Oncology, 2016.

Döhner, H., Weisdorf, D. and Bloomfield, C. Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine, 2015; 373(12), pp.1136-1152

Arail en. Leucemia mieloide aguda 2015. Available at: http://www.aesl.es/huema_web/wp-content/uploads/2015/07/anal_mplca_leucemia_mieloide_aguda.pdf

Corralles, J. and Blaise, D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood, 2015; 127(1), pp.62-76.

San Miguel, J. and Sánchez-Guigo, F. Hematología. Manual básico razonado. 3rd ed. Elsevier; 2009. pp.185-198, pp.115-120.

11. ANEXOS

ANEXO I

Tabla 3. Clasificación FAB de la LMA.⁷

	INCIDENCIA	MORFOLOGÍA	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS ASOCIADAS
M0 Indiferenciada	3%	Blastos indierenciados	Inv(3q26) y t(3;3) (1%)
M1 Sin maduración	15-20%	Blastos sin maduración, sin gránulos	
M2 con maduración	25-30%	Blastos con gránulos. Bastones de Auer.	t(8;21)(40%) y t(6;9)(1%)
M3		Promielocitos.	t(15;17)(98%)
LA promielocítica (PML-RARA)	10-15%	Hipergranulares. Bastones de Auer.	t(11;17)(1%) t(5;17)(1%)
M4 Mielomonocítica	25%	Blastos con diferenciación mielóide y monocitoide	11q23(20%), inv(3q26) y t(3;3)(3%), t(6;9) (1%)
M5 Monoblástica	10%	Blastos monocitoides	11q23 (20%), t(8;16) (2%)
M6 Eritroleucemia	3-5%	>50% eritroblastos <30% blastos mieloides	
M7 Megacariocítica	3%	Megacariocitos. Mielofibrosis	T(1;22)(5%)

Tabla 4: Clasificación de la OMS de la LMA ¹⁰

LMA con alteraciones genéticas características

- LMA con t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
- LMA con inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
- Leucemia promielocítica aguda PML-RARA
- LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
- LMA con t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
- LMA con inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
- LMA (megakaryoblastic) con t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
- Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
- LMA con mutación NPM1
- LMA con mutaciones bialélicas CEBPA
- Entidad provisional: LMA con mutación RUNX1

LMA con cambios relativos de mielodisplasia

LMA secundaria a tratamientos previos

LMA sin características de los grupos anteriores

- LMA escasamente diferenciada
- LMA sin maduración
- LMA con maduración
- LMA mielomonocítica aguda
- LMA monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacariocítica aguda
- Leucemia basofílica aguda

Sarcoma mielóide

Proliferaciones mieloides en el síndrome de Down

ANEXO II

Tabla 5. Clasificación pronóstica ^{2,4}

	CITOGÉNICA	ALTERACIONES MOLECULARES
PRONÓSTICO FAVORABLE	t(15;17) t(8;21) inv16	Citogenética normal con alteraciones en NPM1 ó con alteraciones en CEBPA
PRONÓSTICO ADVERSO	Cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones) -5, -7, 5q-, 7q-, 11q23, inv3, t(3; 3), t(6;9), t(9;22)	Citogenética normal con alteraciones en FLT3
PRONÓSTICO INTERMEDIO	Normal t(9;11), +8 Otras alteraciones no incluidos en los demás grupos	Mutaciones c-kit en casos con t(8;21) o inv16

ANEXO III

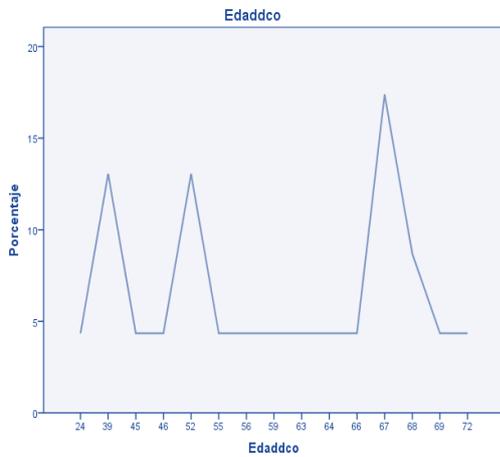


Tabla 6. Edad al diagnóstico

Número Válidos	23	
Media	56,91	
Mediana	59,00	
Moda	67	
Percentiles	25	46,00
	50	59,00
	75	67,00

Tabla 7. Tratamiento de inducción según edad

			ESQUEMA TRATAMIENTO PRETRASPLANTE		TOTAL
			LMA99 <65	LMA >65 (FLUGA)	
EDAD	<65	Recuento	14	0	14
		% dentro de rango edad	100,0%	,0%	100,0%
		% dentro de esquema de tratamiento pretrasplante	63,6%	,0%	60,9%
		% del total	60,9%	,0%	60,9%
	>65	Recuento	8	1	9
		% dentro de rango edad	88,9%	11,1%	100,0%
		% dentro de esquema de tratamiento pretrasplante	36,4%	100,0%	39,1%
		% del total	34,8%	4,3%	39,1%
TOTAL	Recuento	22	1	23	
	% dentro de rango edad	95,7%	4,3%	100,0%	
	% dentro de esquema de tratamiento pretrasplante	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	95,7%	4,3%	100,0%	

Tabla 8. Respuesta al tratamiento de inducción pretrasplante según edad

			TIPO RESPUESTA		TOTAL
			RC	RP	
EDAD	<65	Recuento	14	0	14
		% dentro de rango edad	100,0%	,0%	100,0%
		% dentro de tipo de respuesta al tto pretrasplante	63,6%	,0%	60,9%
		% del total	60,9%	,0%	60,9%
	>65	Recuento	8	1	9
		% dentro de rango edad	88,9%	11,1%	100,0%
		% dentro de tipo de respuesta al tto pretrasplante	36,4%	100,0%	39,1%
		% del total	34,8%	4,3%	39,1%
TOTAL	Recuento	22	1	23	
	% dentro de rango edad	95,7%	4,3%	100,0%	
	% dentro de tipo de respuesta al tto pretrasplante	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	95,7%	4,3%	100,0%	

Tabla 9. Tipo de respuesta postrasplante

		PORCENTAJE		
		FRECUENCIA	VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
VÁLIDOS	RC	19	82,6	82,6
	VGPR	1	4,3	87,0
	Progresión	3	13,0	100,0
	Total	23	100,0	

Tabla 10. Recaída y tipo de respuesta postrasplante

			TIPO DE RESPUESTA POSTRASPLANTE			TOTAL
			RC	VGPR	Progresión	
			RECAÍDA	NO	Recuento	10
% dentro de Recaída no/si	90,9%	9,1%			,0%	100,0%
% dentro de tipo de respuesta postrasplante	55,6%	100,0%			,0%	50,0%
% del total	45,5%	4,5%			,0%	50,0%
SI	Recuento	8		0	3	11
	% dentro de Recaída no/si	72,7%		,0%	27,3%	100,0%
	% dentro de tipo de respuesta postrasplante	44,4%		,0%	100,0%	50,0%
	% del total	36,4%		,0%	13,6%	50,0%
TOTAL	Recuento	18	1	3	22	
	% Recaída no/si	81,8%	4,5%	13,6%	100,0%	
	% tipo de respuesta postrasplante	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	81,8%	4,5%	13,6%	100,0%	

Tabla 11. Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de progresión

Estimación	Error típico	Media ^a		Mediana	
		Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico
		Límite inferior	Límite superior		
84,762	17,002	51,438	118,086	40,000	.

Tabla 12. Medias del tiempo de supervivencia global

Media			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
100,809	16,215	69,026	132,591

Tabla 13. Supervivencia global según riesgo citogenético

RIESGO		Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento	
				Estimación	Error típico
BAJO	1	16,000	Si	,857	,132
	2	24,000	No	.	.
	3	32,000	No	.	.
	4	55,000	Si	,643	,210
	5	58,000	No	.	.
	6	84,000	No	.	.
	7	108,000	No	.	.
MEDIO	1	6,000	Si	,889	,105
	2	8,000	Si	,778	,139
	3	30,000	No	.	.
	4	34,000	Si	,648	,165
	5	59,000	No	.	.
	6	63,000	No	.	.
	7	68,000	No	.	.
	8	68,000	No	.	.
	9	136,000	No	.	.
ALTO	1	31,000	Si	.	.
	2	31,000	Si	,000	,000
DESCONOCIDO	1	15,000	Si	,667	,272
	2	23,000	Si	,333	,272
	3	166,000	No	.	.

Tabla 14: Supervivencia libre de enfermedad según riesgo citogenético

RIESGO	TIEMPO	ESTADO	PROPORCIÓN ACUMULADA QUE SOBREVIVE HASTA EL MOMENTO		
			Estimación	Error típico	
BAJO	1	6,000	Si	,857	,132
	2	12,000	Si	,714	,171
	3	24,000	No	.	.
	4	40,000	Si	,536	,201
	5	58,000	No	.	.
	6	84,000	No	.	.
	7	108,000	No	.	.
MEDIO	1	5,000	Si	.	.
	2	5,000	Si	,778	,139
	3	12,000	Si	,667	,157
	4	18,000	Si	,556	,166
	5	23,000	Si	,444	,166
	6	59,000	No	.	.
	7	68,000	No	.	.
	8	68,000	No	.	.
	9	136,000	No	.	.
ALTO	1	8,000	Si	,500	,354
	2	9,000	Si	,000	,000
DESCONOCIDO	1	4,000	Si	,750	,217
	2	7,000	No	.	.
	3	22,000	No	.	.
	4	166,000	No	.	.