



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN
Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES
CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS
A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN
INEN-2012-2017”**

Autor: García León, Elica Margarita
Asesor: Dr. Marco Jesús Villena Lazo

LIMA – PERÚ
2019

I. RESUMEN

Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna que se considera incurable y enfermedad recidivante con una tasa de supervivencia a 5 años que ha sido del 25,6% en 1989 y del 44,9% en 2005 con tratamiento de quimioterapia, actualmente el Trasplante autólogo es el estándar de tratamiento en pacientes sin comorbilidades graves y menores de 65 años después del tratamiento de inducción o rescate conduciendo a mejora de respuesta en 17-44%, sobrevida libre de progresión (SLP 3a): 64% y supervivencia global (SG 5 a): 81%.

Con el fin de evaluar los resultados del trasplante autologo en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas (INEN) , presentamos un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo para evaluar los pacientes con MM que fueron trasplantados desde el 2012 -2018, analizando la sobrevida libre de progresión y sobrevida global. las características clínico patológicas, respuestas pre y post trasplante.

Palabras claves: mieloma multiple, trasplante autologo, sobrevida.

I. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) representa aproximadamente el 2% de todas las muertes por cáncer y 20% de las muertes causadas por neoplasias hematológicas. MM típicamente confiere un mal pronóstico; Sin embargo, los resultados han mejorado notablemente en las últimas décadas y la mediana de supervivencia global (OS) se estima ahora en 7-8 años en comparación con ~ 3 años de la década de 1990. A pesar de esta mejora, MM todavía se considera incurable en la mayoría de los pacientes, y por lo general sigue un curso de enfermedad recidivante con los pacientes que recibieron varias líneas de terapia. El objetivo principal del tratamiento es mejorar los resultados a largo plazo, incluyendo la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG (sobrevivencia global), mientras se mantiene la calidad de vida.¹

Aunque nuevos fármacos como la talidomida, lenalidomida y Bortezomib han mejorado las tasas de respuesta, su impacto sobre la supervivencia a largo plazo todavía no está claro, el estándar de oro actual para el tratamiento de pacientes menores de 65 años de edad es la quimioterapia en altas dosis (HDT) seguido de trasplante autólogo de células madre (ASCT). Para estos pacientes, la supervivencia global se ha mejorado desde aproximadamente 3 años a más de 4 años. Entre los factores que predicen la supervivencia en MM tales como β -2-microglobulina (B2M), creatinina, los niveles de hemoglobina y otros han sido bien caracterizadas previamente. Otro factor pronóstico ampliamente estudiado en MM es la aparición de anomalías cromosómicas entre las células malignas.²

Un parámetro menos discutido para el pronóstico de MM es la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea en el momento del diagnóstico. Las células plasmáticas en el microambiente BM producen varios factores osteolíticos incluyendo el ligando de RANK (RANKL), factores inmunosupresores tales como IL-10 y grandes cantidades de MIP-1 que estimulan los osteoclastos precursores (OCL) de diferenciarse en hueso resorción OCL (22,23). Por lo tanto, hipotéticamente la carga de la célula de plasma en el BM debe correlacionarse directamente con la tasa de destrucción ósea. Aunque parece que hay una correlación razonable entre la infiltración de células plasmáticas en BM y la agresividad de la

enfermedad, este parámetro rara vez se incluye en el análisis de grandes estudios de factores pronósticos en el mieloma múltiple.²

Con la introducción de HDT / TACM (Terapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madre) y agentes nuevos, las tasas de respuesta al tratamiento han mejorado significativamente en comparación con los regímenes quimioterapéuticos convencionales anteriores y, en particular, las tasas sustancialmente más altas de respuestas profundas como respuesta completa (CR) y respuesta parcial muy buena (VGPR) se han observado. Trabajos anteriores han demostrado que el rendimiento de las respuestas de mayor calidad, en particular CR, se asocia con mejores resultados a largo plazo, tales como SLP y SG. Se ha demostrado que el logro de la respuesta máxima post-HDT / ASCT se asocia con mejora significativamente de SLP y SG. También se encontró una asociación altamente significativa entre la calidad de respuesta después de la inducción y resultados a largo plazo.¹

El concepto de terapia de alta dosis (HDT), además de trasplante de células madre autólogo (ASCT) fue desarrollado en la década de 1980. En varios estudios, HDT / ASCT se convirtió en el estándar de cuidado en pacientes sin comorbilidades graves y menores de 65 años de edad.¹

El tratamiento del mieloma múltiple con quimioterapia seguido de HDT/ TACM como consolidación, es el patrón de referencia. En varios estudios de pacientes con Mieloma Múltiple se ha concluido que el HDT/ TACM después de la inducción mejora la profundidad de la respuesta, con una ganancia en PFS, además el trasplante de células madre es capaz de lograr la negatividad de enfermedad residual, un predictor de PFS. El uso de TACM para el mieloma múltiple es cada vez mayor, y la supervivencia está aumentando proporcionalmente.³

Un ensayo aleatorio que compara la quimioterapia más lenalidomida con TACM seguido de mantenimiento con lenalidomida-prednisona o lenalidomida sola en pacientes con mieloma recién diagnosticado, mostro diferencia significativa en (SLP) en el grupo de trasplante (60% vs 38% a los 3 años). El Centro para el Registro Internacional de Trasplante de Sangre y Médula Ósea mostró que el riesgo de muerte después de ASCT en los años 2000-2004 y 2005-2010 ha disminuido. En el ensayo del Eastern Cooperative Oncology Group E4A03, un análisis retrospectivo comparó pacientes sometidos a trasplante de células madre temprana con los que no se someten a la terapia de dosis alta. Para los pacientes,

de 65 años, la supervivencia global a los 3 años fue del 94% con trasplante de células madre vs. 78% en los pacientes que continuaron el tratamiento del protocolo.³

Datos recientes han demostrado la importancia pronóstica de la eliminación de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple según se evaluó mediante técnicas cada vez más sensibles, tales como citometría de flujo (CF) y reacción en cadena de la polimerasa oligonucleótido específico de alelo (ASO-PCR). La enfermedad mínima residual (MRD) negativa se asocia con PFS significativamente prolongada.¹

El beneficio asociado con el logro de CR en comparación con <CR post-HDT / ASCT apareció similar para SLP y la SG; hubo una reducción del 38% en el riesgo de progresión o muerte y una reducción del 41% en el riesgo de muerte si CR se logró post-HDT / TACM.¹

Según estudios los factores asociados con el tiempo de progresión y la supervivencia global después del trasplante autólogo de células madre

- **Estadio clínico según el sistema internacional de estadificación y Durie-salmon:** La supervivencia después del trasplante fue influenciada por el estadio clínico de acuerdo con ISS. La mediana de SG de los pacientes con ISS en estadio III fue de 42.6 meses, y para aquellos con ISS en estadio II, la mediana de SG fue de 79.1 meses; en pacientes con enfermedad en estadio I de ISS, aún no se ha alcanzado la mediana de SG. Los pacientes con ISS en estadio III tenían una SG significativamente más corta que otros pacientes (mediana de SG, 42,6 meses frente a 99,3 meses, $p < 0,001$). La mediana de PTT fue de 28,6 meses para los pacientes con enfermedad de estadio III de ISS, 39 meses para los pacientes con enfermedad de estadio II de ISS y 49,5 meses para los pacientes con enfermedad de estadio I de ISS; las diferencias fueron estadísticamente significativas ($P = .025$). Las diferencias en TTP (tiempo hasta la progresión) y OS entre los pacientes agrupados según el sistema de estadificación DS no fueron estadísticamente significativas ($P = .434$ y $P = .152$, respectivamente).⁴

- **Insuficiencia renal.** Los pacientes con insuficiencia renal ($n = 11$) al inicio del tratamiento para MM (creatinina > 2 mg / dL) tuvieron TTP similar (TTP mediana, 39,7 meses frente a 43,3 meses, $p = 0,929$) y tendieron a tener una SG más corta (mediana SG, 52 meses vs. 79.3 meses; $P = .184$) que los pacientes sin insuficiencia renal, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, y el número de pacientes con insuficiencia renal fue relativamente bajo para una comparación significativa.⁴
- **Edad:** Las diferencias en la TTP y OS en pacientes de <60 años en el trasplante y los mayores de ≥ 60 años no fueron estadísticamente significativas, pero no había una tendencia hacia la TTP más largo y OS en los pacientes más jóvenes (mediana TTP, 41,2 meses frente a 33,8 meses; $P = .223$ y mediana de SG, 81 meses vs. 63.1 meses; $P = .122$).⁴
- **Tipo de inmunoglobulina monoclonal:** También evaluamos la correlación entre el tipo de proteína M y TTP y OS: inmunoglobulina A versus otros y Bence-Jones versus otros. No se observó una influencia significativa de los tipos de proteína M en TTP y OS.⁴
- **Respuestas antes y después del trasplante:** Comparamos el grupo que logró RC antes del trasplante con otros. No hubo diferencias significativas en TTP ($P = .319$) o en OS ($P = .702$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con CR + VGPR y CR + VGPR + PR antes del trasplante y otros en términos de TTP y OS. Los pacientes que lograron CR después del trasplante (53 casos) tuvieron TTP significativamente mayor ($P < .001$) y OS que otros ($p < .001$). Los pacientes con una respuesta al tratamiento de CR + VGPR después del trasplante (122 casos) tuvieron TTP significativamente más prolongada que otros (TTP mediana, 44,9 meses frente a 32,1 meses, $p = 0,03$). Hubo una tendencia hacia una mayor supervivencia (mediana de SG, 85.2 meses vs. 64.6 meses; $P = .238$), pero no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con CR + VGPR + PR después del trasplante y otros en términos de TTP ($p = 0,289$) o sistema operativo ($p = 0,839$).⁴

La introducción de agentes novedosos como la talidomida, lenalidomida y el inhibidor del proteosoma: bortezomib durante la última década han modificado

drásticamente los enfoques de tratamiento del mieloma múltiple. Todos estos agentes se probaron inicialmente y se aprobaron para su uso en pacientes con refractarios y la enfermedad recidivante, pero su eficacia relativa ha llevado a su examen e incorporación tanto en los paradigmas de tratamiento iniciales como en la configuración de mantenimiento posterior a ASCT. La talidomida de mantenimiento ha sido ampliamente estudiada y, hasta la fecha, se han notificado cinco ensayos clínicos aleatorizados. El estudio IFM 99-02 comparó el uso de talidomida y pamidronato post-ASCT con el pamidronato solo o sin mantenimiento en pacientes con mieloma de riesgo estándar. Aquí, la talidomida demostró una respuesta significativamente mayor, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En el ensayo IFM 99-02, se encontró que el mantenimiento con talidomida es beneficioso en pacientes que no lograron menos de una VGPR después de ASCT, mientras que un análisis posterior de Total Therapy 2 en una mediana de seguimiento de 72 meses demostró una mejora significativa en la supervivencia global en pacientes con anormalidades citogenéticas en metafase detectables que recibieron talidomida. Por lo tanto, es probable que subgrupos específicos de pacientes con MM puedan beneficiarse con el mantenimiento de la talidomida, pero este beneficio potencial debe sopesarse contra los efectos adversos del fármaco, sobre todo neuropatía periférica acumulativa que depende de la dosis y la duración de la administración.⁵

Los datos sobre el uso de bortezomib y lenalidomida como mantenimiento después de ASCT son limitados dada su aprobación más reciente. La incorporación de bortezomib en la terapia de inducción y posterior a la ASCT ha sido objeto de dos grandes estudios aleatorizados de fase III en Europa. La acumulación se ha completado en cada uno de estos ensayos y un seguimiento posterior definirá mejor la utilidad de bortezomib en la configuración de mantenimiento. La lenalidomida postrasplante está bajo estudio en varios estudios aleatorizados, y recientemente se han informado hallazgos preliminares. En el ensayo IFM 2005-02, a 614 pacientes se les administró lenalidomida como consolidación después de ASCT, luego se aleatorizaron para recibir lenalidomida de mantenimiento o placebo. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de mantenimiento con lenalidomida. Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años para cada grupo fueron idénticas al 83%. En el ensayo CALGB 100104, 460 pacientes fueron aleatorizados para recibir lenalidomida de mantenimiento o placebo

después de ASCT. Los pacientes que recibieron lenalidomida experimentaron un tiempo de progresión significativamente prolongado, aunque el impacto sobre la supervivencia global es menos claro dado el bajo número de muertes. Lenalidomida fue bien tolerada en ambos ensayos, pero se ha observado una mayor incidencia en la tasa de malignidades secundarias en cada uno. Por lo tanto, la función del mantenimiento de la lenalidomida después de la ASCT sigue sin estar clara, y el equilibrio entre los efectos beneficiosos sobre la recaída del MM y la toxicidad potencial debe evaluarse más a fondo.⁵

II. PROBLEMA:

¿Cuál es la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas -INEN , periodo 2012-2017?

III. HIPÓTESIS:

La sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas -INEN , periodo 2012-2017 es 48 - 67 meses y 25-42 meses respectivamente.

IV. OBJETIVOS

a) Objetivo General

Determinar la Sobrevida Global (SG) y Sobrevida libre de progresión (PFS) en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas -INEN , periodo 2012-2017

b) Objetivos Específicos

- a) Determinar los factores pronósticos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas -INEN , periodo 2012-2017
- b) Determinar las características clínicas, tipo de respuesta pre trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas , respuesta post trasplante y tipo de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple

sometidos a trasplante autologo de células progenitoras hematopoyéticas
-INEN , periodo 2012-2017

V. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La población y muestra en estudio estará conformada por todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que hayan recibido trasplante autologo de células progenitoras hematopoyéticas en INEN entre Enero 2012 a Diciembre 2017, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

a) Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que hayan recibido trasplante autologo de células progenitoras hematopoyéticas en INEN, durante el periodo Enero 2012 a Diciembre 2017.

b) Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que hayan recibido trasplante autologo de células progenitoras hematopoyéticas en otra institución.
- Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple y otras neoplasias hematológicas.

c) Variables

DIMENSIÓN	INDICADOR	CRITERIO	ESCALA DE MEDICIÓN	
INDEPENDIENTE	EPIDEMIOLOGICO	EDAD	< 40 años > 40 años	Ordinal
		GENERO	Femenino/Masculino	Nominal
		ANTECEDENTES PERSONALES	SI/ NO	Nominal
	CLINICOS	TIPO DE MIELOMA	IgG, IgA Cadenas L. Lambda o kappa	Nominal
		ESTADIO CLINICO	I II III	Ordinal
		SINTOMAS CRAB	Hipercalcemia (> 1.3 mmol/l) Insuficiencia Renal (> 177 mmol/l) Anemia (< 10 mg/dl) Lesiones osteolíticas	Nominal
		ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	SI NO	Nominal
		ASPIRADO DE MEDULA OSEA	<10% >10%	Razón
	CITOGENETICO	BIOPSIA DE HUESO	SI/NO	Nominal
		CITOGENETICA	INVERSIONES TRANSLOCACIONES TRISOMIAS	Nominal
		LINEAS DE QUIMIOTERAPIA	1 2 3	Nominal
	TRATAMIENTO	RESPUESTA PRE TPH	PARCIAL PARCIAL MUY BUENA COMPLETA COMPLETA ESTRICTA	Nominal
		TRASPLANTE	Cantidad de células Día de prendimiento	Ordinal
		PARAMETROS DE EVALUACION POST TPH	COMPLICACIONES TEMPRANAS	EMESIS DIARREA INFECCIOSAS MUCOSITIS
MANTENIMIENTO	SI/ NO			
EVALUACION DE ENFERMEDAD	< 6 meses/ > 6 meses 1er AÑO 2do AÑO 3er AÑO			
SITUACION ACTUAL	Mantenimiento Observación Quimioterapia Fallecido			

VI. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se desarrollará un estudio descriptivo observacional longitudinal retrospectivo, de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple pos trasplantados en INEN durante el periodo 2012-2017.

Se revisara las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple postrasplantados en INEN durante el periodo 2012-2017 obteniendo una base con los datos epidemiológicos (edad, sexo, procedencia, antecedentes personales), clínicos (tipo de mieloma múltiple, estadio clínico, síntomas CRAB, enfermedad extramedular), citogenéticas (aspirado de medula osea, biopsia de hueso, citogenética, citometria de flujo de diagnóstico), tratamiento (tipo y número de líneas de quimioterapia recibidas , tipo de respuesta pre trasplante de progenitores hematopoyéticos autologo según proteinograma electroforético (PEF) , Inmunofijacion (IFI) , cadenas ligeras obtenido de Inmunología), parámetros de evaluación post TPH (cantidad de células infundidas , día de prendimiento, complicaciones tempranas: grados de emesis, diarrea, mucositis e infección, evaluación de respuesta post trasplante de progenitores hematopoyéticos autologo menor o mayor de 6 meses , al 1er, 2do , 3er o 4to año según el tiempo post trasplante transcurrido, tipo de mantenimiento, aspirado de medula osea y citometria de flujo post trasplante culminando con la situación actual de paciente : vivo en observación, vivo en mantenimiento , vivo en quimioterapia, perdido de vista o fallecido)

VII. ETICA DE LA INVESTIGACION

En pacientes con Mieloma Múltiple la estrategia de tratamiento utilizada más comúnmente en la actualidad consiste en la administración de quimioterapia de inducción seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes aptos para recibirlo.

Diversos estudios han demostrado mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (PFS) y mejoría en la calidad de vida de pacientes que se sometieron a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de manera temprana en el curso de la enfermedad, en comparación con los pacientes trasplantados como terapia de rescate al momento de la recaída.

Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia del trasplante en términos de respuesta completa, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, así como mortalidad relacionada con el tratamiento. Los intervalos van de 17-44.5%, 25-42 meses, 47.8- 67 meses y 3-5%, respectivamente, por lo que con el presente trabajo se vera el beneficio del trasplante autologo de progenitores hematopoyeticos en pacientes con Mieloma Multiple en INEN, durante el periodo Enero 2012-Diciembre 2017 que se ha obtenido en sobrevida global y sobrevida libre de progression.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usará el SPSS para los cálculos: las variables continuas se compararán usando el Test de Student y las cualitativas con el Chi Cuadrado, empleando un intervalo de confianza del 95%.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helgi van de Velde, Anil Londhe, Ozlem Ataman, Helen L. Johns, Stephen Hill, **Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents, EE UU, October 2016**
2. Esbjörn Paul*, Tolga Sutlu*, Stefan Deneberg, , **Impact of chromosome 13 deletion and plasma cell load on long-term survival of patients with multiple myeloma undergoing autologous transplantation**, Received January 13, 2009; Accepted February 16, 2009
3. Morie A. Gertz and David Dingli, **How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma**, Submitted March 4, 2014; accepted June 13, 2014. Prepublished online as Blood First Edition paper, June 27, 2014
4. Marta Krejci; Vlastimil Scudla; Elen Tothova; **Long-term Outcomes of Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: Significant Survival Benefit of Novel Drugs in Post-transplantation Relapse**, Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(6):436-442.
5. William Matsui , 1 Ivan Borrello , 1 y Constantine Mitsiades, **Trasplante de células madre autólogas y células madre de cáncer de mieloma múltiple**, Trasplante de médula de sangre Biol. 2012 de enero; 18 (1 Suppl): S27-S32

X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES	MARZO 2018	ABRIL 2018	MAYO 2018	JUNIO 2018
FASE DE PLANTEAMIENTO	X			
ELABORACION DE PROYECTO	X			
REVISION DE PROYECTO	X			
FASE DE EJECUCION		X	X	
REGISTRO DE DATOS			X	
ANALISIS ESTADISTICO			X	
ELABORACION DE INFORME				X
PRESENTACION DE INFORME				X

XI. PRESUPUESTO

5.3.11.30	Bienes de Consumo	S/.150.00
	-Materiales de Escritorio	S/. 50.00
	-Impresos	S/. 25.00
	-Soporte Informático	S/. 10.00
	-Telecomunicaciones	S/. 15.00
	• Internet (300hrs)	S./50.00
5.3.11.33	Servicio de Consultoría	S/. 250.00
	-Servicios Estadística	S/. 250.00
TOTAL		S/. 400.00

3.0 FINANCIAMIENTO

El proyecto será autofinanciado por el responsable del mismo

XII.- ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente	Sexo	Edad	Fecha de diagnóstico	Tipo de Inmunoglobulina	Tipos de Cadenas ligeras	Estadio Clínico	ISS	Hipercalcemia	Falla Renal	Lesiones Líticas	Anemia
	1:F, 2: M			1: G, 2: A, 3: D	1 Kappa 2 Lambda	1: I, 2: II, 3: III	1: I, 2: II, 3: III	1: NO, 2: SI	1: NO, 2: SI	1: NO, 2: SI	1: NO, 2: SI
1											
2											

Paciente	1era línea de quimioterapia	Respuesta	2da línea de quimioterapia	Respuesta	3era línea de quimioterapia	Respuesta pre trasplante
	1: CTD, 2: VTD, 3: TD, 4: VAD, 5: VCD, 6: VRD	1: Enfermedad estable 2: Parcial 3: Parcial muy buena 4: Completa 5: Completa estricta 6: Progresión	1: No recibió 2: VTD, 3: CTD, 4: VAD, 5: BD, 6: BD, 7: BCD	1: Enfermedad estable 2: Parcial 3: Parcial muy buena 4: Completa 5: Completa estricta 6: Progresión	1: No recibió. 2: VAD, 3: VTD, 4: CTD	1: Parcial 2: Parcial muy buena 3: Completa 4: Completa estricta
1						
2						

Paciente	Día de Transplante	Complicaciones post transplante	Mantenimiento	Tipo de Mantenimiento	Toxicidad a mantenimiento	1era Respuesta post trasplante (hasta los 6 meses)
		1: Emesis 2: Síndrome diarreico 3: Mucositis 4: Infección	1: No recibió 2: Si recibió	1: Talidomida 2: Lenalidomida	1: No 2: Si	1: Parcial 2: Parcial muy buena 3: Completa 4: Completa estricta 5: Recaída
1						
2						