

LAS MATEMÁTICAS APLICADAS AL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICO INFANTIL: HACIA UN MODELO PREDICTIVO

Beatriz Ruz-Caracuel¹, Adela Escudero López², Carlos Óscar S. Sorzano², Antonio Pérez-Martínez⁴

¹Sección de Bioinformática, INGEMM, Hospital Universitario La Paz

²Sección de Oncogenética Pediátrica Molecular, INGEMM, Hospital Universitario La Paz

³Unidad de Biocomputación. Centro Nacional de Biotecnología (CSIC)

⁴Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz

OBJETIVOS

La identificación de **variables** previas al **trasplante de progenitores hematopoyéticos** (TPH) que puedan **aumentar el riesgo de mortalidad tras el TPH** puede ser **útil en el manejo del tratamiento clínico** de los pacientes. Algunas **escalas de riesgo** como las del grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT), han mostrado **cierta predicción** en la evaluación en TPH en **adultos**. Sin embargo, esta implementación de algoritmos **no** se ha llevado a cabo con **pacientes pediátricos**. De hecho, la aplicación de dicho algoritmo preparado para adultos en niños no es una buena aproximación ya que una de las variables que incorpora es la **edad del paciente**, habiendo sido el algoritmo desarrollado con pacientes **mayores a 18 años** y, por tanto, sin saber si podría haber una subclasificación entre las edades pediátricas. Los **modelos de supervivencia en árbol** son una alternativa estadística fácil de interpretar para **identificar subgrupos**, ofreciendo puntos de corte para las diferentes covariables.

El **objetivo** de este proyecto fue proponer un **modelo de supervivencia en árbol** que ayudara a **predecir mortalidad** en **pacientes pediátricos** con **trasplante hematopoyético** en una cohorte de pacientes de **leucemia de alto riesgo**.

	Valor	N	Missing, n
Tiempo entre diagnóstico y TPH (IQR)	296(217-993)	121	15
MRD	Donante emparentado de HLA idéntico	38 (28,40%)	2
	Donante no emparentado, otros	96 (71,60%)	
Género del paciente		134	2
	Mujer	56 (41,80%)	
	Hombre	78 (58,20%)	
Género del donante		125	11
	Mujer	57 (45,60%)	
	Hombre	68 (54,40%)	
Estado de la enfermedad		134	2
	1RC	64 (47,80%)	
	1RP	1 (0,70%)	
	2RC	54 (40,30%)	
	3RC	6 (4,50%)	
	4RC	3 (2,20%)	
	EP	2 (1,50%)	
	REC	3 (2,20%)	
	RP	1 (0,70%)	
Diagnóstico		134	2
	LAL	104 (77,60%)	
	LAM	30 (22,30%)	
Edad en meses (IQR)	101(51-147)	133	3
Puntuación EBMT		127	9
	0	10 (7,90%)	
	1	41 (32,30%)	
	2	26 (20,50%)	
	3	29 (22,80%)	
	4	17 (13,40%)	
	5	4 (3,10%)	
Año del TPH		134	2
	1996-2000	20 (14,90%)	
	2001-2005	20 (14,90%)	
	2006-2010	34 (25,40%)	
	2011-2017	60 (44,80%)	
Fuente		134	2
	Médula ósea	54 (40,30%)	
	Sangre periférica	57 (42,50%)	
	Cordón	23 (17,20%)	
RIC		131	5
	NO	108 (82,44%)	
	SÍ	23 (17,56%)	
Muerte		132	4
	SI	48 (36,40%)	
	NO	84 (63,30%)	

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes



Translational Research in
Pediatric Oncology
Hospital Universitario La Paz



Hospital Universitario La Paz
Hospital de Cantoblanco
Hospital Carlos III



MATERIALES Y MÉTODOS

Se recogieron datos de 136 **pacientes pediátricos** diagnosticados de **leucemia** que recibieron un TPH entre **1996 y 2017** en nuestro hospital.

Para ello se analizaron diferentes **variables clínicas y biológicas** y se construyó un **clasificador de random forest** con las variables analizadas que mostraron una **mayor influencia** en la **supervivencia** o no de estos pacientes a los **365 días post-trasplante**.

RESULTADOS

El **clasificador** identificó **cuatro variables** altamente relacionadas con el resultado final (muerte o supervivencia) de los pacientes a los **365 días** tras el trasplante: estado de la enfermedad, edad de los pacientes, tiempo transcurrido desde el diagnóstico al TPH, y la puntuación de riesgo ofrecida por el algoritmo de la EBMT.

Con estas variables se construyó un **árbol de clasificación** para predecir el pronóstico tras el trasplante. El algoritmo mostró un **área bajo la curva (AUC=0.76)** superior al mostrado por otros algoritmos desarrollados en adultos.

Entre los resultados, destacan que las enfermedades en estadio más avanzado presentan un peor pronóstico mientras que los pacientes en los primeros estadios de la enfermedad y con una edad menor a 68 meses presentan un mejor pronóstico que el resto de pacientes en los que parecen intervenir más variables clínicas para determinar la supervivencia 365 post-trasplante.

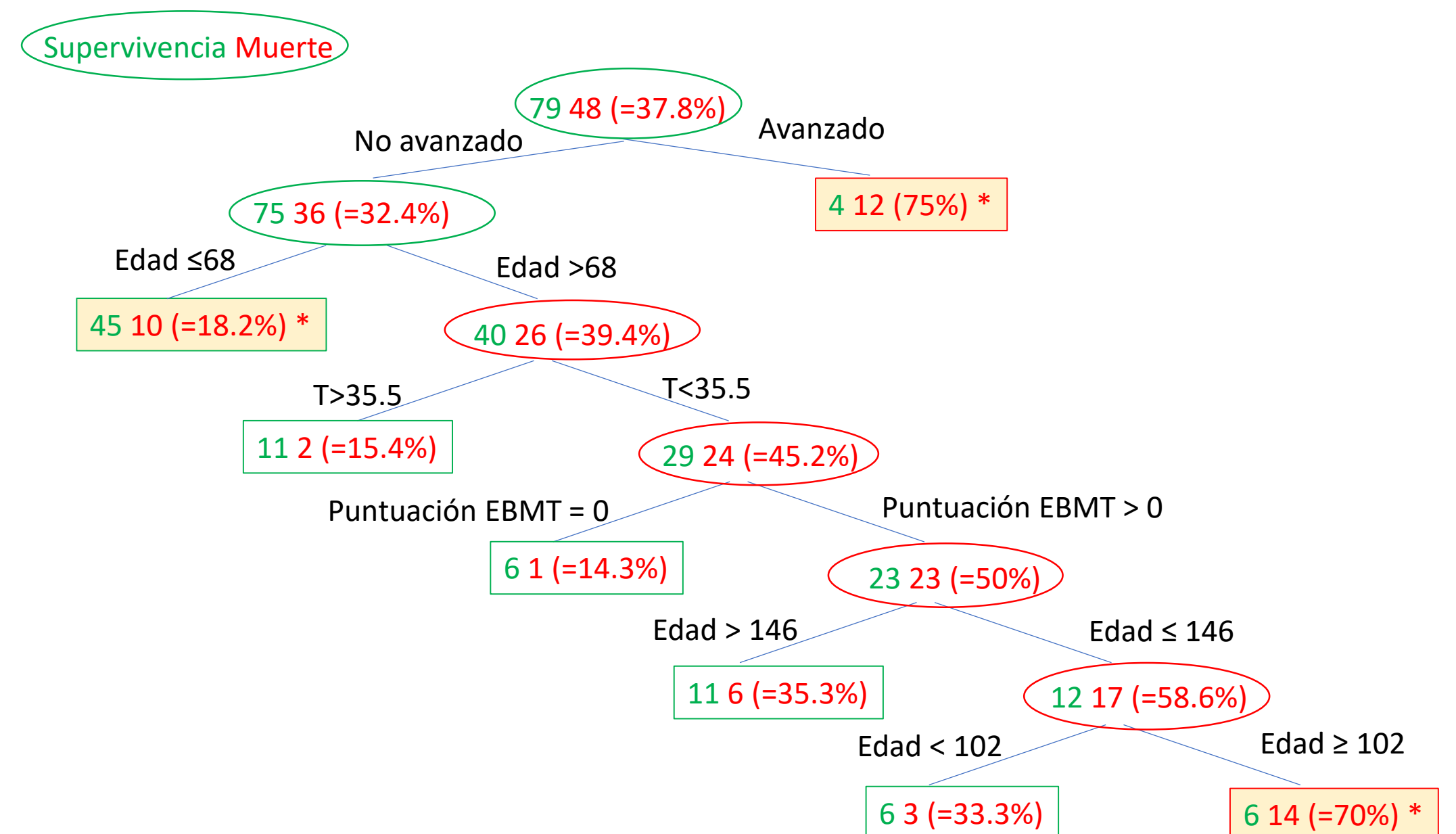


Figura 1. Diagrama de árbol que muestra el resultado obtenido por el algoritmo. En verde y rojo se indica el número de pacientes que sobreviven y mueren en cada rama, respectivamente. En amarillo y con asterisco se indican las ramas en las que la diferencia entre estos dos grupos presenta un p-valor significativo (p-val <0.05).

CONCLUSIONES

En conclusión, demostramos que el **modelo de árbol** podría ser un mejor modelo de **predicción de muerte post TPH** en **leucemias infantiles** con respecto a los modelos predictores desarrollados en adultos. Sin embargo, aún es **necesario probar** otros **modelos de machine learning**, **aumentar la cohorte de pacientes** y buscar **nuevas variables predictoras** para intentar mejorar este pronóstico y comprobar si es extensible no solo a nuestro centro sino a los diferentes centros que llevan a cabo dicho tipo de trasplantes en pacientes pediátricos.