

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TEMA:

**“UTILIDAD DEL ESTUDIO MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL DE SOLCA DEL 1º DE
ENERO DEL 2004 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2006”**

AUTORA:

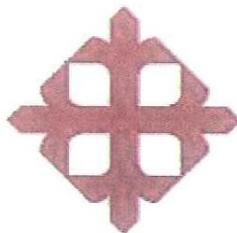
Dra. Jessica León Costales

DIRECTORA DE LA TESIS:

Dra. Katty Posligua de Hidalgo

GUAYAQUIL - ECUADOR

2013



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por la Dra. Jessica Tamara León Costales, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en Pediatría.

Guayaquil, a los 11 días del mes de noviembre año 2013.

DIRECTOR DE LA TESIS:

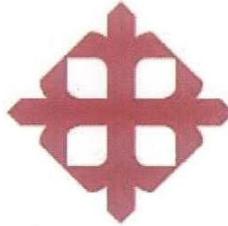
Dra. Katty Posligua de Hidalgo

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

Dra. Leonor Paladines

REVISOR:

Dr. Xavier Landívar Varas



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

YO, JESSICA TAMARA LEÓN COSTALES

DECLARO QUE:

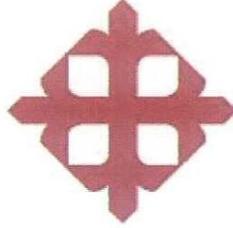
El Trabajo de Tesis “UTILIDAD DEL ESTUDIO MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL DE SOLCA DEL 1º DE ENERO DEL 2004 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2006” previa a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto de trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 11 días del mes de noviembre año 2013.

EL AUTOR:

Dra. Jessica Tamara León Costales



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

AUTORIZACIÓN:

YO, JESSICA TAMARA LEÓN COSTALES

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de tesis de Especialización titulado: “UTILIDAD DEL ESTUDIO MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL DE SOLCA DEL 1° DE ENERO DEL 2004 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2006”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 11 días del mes de noviembre año 2013.

EL AUTOR:

Dra. Jessica Tamara León Costales

AGRADECIMIENTO:

Quiero agradecer en el plano espiritual a Dios que aunque no es visible a los ojos humanos sentí su presencia en todo momento, porque siempre me cuidó y guió mis pasos durante mi formación como especialista y mientras trabajé con los niños que sufren de cáncer.

Agradezco en primera instancia y de forma infinita a mi madre, porque si no hubiese sido por su apoyo incondicional, jamás hubiese iniciado el postgrado, su cariño, sus cuidados y hasta sus observaciones me impulsaron a superarme como profesional en un campo de dura competencia en donde se pone en evidencia el conocimiento y la capacidad individual de cada médico.

Quiero agradecer a los médicos que me guiaron en este trabajo de investigación con sus correcciones y consejos pude plasmar de mejor manera el concepto en el diagnóstico y tratamiento de la leucemia en niños.

Y finalmente de manera especial quiero agradecer a todas aquellas personas que me pusieron obstáculos en el camino, porque debido a ellos logré llegar a la cima y no porque los haya superado, sino porque me supere a mí misma.

RESUMEN

Las Leucemias son proliferaciones neoplásicas de las células hematopoyéticas inmaduras, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de las células sanguíneas normales (1). Representan el 30-35% de las neoplasias pediátricas. Su mayor incidencia se sitúa entre los 2 y los 5 años; siendo el 80% linfocíticas y el 20% no linfocíticas.

El diagnóstico se realiza por clínica y por Aspirado de Médula ósea, Citometría de flujo, Biología molecular (3.4.5). La quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección, lo mismo el trasplante, debiéndose individualizar cada caso.

En el Hospital ION SOLCA durante el período 2004-2006 fueron ingresados en el servicio de oncología pediátrica un total de 427 pacientes de los cuales 147 con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, con una mortalidad total de 49 pacientes.

Objetivo:

Demostrar la importancia de los hallazgos moleculares en el pronóstico de las leucemias linfoblásticas agudas en el paciente pediátrico.

Hipótesis:

Las técnicas de Biología molecular son de alta sensibilidad, permitiendo la detección oportuna puede influir en la sobrevida y curación.

Materiales:

- Expedientes clínicos , resultados de laboratorio e imágenes
- Libros de referencia

Resultados:

- La frecuencia es más elevada en varones
- La mayor incidencia es de 1 a 4 años
- Tenemos el 66.67% de sobrevida
- Se confirmaron la traslocación 9;22 y la traslocación 4;11 con pronóstico desfavorable
- La t:12;21 tiene buen pronóstico

Conclusiones

- La Citometría de flujo y Biología molecular son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico.
- Identifica nuevos marcadores genéticos.

Palabras clave: Leucemia Linfoblática Aguda, Citometría de Flujo, Biología Molecular.

ABSTRACT

Leukemias are neoplastic proliferations of immature hematopoietic cells, whose progressive accumulation is accompanied by a decrease in the production of normal blood cells (1). All represents 30-35% of all pediatric neoplasms. Its highest incidence is between 2 and 5 years old; the acute leukemias are 80% lymphocytic and 20% not lymphocytic.

The diagnosis is based on the symptoms and bone marrow puncture flow cytometry and Molecular Biology, for an accurate diagnosis of each of the subtypes of acute leukemia (3.4.5). The chemotherapy remains the treatment of choice, same as transplant, whichever individualize each case.

In ION SOLCA Hospital during the period 2004-2006 were admitted at the pediatric oncology service a total of 427 patients of which 147 with a diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia, with a total mortality of 49 patients.

Objective:

Demonstrate the importance of the molecular findings in the prognosis of acute leukemias linfoblastics in the pediatric patient.

Hypothesis:

The techniques of molecular biology have high sensitivity, allowing timely detection which influence the survival and healing.

Materials We used:

- Medical records, laboratory results and images scientific
- information obtained from internet
- reference Books

Results:

- The frequency is higher in men
- The highest incidence is between 1 to 4 years we have a 66.67% survival
- Confirmed the t: 9;22 and the t: 4;11 have unfavorable prognosis
- The t: 12;21 has a good prognosis.

Conclusions:

- Flow cytometry and molecular biology are of a high analytical sensitivity and specificity and clinical diagnoses.
- Allows you to identify new genetic markers.

Key words: Acute leukemia Linfoblatica, flow cytometry, Molecular Biology

INDICE

AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN.....	V
INDICE	IX
1. INTRODUCCIÓN	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
2.1. JUSTIFICACIÓN	11
3. OBJETIVO	12
3.1. OBJETIVO GENERAL	12
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4. MARCO TEÓRICO	12
4.1. GENERALIDADES	12
4.2. EPIDEMIOLOGÍA	13
4.3. ETIOLOGÍA	13
4.4. CLASIFICACIÓN	14
4.5. CLÍNICA	16
4.6. FACTORES PRONÓSTICOS	16
4.7. SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA DE LA LLA	18
4.8. CICLO CELULAR	23
4.9. TRATAMIENTO	27
5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y PROPÓSITO DE LA INVESTIGACIÓN	33
5.1. HIPÓTESIS	33
6. MATERIALES Y MÉTODOS	33
6.1. MATERIALES.....	33
6.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN	33
6.1.2. PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
6.2. RECURSOS EMPLEADOS.....	34
6.2.1. RECURSOS HUMANOS	34
6.2.2. RECURSOS FÍSICOS	34
6.2.3. UNIVERSO	34
6.2.4. MUESTRA.....	34
6.2.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35

6.2.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
6.3. MÉTODO	35
6.3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	36
6.3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	36
7. RESULTADOS.....	39
8. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS.....	41
9. DISCUSION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	49
10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	51
11. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	51
12. BIBLIOGRAFÍA.....	52
13. ANEXOS	54

INDICE DE GRÁFICOS

<i>Gráfico N° 1.</i> Diagnósticos de Pacientes ingresados de 2004 – 2006	41
<i>Gráfico N° 2.</i> Pacientes con LLA por Grupo Etario	42
<i>Gráfico N° 3.</i> Pacientes con LLA por Género	43
<i>Gráfico N° 4.</i> Clasificación de LLA por Grupo de riesgo	44
<i>Gráfico N° 5.</i> Tasa de Mortalidad.....	45
<i>Gráfico N° 6.</i> Sobrevida general total	47
<i>Gráfico N° 7.</i> Traslocaciones según su frecuencia.....	48

1. INTRODUCCIÓN

El avance en las técnicas de manipulación del material genético y el conocimiento más profundo del genoma humano, nos conducen a un nuevo concepto de la medicina, en el que el diagnóstico molecular desempeñará un papel central.

En la actualidad la caracterización molecular de las translocaciones cromosómicas presentes en las leucemias y linfomas ha permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos de las transformaciones neoplásicas, ya que estas constituyen el mecanismo más frecuente de activación de los oncogenes en las hemopatías malignas.

Con el incremento en la incidencia de la Leucemias Linfoblásticas Agudas, el uso de esta técnica ha demostrado ser muy útil en el diagnóstico y en la atención de la enfermedad mínima residual; lo que ayuda a la toma de decisiones en el tratamiento a seguir, dando un mejor servicio a los pacientes del instituto, al ofrecerles un diagnóstico completo y un adecuado tratamiento.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que las Leucemias son proliferaciones neoplásicas que se dividen en varios subgrupos y esta clasificación cambia el tratamiento y pronóstico de los pacientes se considera hoy en día indispensable los análisis de citometría de flujo y de biología molecular, para el diagnóstico exacto de cada uno de los subtipos de leucemia aguda, eso nos permite elegir el tratamiento apropiado según sea el caso.

2.1. JUSTIFICACIÓN

Teniendo como principio diagnóstico que la mayoría de los cánceres en los niños son curables. El pronóstico está estrechamente relacionado con el tipo de tumor, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la eficacia del tratamiento. En el hospital de SOLCA para los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda la técnica de citometría de flujo/biología molecular

es determinante al momento de clasificar el tipo de leucemia para que puedan recibir el tratamiento de quimioterapia apropiado, sobre todo se puede identificar el paciente que requiere de trasplante de médula ósea.

3. OBJETIVO

3.1. OBJETIVO GENERAL

Demostrar la importancia de los hallazgos moleculares en el pronóstico de las leucemias linfoblásticas agudas en el paciente pediátrico.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Describir las alteraciones moleculares más frecuentes en el paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda.
- ❖ Verificar la evolución de los grupos de alto riesgo registrados desde el año 2004 al año 2006, manteniéndose el seguimiento de estos pacientes hasta la actualidad.
- ❖ Determinar el valor predictivo de recaída en los casos con alteraciones moleculares presentes y su influencia en el pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
- ❖ Establecer los resultados del tratamiento de acuerdo al diagnóstico de LLA emitido por biología molecular en el paciente pediátrico.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. GENERALIDADES

La leucemia es una afectación difusa del sistema hematopoyético que motiva hiperplasia celular patológica, pasando a la sangre periférica gran número de formas atípicas o anormales. (1)

Son los tumores más frecuentes de la niñez, y suponen aproximadamente el 33% de los tumores malignos pediátricos. La leucemia linfoide aguda

(leucemia linfoblástica)(LLA) representa aproximadamente el 75% de todos los casos, con una incidencia máxima a los 4 años de edad.

La leucemia mieloide aguda (mieloblástica,LMA) supone aproximadamente el 20% de las leucemias, con una incidencia estable desde el nacimiento hasta los 10 años de edad, aumentando ligeramente durante la adolescencia.

La manifestación clínica general de la leucemia se parecen entre sí, pues todas ellas suponen un profundo deterioro de la función de la médula ósea, no obstante existen manifestaciones clínicas y analíticas específicas, así como una notable variabilidad en cuanto a las respuestas al tratamiento y pronóstico. (2)

4.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual global de leucemia es de 42.1 por millón de niños de raza blanca y de 24.3 por millón de niños de raza negra. La diferencia se debe principalmente a la baja incidencia de LLA en niños negros.

4.3. ETIOLOGÍA

Aunque la causa exacta es aún desconocida, existen varias hipótesis:

a) Teoría Viral.- La leucemia sería el resultado de una reacción específica del sistema hematopoyético ante determinadas infecciones.

Virus ARN, con pruebas convincentes de la transmisión vertical y horizontal de la leucemia linfocítica y el linfoma. Los retrovirus también causan leucemias de células T humana. (12)

b) Teoría Tumoral.- Sería la respuesta del sistema hematopoyético a diferentes estímulos como infecciones, físicos, etc., sobre la base de una predisposición genética.

Los oncogenes son secuencias endógenas del ADN humano que surgen de genes celulares normales denominados proto-oncogenes que se expresan en el transcurso del desarrollo fetal, y se cree que desempeñan un papel fundamental en la regulación del crecimiento y desarrollo de células normales.

c) Teoría inmunológica.- En inmunodeficiencia, tanto primaria como adquirida, es conocida la mayor incidencia de las neoplasias. Se conocen casos

preleucémicos, en los que determinados estímulos (infecciones, radiaciones, fármacos) podrían desembocar en leucemia abierta.

Los niños expuestos a radiación de las bombas de Hiroshima y Nagasaki tuvieron mayor incidencia de leucemia guardando relación con la edad en el momento de la exposición. Estas leucemias se desarrollan con un máximo de incidencia de aparición de 5 años después de la exposición.

Pero en la mayoría de los casos continúa desconociéndose la causa del cáncer pediátrico.(1)

4.4. CLASIFICACIÓN

La primera gran división ya fue citada en formas agudas y crónicas. La clasificación se basa en características morfológicas, inmunológicas y citogenéticas dividiendo en dos grandes grupos: linfoblásticas y no linfoblásticas.

Basado en la morfología celular el Sistema Franco Americano Británico (FAB) distingue tres subtipos, de L1 L2 y L3., que se pueden relacionar con determinadas características citoquímicas e inmunológicas y de tipo pronóstico.

Los linfoblastos L1, son predominantemente pequeño, con escaso citoplasma, siendo el grupo de mejor pronóstico; las L2 son mayores y más polimorfas, con más citoplasma, una morfología nuclear irregular, y nucléolos prominentes suele relacionarse con peor pronóstico (predominio en varones, recuento leucocitario alto, infiltración mediastínica) y con marcadores inmunológicos T; las células L3 tienen una cromatina nuclear con punteado fino y homogénea, nucléolos prominentes y un citoplasma de color azul intenso con vacuolización llamativa, comprende las leucemias de tipo Burkitt, de curso tormentoso y peor pronóstico.

Con las actuales técnicas citogenéticas se comprueban con mayor frecuencia alteraciones cromosómicas específicas, especialmente translocaciones como la t(8;14), t(2;8) y t(8;22) relacionadas con la LLA de células B; la t(1;19) en relación a LLA pre-B; t(11;14) en LLA T. En un 5% de

LLA se aprecia t(9;22), el llamado cromosoma Filadelfia (Ph+LLA). Todas las alteraciones tienen un gran valor pronóstico.(15)

La clasificación de las LLA se basa en una combinación de características citológicas, inmunológicas y del cariotipo. Con anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos superficiales y citoplásmicos asociados a la estirpe, en la mayoría de los casos puede determinarse el inmunofenotipo. La mayoría derivan de células B progenitoras; aproximadamente el 15% proceden de células T progenitoras; y el 1% son de células B relativamente maduras; estos inmunofenotipos tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas. Unos pocos no pueden clasificarse con facilidad debido a que expresan antígenos asociados a varias estirpes celulares diferentes (LLA de estirpe mixta o bifenotípica). (6)

Se pueden detectar anomalías cromosómicas por lo menos en el 80-90% de las leucemias de la niñez.

Las LLA también pueden clasificarse por el número de cromosomas por célula leucémica (ploidia) y por reordenamientos cromosómicos estructurales como las translocaciones.

Otro marcador biológico de gran utilidad potencial es la actividad de la desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) que generalmente es demostrable en las LLA de células B progenitoras y en las de células T. Debido a que esta enzima está ausente en los linfocitos normales, puede ser útil para identificar células leucémicas en situaciones de diagnóstico difícil. Por ejemplo la actividad de TdT en células procedentes de líquido cefalorraquídeo puede ayudar a distinguir una recidiva precoz en el sistema nervioso central (SNC) de una meningitis aséptica.

La mayoría de los pacientes con leucemia tiene la enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, con afectación difusa de la médula ósea y presencia de blastos leucémicos en la sangre periférica. El bazo, el hígado y los ganglios linfáticos suelen estar afectados. Por lo tanto no existe una clasificación de estadios de la LLA. (1,2)

4.5. CLÍNICA

Los síntomas y signos de las leucemias son inespecíficos y están dados por el reemplazo de la médula ósea y sangre periférica por blastos atípicos.

Es frecuente que los pacientes hayan presentado síntomas más de 3 meses antes de que se realice el diagnóstico de la enfermedad.

Lo más característico es la presencia de fatiga (50%), debilidad, anorexia, bajo peso, fiebre (con o sin infección asociada), hemorragias, dolor óseo, adenopatías, infiltración de tejidos blandos, hepato y/o esplenomegalia.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio destacan anemia de mayor o menor cuantía, generalmente normocítica-normocrómica, eritropoyesis inefectiva, con disminución el recuento de reticulocitos.

En promedio el recuento de glóbulos blancos se encuentra alrededor de 15.000, aunque un 25-40% lo tiene a 5.000; 20% de los pacientes, se presentan con recuentos mayores a 100.000 y menos del 5% tiene lo que se conoce como leucemia “aleucémica”, es decir, sin blastos en la periferia.

Las plaquetas en general están disminuídas (75% menor a 100.000), con un 25% en un rango severo (menor a 25.000). (1)

4.6. FACTORES PRONÓSTICOS

En los niños que padecen de LLA, existen indicadores clínicos y de laboratorio que demuestran tener un valor pronóstico.

Estos factores se agrupan en categorías:

Indicadores clínicos y de Laboratorio al momento del diagnóstico; Características Moleculares de las células leucémicas al momento del diagnóstico; y la Respuesta al Tratamiento Inicial.

Debido a que los factores pronósticos dependen del tratamiento las mejoras en el mismo podrían disminuir la importancia o anular cualquiera de estos

Se analizan un subgrupo de factores pronósticos, los cuales se utilizan en la estratificación inicial de los niños con la LLA para la asignación del tratamiento.

Entre los indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico relacionado con los resultados, tenemos los siguientes:

1. Edad al momento del diagnóstico: La edad es de gran importancia pronóstica y reflejan las diferentes características biológicas subyacentes.

- Los niños menores de 2 años con LLA corren un riesgo más alto de no responder al tratamiento el cual es mayor entre niños (<6 meses) cuando se les compara con niños mayores ($\geq 6-9$ meses).

El reordenamiento del gen MLL en la banda cromosómica 1q23 se puede detectar en las células leucémicas de un gran porcentaje de niños menores de 2 años con LLA con un resultado precario entre estos niños que está estrechamente relacionado a la presencia del desplazamiento t(4;11) vinculado al gen MLL. (3)

La LLA entre niños menores de 2 años de edad, está también relacionado a otras características, en el que vemos un conteo de glóbulos blancos elevado con infiltración del sistema nervioso central. Carencia de expresión CD10 (antígeno cALLa) una respuesta pobre al tratamiento inicial.

- Los niños más jóvenes (1-9 años de edad) tienen un resultado más favorable en comparación a niños mayores o adolescentes (≥ 10 años) tienen resultados menos favorables, y por tanto se emplea un tratamiento más agresivo en ellos, con el fin de mejorar los resultados.

2. Conteo de glóbulos blancos (GB) al momento del diagnóstico: Los pacientes con un conteo de GB elevado en el diagnóstico tienen probabilidades más altas de no responder al tratamiento que los pacientes con un conteo bajo de GB.

Generalmente un conteo de GB de 50.000/mm³ estadifica un mejor o peor pronóstico, a pesar de que la relación entre un conteo de GB y el pronóstico es más bien una función continua y no un paso. Un conteo de GB elevado está relacionado a otros factores pronósticos de alto riesgo, entre los que se encuentran desplazamientos cromosómicos desfavorables tales como t(4;11) y t(9;22).

3. Género: El pronóstico en las niñas con LLA es ligeramente mejor que en los niños. Una de las razones del porque las niñas tienen un mejor pronóstico que los niños se debe a los episodios de recaídas testiculares en varones, los

niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea debido a factores que aún no se comprenden en su totalidad.

4. Raza: Las tasas de supervivencia entre niños negros de LLA son un poco más bajas que de niños blancos, aún se desconocen las razones por la que los niños blancos tienen un resultado más positivo que los niños negros, pero pueden ser explicadas en base a factores pronósticos conocidos

5. Morfología celular: En el pasado los linfoblastos LLA estuvieron clasificados mediante la utilización del criterio Franco-Americano-Británico (FAB) como de morfología L1, morfología L2, morfología L3. Debido a la falta de un pronóstico significativo y la subjetividad de este sistema de clasificación, ya no se usa en los Estados Unidos. La morfología FAB L3 es morfológica y citogenéticamente idéntica a la del Linfoma de Burkitt. LLA de células B con expresión de inmunoglobulina de superficie generalmente con morfología FAB L3 y desplazamiento del gen c-myc, son una manifestación sistémica del Linfoma No Hodgkin de Burkitt y del similar a Burkitt, por tanto su tratamiento es completamente diferente para otras formas de LLA infantil.

(4.5)

4.7. SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA DE LA LLA

Toda persona sospechosa de tener una LLA debe someterse a un interrogatorio detallado y un examen físico completo, evaluando además el estado funcional y nutricional general, detallándose la pérdida de peso de haberla tenido.

Las manifestaciones clínicas de la leucemia aguda se producen por proliferación e infiltración de células, anemia, hemorragia e infección; como pueden estar afectados prácticamente todos los órganos, los signos y síntomas son variados. La fiebre casi siempre presente en el curso de la enfermedad. La anemia causada por varios factores: disminución de la producción de glóbulos rojos o insuficiencia de la eritropoyesis para compensar la vida de los eritrocitos.

La hemorragia casi siempre se relaciona con disminución de las plaquetas generalmente menor de 20.000 por milímetro cúbico, pero a veces también por anomalías en la coagulación.

En los pacientes que presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos constituye el primer signo de leucemia aguda, tiene a estar aislados, pueden ser blandos o duros, muchas veces dolorosos y generalmente sin alcanzar un diámetro no mayor de 2-3 cm., a menos que drenen una zona infectada.

El aumento del tamaño de las amígdalas, del timo y de los ganglios del mediastino anterior, puede ser tan grande que ocasione una obstrucción parcial

El examen físico debe describir los hallazgos auscultatorios del tórax, en ocasiones se pueden producir derrames pleurales.

En el abdomen la existencia de hepatomegalia, esplenomegalia u otra tumoración a ese nivel que muchas veces provoca dolor a la palpación

El examen rectal puede poner en evidencia la existencia de infecciones perianales, fístulas, etc.

Son frecuentes la presencia de petequias, manifestaciones purpúricas y equimosis en los bordes gingivales, además de hemorragias retinianas. La exoftalmia también se observa en el cloroma (6)

Un examen detallado neurológico siempre evidencia cualquier compromiso del sistema nervioso central, esto puede variar según los nervios en los cuales se ha producido infiltración.

La participación de los huesos y las articulaciones con intenso dolor e hipersensibilidad constante o intermitentes, con signos de artritis aguda simulando la fiebre reumática.

Los exámenes de laboratorio clínico que deben indicarse comprenden el hemograma completo, que nos pone en evidencia trombocitopenia, anemia, leucocitosis con linfocitosis o cualquiera de las alteraciones descritas. Pruebas de enzimas hepáticas, transaminasas, fosfatasa alcalina, pruebas de función renal como la urea, creatinina, ácido úrico.

La lácticodeshidrogenasa suele estar aumentada, los estudios de la coagulación sanguínea no pueden faltar en esta entidad, ya que se describe la posibilidad de producción de sustancias procoagulantes o anticoagulantes.

Los estudios por imágenes tiene su indicación en la LLA, un estudio radiológico simple de tórax nos permite evaluar derrames y el mediastino.

Los procedimientos invasivos como la punción lumbar, permiten evaluar la posibilidad de invasión del sistema nervioso central por blastos tumorales y a la vez actuar profilácticamente con medicación a este nivel es obligado, la única recomendación es asegurarse que no se ejecute el proceder si existe alteración de la coagulación.

La punción de médula ósea es otro proceder obligatorio para diagnóstico, las pruebas de medicina nuclear como la scintillografía ósea son opcionales.

Los procesos leucémicos en general son considerados trastornos clonales, donde la clonación parte de la alteración maligna de una célula progenitora, pero la biología tumoral de la misma sugieren la participación de múltiples células totipotenciales, incluso mezclas de expresión linfoide y mieloide en los blastos de algunos tipos de leucemia.

La clasificación citogenética de la LLA permite subclasificar la entidad según su respuesta clínica y pronóstico (número de cromosomas).

En la infancia el número de cromosomas ploidia y la presencia o ausencia de las translocaciones cromosómicas es utilizado para asignar los pacientes a grupos de riesgo, para determinar la intensidad de tratamiento, digamos una especie de estadiamiento citogenético para la enfermedad.

HIPERPLOIDIA: (>50 cromosomas por célula o índice de ADN>1,16), se denomina a la presencia de copias adicionales de cromosomas completos y se presentan en el 20-25% de los casos de LLA de precursores B, pero raras veces los casos de LLA de células T. La hiperploidia se puede evaluar midiendo el contenido celular de ADN (índice ADN) o mediante cariotipo. La hiperploidia se presenta en casos con factores de pronóstico favorable (de 1-9 años de edad y con un conteo de GB bajo).

Estas células de leucemia hiperploide son particularmente susceptibles de atravesar por apoptosis, lo que nos explica los resultados favorables observados en estos casos.

TRISOMÍA: Acorde a los enfoques utilizados por el Grupo de Oncología Pediátrica (POG, siglas en inglés), las copias extras de ciertos cromosomas parecen estar relacionadas específicamente con un pronóstico favorable en los casos de LLA hiperdiploide. En los estudios POG, los pacientes con células leucémicas que poseen copias extras de ambos cromosomas, el 4 y el 10, parecen tener particularmente un pronóstico favorable.

HIPODIPLOIDE: Aproximadamente 1% de los niños con LLA presentan células leucémicas que muestran hipodiploidía con menos de 45 cromosomas. Estos pacientes corren un riesgo alto de no responder al tratamiento.

Las alteraciones cromosómicas de mal pronóstico incluyen hiploidia o cerca del número haploide de cromosomas, las translocaciones t(1;19)(q23;q13), t(4;11)(q21;q23) y t(9;22)(q34;q11), el resto de translocaciones que ocurren no marcan diferencia con los casos sin translocaciones en lo que respecta a pronóstico y respuesta al tratamiento, cuando se emplean esquemas agresivos de quimioterapia.(8)

Los estudios de Biología Molecular, además de completar y perfeccionar la información de los estudios citogénéticos permiten comprender el mecanismo de la producción de la leucemia en algunos casos y detectar las células malignas en número pequeño (la llamada enfermedad mínima residual), que persisten a veces en los llamados estados de remisión o de curación aparente. (7)

La naturaleza del gen fue definida por Mendel hace ya más de un siglo.

El gen fue identificado como un “factor particulado” que se transmitía sin modificaciones de los padres a su descendencia.

En los organismos diploides, que poseen dos series de cromosomas, una copia de cada cromosoma se hereda de cada progenitor, siguiendo el mismo comportamiento que evidencia en los genes. Tal equivalencia condujo al descubrimiento de que son los cromosomas en que de hecho contienen a los genes.

Los estudios genéticos han permitido construir un mapa de conexiones que enlaza todos los genes portados en un cromosoma.

Las mutaciones presentes en un gen pueden ordenarse de un modo lineal, mostrando que el propio gen tiene la misma estructura lineal que la secuencia de genes de un cromosoma. De este modo el mapa genético tiene una estructura interna, siendo así una secuencia ininterrumpida en la que residen los genes. Conclusión que conduce naturalmente a la idea moderna de que el material genético consiste en una cadena ininterrumpida de ADN que representa muchos genes.

Un genoma es la serie completa de cromosomas de un organismo determinado y por tanto consta de una sucesión de moléculas de ADN.

Con el descubrimiento del cromosoma Filadelfia (Ph) realizado en 1960 por Nowell y Hungerford en la leucemia mieloide crónica se demostró la existencia de una alteración cromosómica específica en un proceso maligno humano. Posteriormente se identificaron otras alteraciones cromosómicas en las enfermedades.

Para algunos autores que consideraron a estas alteraciones como consecuencia del proceso oncogénico. Sin embargo este criterio cambió completamente, pues las técnicas de biología molecular pusieron en evidencia la existencia de genes específicos comprometidos en las translocaciones cromosómicas y que son activados por ellas. Esto dió lugar al establecimiento de los conceptos de protooncogenes y de oncogenes.

ONCOGENES.- Identificados como genes transportados por virus que causan la transformación de sus células. Uno de los principales tipos de oncogenes virales tiene homólogos celulares que están implicados en funciones celulares normales.

Los genes celulares se denominan protooncogenes, y en ciertos casos su mutación o activación aberrante en la célula se asocia con la formación de tumor.

Han sido identificados alrededor de 100 oncogenes, enmarcándose en diferentes grupos, representando diferentes tipos de actividades que van desde las proteínas de membrana, hasta los factores de transcripción. Esto puede involucrar un cambio mutacional en la proteína, o en su activación

constitutiva, sobreexpresión, o fallo en la interrupción de la expresión en el momento adecuado.

Los Virus Transformadores portan Oncogenes. La transformación puede ocurrir espontáneamente, puede estar causada por ciertos agentes químicos y, más notablemente, puede ser el resultado de infecciones con virus tumorales o cancerígenos.

Existen muchas clases de virus cancerígenos, de ADN y ARN y su recurrencia es amplia entre las aves y el reino animal.

La actividad transformante de un virus cancerígeno reside en un gen o genes particulares que forman parte del genoma viral. El nombre de oncogenes, se dio en virtud de su habilidad para convertir células a un estado tumoral (u oncogénico). Un oncogen inicia una serie de acontecimientos que se ejecuta por las proteínas celulares. De hecho, el virus libera un mecanismo regulador que cambia las propiedades de crecimiento de la célula.

4.8. CICLO CELULAR

El ciclo celular es el proceso a través del cual las células se multiplican o proliferan.

El ciclo celular está dividido en cuatro fases morfológicamente bien diferenciadas, pero molecularmente bien delimitadas y en el siguiente orden secuencial: fases **G1, S, G2 y M**.

Normalmente la célula se encuentra en fase **G1**. En esta fase la célula realiza sus funciones fisiológicas y es metabólicamente muy activa. Cuando se va a dividir entra en un proceso que está constituido por las otras tres fases de su ciclo vital o celular.

La primera etapa de esta división celular es la fase **S** o fase de **síntesis**. En este período se sintetiza una copia del ADN, para heredar a cada célula hija la misma carga genética. Al final de esta la célula todavía no dividida cuenta con dos copias de su ADN. Una vez completada la duplicación del ADN, proceso denominado **replicación**, entra en la siguiente etapa o fase **G2**. Las fases **G1** y (gap intervalo) implican una actividad metabólica para el crecimiento en masa de la célula. En este período se preparan los mecanismos

necesarios para acometer la fragmentación celular que se desarrollará en el siguiente paso o fase de mitosis fase **M**, Como su nombre lo indica es la división de todo el material celular para originar dos células hijas. (17)

Una vez que se realiza la separación de ambas células hijas cada una con su correspondiente copia de ADN, estas vuelven otra vez a fase G0 para desarrollar su actividad fisiológica concreta.

Este proceso de replicación es controlado por un grupo de proteínas que tienen por finalidad supervisar el ciclo celular de manera que una célula no entra en una nueva fase hasta no haberse superado unas comprobaciones necesarias previas denominadas puntos de chequeo (checkpoint).(13)

La finalidad de la supervisión por este grupo de proteínas, radica en que la célula sólo se divida cuando sea preciso y respondiendo siempre a niveles de control más elevados a nivel supracelular. Asimismo, estas comprobaciones son necesarias para asegurar que las copias de ADN que se generan sean iguales a la molécula progenitora evitando la introducción de fallos o errores en el proceso de duplicación o replicación.

Una de las proteínas más importantes en este proceso de control lo constituye la proteína **p 53**, codificada por el **gen p53**. El ADN es una macromolécula con capacidad de reparación. Durante la vida de una célula puede verse sometida a agresiones externas (tóxicos, agentes infecciosos, radiaciones,...) que puedan dañar el ADN. La proteína p53 actúa vigilando continuamente el ADN y detectando alteraciones a nivel de genes que pueden traducirse en proteínas con estructura y función alterada.

Si el daño producido por el agente externo no es importante, el p53 induce mecanismos de reparación resolviendo las alteraciones observadas. Sin embargo puede ocurrir que la lesión sea tan importante que no pueda ser reparada y en tal caso la proteína p 53 pone en marcha un proceso de muerte celular activa o apoptosis. (10,11)

Este fenómeno de apoptosis se diferencia claramente del proceso normal de necrosis o muerte celular en que en el primero la célula participa de forma activa en su destrucción constituyendo lo que algunos autores han denominado

“suicidio celular”, evitando de esta forma transmitir una información deteriorada contenida en el ADN a las células hijas.

PROCESO DE TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

El cáncer es una proliferación celular descontrolada causada por factores físicos, químicos, genéticos o biológicos. Existen varias formas en que se presenta la enfermedad, pero su fisiopatología básica comprende aberraciones en cualquier punto de la maquinaria molecular que gobierna el Ciclo Celular y que por tanto causan las regulaciones de este. (17)

La carcinogénesis implica varios eventos. Normalmente, existe un primer suceso denominado iniciación, donde un agente externo o un error endógeno coloca a la célula en una situación de mayor susceptibilidad o predisposición para transformarse en neoplásica.

En un segundo momento se produce la conversión de una célula cancerosa desde una célula previamente susceptible. No obstante, se necesita la intervención de otra sustancia, el 12-O-tetradecanoilforbol, ya que es un estimulador para que se produzca la promoción o transformación neoplásica de una célula ya iniciada.

Los genes que codifican estas proteínas implicadas en la regulación de la división celular parecen ser los responsables de la transformación neoplásica en sus primeras fases. Teniendo en cuenta que los agentes exógenos o errores endógenos pueden inducir la expresión de genes cuyas proteínas activan la entrada de la célula en división celular.

Estos genes se llaman oncogenes promotores, porque desencadenan una proliferación descontrolada dando lugar a una neoplasia. Entre estos destacan el myc, jun, fos, ras, etc. Asimismo, estos mismos factores exógenos o endógenos pueden simultáneamente bloquear la expresión o dañar otros genes cuyas proteínas tienen una función de inhibición de la proliferación provocando ambos mecanismos conjuntamente una pérdida de las restricciones de la división y un aumento de los factores promitóticos. (11)

Este segundo grupo de genes con actividad de supervisión y control se denominan oncogenes supresores por su papel regulador de la proliferación evitando el desarrollo de neoplasias.

En este grupo el más importante es el *gen p53*. La proteína p 53 es un factor de transcripción cuya actividad está involucrada en múltiples procesos celulares (arresto del ciclo celular, apoptosis, diferenciación celular, etc.). Se dice que esta proteína está ubicada en el centro de las vías de respuesta al estrés, activándose (por modificaciones post- traduccionales) cuando existe daño al DNA, hipoxia, activación de oncogenes, entre otras señales. Por ello se la ha llegado a nombrar “el guardián del genoma”. (16,17)

EVALUACIÓN PRE TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de leucemia, hay una serie de consideraciones a tomar previo al inicio del tratamiento con Quimioterapia.

Deben realizarse estudios para establecer el subtipo de leucemia, caracterizándola lo mejor posible, ya que como hemos señalado, incide de forma importante y directa en el tipo de tratamiento a emplear y en la probabilidad de supervivencia del paciente.

Es conveniente evaluar la integridad y función de los sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático y renal, ya que varias de las drogas utilizadas tienen efectos deletéreos sobre estos. Asimismo, se recomienda obtener y criopreservar muestras celulares de todo paciente.

Debe descartarse la presencia de infección y tratar de encontrarse, antes de iniciar cualquier tratamiento.

En casos en que sea necesario (anemia severa, hemorragias importantes), pueden realizarse transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas o plasma.

El 50% de los pacientes tiene hiperuricemia al momento del diagnóstico, alcanzando niveles significativos en un 10% esto aumenta con Quimioterapia, pudiendo producirse precipitación a nivel renal, con nefropatía severa. Por esto se recomienda hidratar en forma importante a los pacientes previo a la Quimioterapia, el uso de Alopurinol (300-600mg/d) y alcalinizar la orina

4.9. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la quimioterapia (Qxt) y las drogas se administran de acuerdo a los protocolos establecidos. En todos ellos, existe una fase de Inducción, cuyo objetivo es lograr la remisión Completa y otra fase de Consolidación, que da cuenta de la sobrevida libre de enfermedad, ya que sin ella, la mayoría de los pacientes recae, en un tiempo promedio de 4 meses.

El riesgo de recaída es mayor los primeros 2 años post consolidación y también tiene importancia pronóstica, ya que una recaída temprana (durante los primeros 18 meses) tiene menor sobrevida.

Si la sobrevida libre de enfermedad supera los 5 años de seguimiento, podemos hablar de curación. En la LLA la inducción consiste en ciclos cortos (4-8) de asociación de drogas en que siempre se incluye un corticoide (prednisona o dexametasona) y generalmente Vincristina, Antraciclina; también altas dosis de Ciclofosfamida, Metotrexate y Citarabina.

El tratamiento profiláctico del SNC: a diferencia de la LMA, aquí es importante realizar profilaxis del SNC, ya que el mayor porcentaje de recaídas, se produce en este sistema (35%), reduciéndose a menos de un 10%(y hasta 2% en algunos protocolos) cuando se usa profilaxis. Esta consiste en la administración de drogas intratecales, generalmente Metotrexate.

Consolidación: se usa Metotrexate o 6 – mercaptopurina.

Con este tratamiento en niños se consigue un 95-99% de RC (remisión completa), con 60-70% sobrevida libre de enfermedad.

El tratamiento de mantenimiento y su duración.

a) El Purinectol (6MP). El mejor parámetro farmacológico es la cantidad de nucleótidos 6 tioguanina citotóxicos. El mejor monitoreo de un tratamiento con 6MP es el número de GB (glóbulos blancos) circulantes, hay que administrar el 6MP en ayunas.

b) El Metotrexate. No hay diferencia de sobrevida entre las dos vías de administración del MTX, el tratamiento debe estar adaptado a las cifras de GB. La intensidad del tratamiento de mantenimiento, evaluado en términos de

leucopenia o de citólisis hepática es inversamente correlacionado al riesgo de recaídas.

c) La duración total del tratamiento no debe ser inferior a 2 años. Una duración de 18 meses es insuficiente en un estudio Inglés. Para las formas graves una duración de 2 años parece ser suficiente en razón de la precocidad de las recaídas de estas formas.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO)

Consiste en altas dosis de quimioterapia con o sin radioterapia, para la eliminación de todas las células neoplásicas, seguida del “injerto” de una Médula Ósea, ya sea autóloga (del mismo paciente) o halógena (de otro individuo). Generalmente, su indicación está restringida a pacientes en los que la quimioterapia del protocolo no funcionó para producir remisión completa.

Factores importantes a considerar en TMO:

Momento: mayor efectividad post 1 recaída

Fuente: halógeno tiene pequeño mayor porcentaje de sobrevida, pero también mayor riesgo de Enfermedad Injerto contra Huésped. Debe elegirse un familiar compatible (presente en un 35% de los casos) y de preferencia no hombres mayores o mujeres multíparas; también debe evitarse el trasplante de MO(médulas ósea) CMV+ (citomegalovirus positivo)

Preparación : erradicar toda enfermedad y suprimir el Sistema Inmune con la mínima toxicidad posible

Profilaxis: debe prevenirse la Enfermedad Injerto contra huésped, esto se logra por medio de inmunosupresores, como Metotrexate o Ciclosporina. A veces también se usan corticoides.

El alotrasplante de médula ósea en primera remisión completa.

El grupo de pacientes que pueden beneficiarse del alotrasplante o del autotrasplante es probablemente un porcentaje pequeño de pacientes que pueden tener los siguientes criterios: pacientes con t(9;22), t(4;11), hiperleucocitosis superior a 100.000, fracasos de la inducción.

Aparentemente existe una ventaja del alotrasplante sobre el autotrasplante. El autotrasplante en primera remisión completa no está indicado para los pacientes de muy mal pronóstico para los que los resultados de la quimioterapia son conocidos y malos. Los resultados de los trasplantes de médula en pacientes con recaídas anteriores son malos y no parecen tener un papel definido. (12,15)

Los factores de crecimiento

Los pacientes sometidos a una quimioterapia antileucémica desarrollan frecuentemente infecciones severas poniendo en peligro el pronóstico vital, estas infecciones son consecuencia indirecta de la neutropenia, una neutropenia profunda hace interrumpir el tratamiento o retrasar el ciclo siguiente. La mejor prevención de la neutropenia ha sido obtenida con la administración del FSC-G (factor de estimulantes de colonias) después del tratamiento

No existen receptores para el G-CFS en los linfoblastos. En las quimioterapias pesadas, la mielosupresión es la toxicidad mayor.

El punto de investigación será reducir el período de neutropenia y el intervalo entre dos ciclos de quimioterapia intensiva, esto podría ser evaluado de manera randomizada en los pacientes de riesgo elevado corticoresistente. Se apreciará sobre todo el efecto dosis intensidad, pero se tendrá en cuenta los parámetros siguientes:

- * Número de días con polineutrófilos $<500/\text{mm}^3$
- * Número de días con plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$
- * Número de infecciones severas
- * Número de días con antibióticos intravenosos
- * Número de días con fiebre

Se considerará el mielograma del día 21 que deberá contener menos de 25% de blastos y la corticosensibilidad en las formas de riesgo.

Los protocolos de quimioterapia que han dado mejores resultados son 4:

- El Protocolo BFM
- El Protocolo IX del St. Jude REsearch Hospital de Memphis(SJRH)

- El Protocolo de Dana Farber (Boston)
- El Protocolo de las formas graves CCSG

En el instituto Oncológico Nacional de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), se administra a los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda el Protocolo denominado **SOLCA 95**. Con sus respectivas diferencias dentro de los principios del tratamiento en los diversos grupos en los que se han clasificado dentro del Servicio de Pediatría Oncológica.

GRUPO A

Se trata de un grupo de muy buen pronóstico, en razón de los criterios de inclusión muy estrictamente precisados.

Se espera un 15% de pacientes a ingresar, el objetivo de este grupo es una sobrevida libre de enfermedad SLE de 80-85% a 5 años. Se podría evaluar la toxicidad neurológica comparada de 2 dosis de Metotrexate (25mg/m² vs. 1500mg/m²). EL punto en este grupo es el de evitar las recaídas tardías. El esquema es el siguiente:

- Inducción sin antraciclinas
- Consolidación de 12 semanas sin alquilantes, ni derivados de las podophytotóxicas.
- Intensificación
- Tratamiento de mantenimiento de 2 años

GRUPO B

Se trata de un grupo de riesgo intermedio de los criterios de inclusión son precisos. Se espera un 55% de pacientes a ingresar y el objetivo es un SLR (sobrevida libre de recaídas) de 75% a 5 años. El esquema es el siguiente:

- a) Inducción con Daunorrubicina
- b) Consolidación de 12 semanas; VP16 con MTX a dosis altas (3.000mg/m²).
- c) Intensificación.
- d) Tratamiento de mantenimiento de 2 años.

GRUPO C

Se trata de un grupo de pronóstico peyorativo, con criterios de inclusión muy precisos. El test de cortico sensibilidad permite de separar las formas menos desfavorables de las formas muy desfavorables (SLR reportada a 35% en las formas de alto riesgo). Se espera 30% de los pacientes.

1) Las LLA corticosensibles y quimiosensibles al día 21:

Estos pacientes de riesgo elevado de recaídas meníngeas serán sistemáticamente irradiados sobre el encéfalo si ellos tienen más de 4 años. El objetivo para este grupo es una SLR de 5 años superior a 65%. El tratamiento es el siguiente (grupo C1):

- a) Inducción con 3 inyecciones de Daunorrubicina
- b) Consolidación de 8 semanas
- c) Primera intensificación
- d) Interfase con irradiación cerebral (niños de más de 4 años)
- e) Segunda intensificación
- f) Tratamiento de mantenimiento hasta 2 años

2) Las LLA corticoresistentes o quimioresistentes al día 21:

Se trata de un grupo de muy mal pronóstico. El objetivo para este grupo es una SLR superior a 50%. Se investigará el interés del G-CSF. El tratamiento es el siguiente (grupo C2):

- a) Inducción con Daunorrubicina
- b) Consolidación con o sin G-CSF por 6 bloques de quimioterapia sea alternando bloques tipo R3 (VP16/Ara-C en altas dosis) y COPADM 8 modificado (3 bloques de cada uno).
- c) Intensificación para autotransplante, pero no siendo posible el mismo, se hará una primera y segunda intensificación como el grupo C1.
- d) Quimioterapia de mantenimiento

- e) Los bloques serán realizados en el momento que el hemograma muestre >1000 segmentados y >100.000 plaquetas. La dosis-intensidad es considerada como del 100% si los bloques son realizados cada 21 días (cantidad de tratamiento en relación al número de días). Se medirá el intervalo entre el inicio del primer bloque y la salida de la aplasia (día en que los segmentados estén >1.000). La dosis-intensidad podrá así ser superior a 100% si los bloques son aproximados.

Las secuelas de la quimioterapia están dadas según las dosis de antraciclinas con estudios de ecocardiogramas anormales en pacientes que hayan recibido $>500\text{mg}/\text{m}^2$, presentando en algunas ocasiones fallo cardíaco. La dosis de antraciclinas (DNR) en el protocolo es de $75\text{mg}/\text{m}^2$ en el grupo A, $155\text{mg}/\text{m}^2$ en el grupo B, $285\text{mg}/\text{m}^2$ en el grupo C1 y $300\text{mg}/\text{m}^2$ en el grupo C2. Las evaluaciones serán hechas después de cada fase intensiva utilizando una antraciclina y al terminar el tratamiento, luego a intervalos regulares. Las otras secuelas serán estudiadas prospectivamente.

**Definición de los Criterios de Juzgamiento del protocolo SOLCA 95/
Análisis Estadístico del Protocolo:**

Remisión Completa: al final de la inducción (alrededor del día 35) Hemograma con más de 1000 segmentados y más de 100.000 plaquetas y médula ósea de reporte normal, con todas las líneas representadas y menos de 5% de blastos.

Respuesta del día 21: Grupo B. Son quimiosensibles los niños que no tengan blastos en médula ósea en el mielograma del día 21, son quimioresistentes si tienen blastos. Grupo C. Son quimiosensibles los niños que tengan menos de 25% de blastos al mielograma del día 21, son quioresistentes si tienen más de 25% de blastos.

Sobrevida Libre de Recaída: (SLR) intervalo de tiempo separando la fecha de remisión completa de la fecha de recaída o del deceso o de las últimas noticias de los pacientes en remisión completa.

Sobrevida Global: intervalo de tiempo separando la fecha de registro de la fecha de deceso o de las últimas noticias del paciente.

Deceso precoz: decesos antes del día 8 de tratamiento.

Fracasos: no remisión completa (RC) de la inducción o deceso durante la inducción.

5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y PROPÓSITO DE LA INVESTIGACIÓN

5. 1. HIPÓTESIS

Las Leucemias Linfoblásticas Agudas que se presentan son debido a trastornos moleculares.

La detección oportuna de los mismos puede influir en la sobrevida y curación al tratamiento.

Las técnicas de Biología Molecular son de alta sensibilidad, permite identificar una célula afecta en un millón de células normales y valorar la característica de la célula y su evolución hacia el cáncer.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. MATERIALES

Dentro de los recursos materiales que fueron empleados y necesarios para la elaboración de nuestro estudio en la conformación de la tesis son

- Expedientes clínicos
- Resultados de laboratorio y departamento de imágenes
- Información científica obtenida de Internet
- Libros de referencia

6.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

En el hospital ION SOLCA se ingresaron un total de 427 pacientes de los cuales fueron diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda 147 niños.

6.1.2. PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN

Se registraron los pacientes durante el período 2004-2006

6.2. RECURSOS EMPLEADOS

6.2.1. RECURSOS HUMANOS

- Postgradista de Pediatría: Dra. Jessica León Costales
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda
- Médicos del servicio de pediatría oncológica

6.2.2. RECURSOS FÍSICOS

- Expedientes clínicos
- Resultados de laboratorio y deparatamento de imágenes
- Información científica obtenida de internet
- Libros de referencia
- Hojas, Cds., pendrive, computadoras, impresoras
- Hojas de fichas

6.2.3. UNIVERSO

Todo paciente que ingresó a SOLCA al servicio de pediatría.

6.2.4. MUESTRA

Todos los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda.

6.2.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edades comprendidas entre 0 y 14 años.

- Pacientes diagnosticados desde enero 2004 hasta enero de 2006.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia Linfoblástica Aguda
- Pacientes tratados con el protocolo SOLCA 95.

6.2.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con Síndrome de Down.
- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes que abandonaron el tratamiento y/o seguimiento.

6.3. MÉTODO

Todo paciente que ingresa al servicio de pediatría oncológica, es analizado con pruebas sanguíneas complementarias como Hemograma completo, grupo sanguíneo; así como también un examen completo de orina, LDH, electrolitos, glucosa, VIH, pruebas virales, perfil renal y hepático, con Rx de tórax y ecografía de abdomen.

Bajo sedación y por un equipo de anestesiólogos se realiza el mielograma y la biopsia ósea.

Bajo técnicas de asepsia se colocan campos estériles en la zona marcada por la cresta ilíaca posterior, se infiltra con lidocaína y se procede a puncionar con aguja para mielograma, se obtiene primero muestra de hueso para el estudio anátomo patológico, luego se procede a realizar el aspirado medular obteniéndose 5cc de sangre medular colocados en un tubo con EDTA que servirán para los estudios de biología molecular, citogenética y citometría de flujo; además de realizar los frotis para el estudio medular por microscopia directa. Posterior a esto se realiza compresión durante 10 minutos en la parte puncionada y se cubre con un apósito estéril bajo presión. Todo este procedimiento es realizado por el médico residente de pediatría oncológica.

6.3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio propone un diseño Prospectivo, Horizontal, Analítico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en

ION SOLCA permitiendo enriquecer la ciencia al aportar con nuevos conocimientos acerca de factores pronóstico, durante el período comprendido desde enero 2004 hasta Enero de 2006.

6.3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Listado de variables a utilizar según el tipo de investigación

- * Pacientes con LLA
- * Pacientes con sobrevida categorizados con alto y bajo riesgo durante el tratamiento
- * Pacientes con traslocación positiva

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con traslocación positiva	La muestra de sangre medular que detecta las traslocaciones cromosómicas como t:9;22, t:4;11, t:1;19, t:12;21	Todos los pacientes pediátricos que ingresan con diagnóstico de LLA	Cuestionario Historia clínica Y resultados de médula ósea y de citometría de flujo
Pacientes con tratamiento de quimioterapia	Obtener mínimos niveles de células tumorales para obtener mayor información acerca de la eficacia del tratamiento implementado.	Pacientes con LLA que mantienen sobrieda en las distintas fases del tratamiento con quimioterapia.	Evolución de la Historia clínica y controles de Médula ósea
Pacientes en remisión de la LLA	Ausencia total de células tumorales en la médula ósea después de concluir el tratamiento específico según sea el caso.	Pacientes que terminando su tratamiento asisten para su revisión rutinaria.	Consultas de control y resultados de laboratorio.
Pacientes por grupo de riesgo	Alto: edad < 2 años y > 10años, hiperleucocitosis >50.000, morfología celular según la clasificación FAB LLA-L3. Bajo: edad entre 2-10 años, morfología celular según la clasificación FAB LLA L1-L2	Los pacientes que se incluyeron en el grupo de alto riesgo	Resultados de la citometría de flujo en el diagnóstico y durante los controles del tratamiento

<p>Presencia de la traslocación 9;22 o cromosoma Filadelfia</p>	<p>Los pacientes con t:9;22 son los que presentan recaídas de la enfermedad</p>	<p>Todos los pacientes que reportaron positivo para t:9;22</p>	<p>Resultados de citometría de flujo en el día 15, 21 y 35 del tratamiento.</p>
<p>Protocolo SOLCA 95</p>	<p>Esquema de tratamiento para la Leucemia Linfoblástica Aguda basado en las siguientes fases: Inducción, Consolidación, Intensificación</p>	<p>Todos los pacientes que recibieron el protocolo SOLCA 95</p>	<p>Tasa o porcentaje de supervivencia de acuerdo al resultado de Enfermedad Mínima Residual.</p>

7. RESULTADOS

- De 427 pacientes 147 presentaron el LLA (34.4%) ocupando el primer lugar, en segundo lugar linfomas con 65 pacientes (15.2%), en tercer lugar tumores del sistema nervioso central con 59 pacientes (13.8%) y en cuarto lugar el LMA con 32 pacientes (7.5%). Con otros tumores como sarcoma de ewing – neuroblastoma – rabdomiosarcoma se registraron un total de 64 pacientes (15%).
- De los pacientes ingresados 84 fueron de sexo masculino (57.1%) y 63 fueron de sexo femenino (42.9%).
- De los 147 casos, 10 pacientes abandonaron el tratamiento (6.8%).
- De los 147 casos, 98 (66.67%) pacientes concluyeron el tratamiento y se mantienen en controles.
- De los 147 casos, la mortalidad registrada fue de 49 pacientes (33.3%).
- De la clasificación de las leucemias:
 - LLA L1 \Rightarrow 134 pacientes - fallecieron 41
 - LLA L2 \Rightarrow 12 pacientes - fallecieron 5
 - LLA L3 \Rightarrow 1 pacientes - fallece 1
- Traslocaciones más frecuentes encontradas en 17 pacientes:
 - t:9;22 \Rightarrow 10 pacientes (6.8%)
 - t:4;11 \Rightarrow 3 pacientes (2%)
 - t:1;19 \Rightarrow 2 pacientes (1.4%)
 - t:12;21 \Rightarrow 2 pacientes (1.4%)
- Mortalidad según la traslocación:
 - t:9;22 \Rightarrow 7 pacientes (41.2%)
 - t:4;11 \Rightarrow 3 pacientes (17.6%)
 - t:1;19 \Rightarrow 0 pacientes (0%)

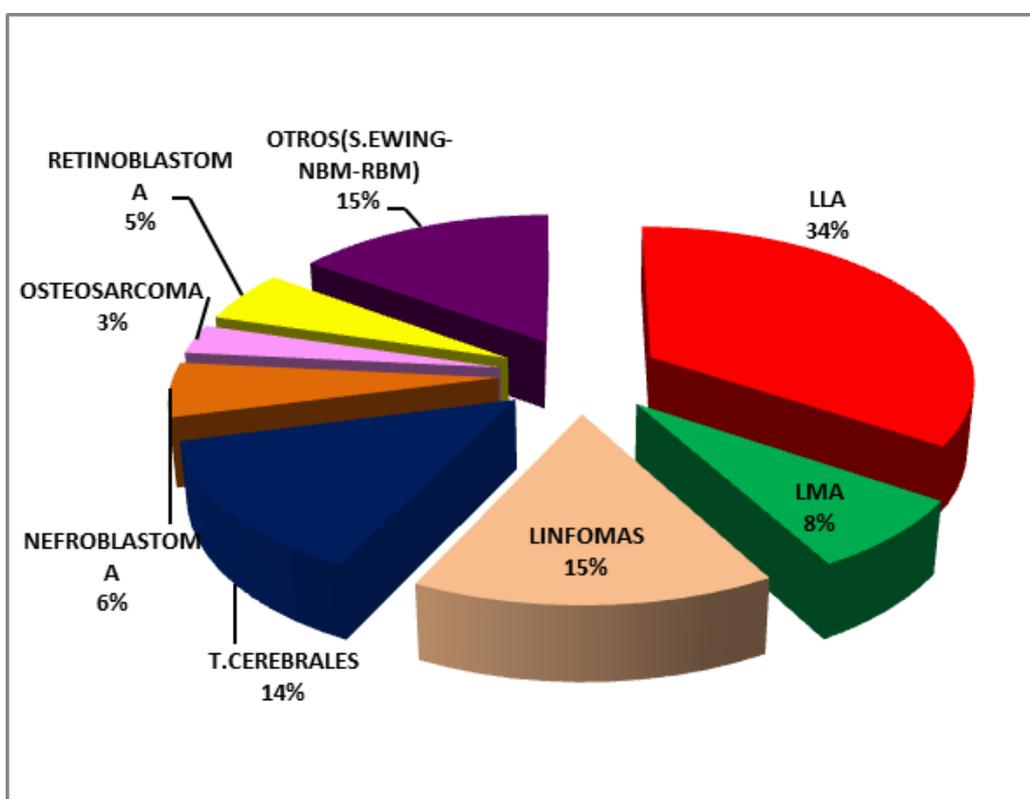
- t:12;21 \Rightarrow 0 pacientes (0%)
- * 3 pacientes con t:9;22 recibieron trasplante de médula ósea.

8. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Para la presentación de la información se ha utilizado Estadística Descriptiva.

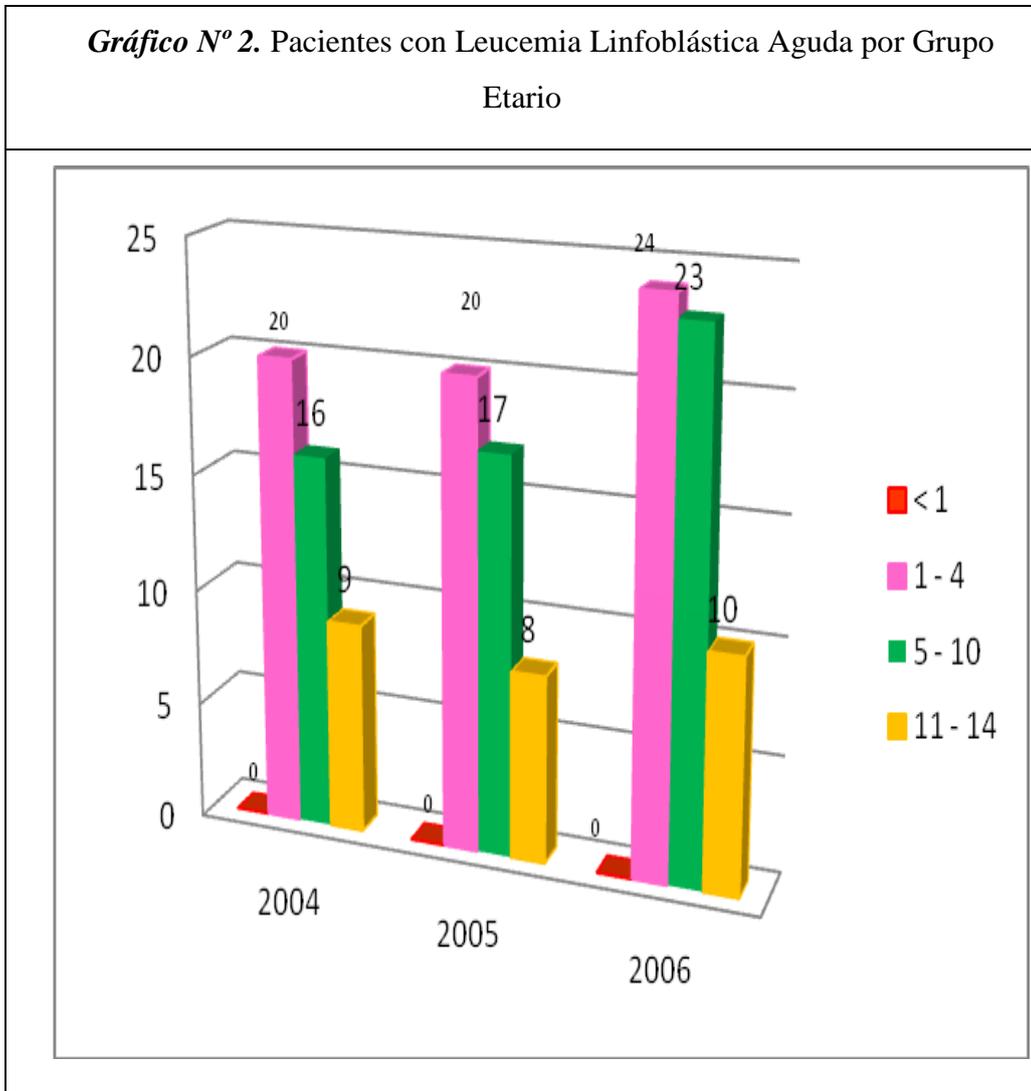
PORCENTAJE DE PACIENTES INGRESADOS DE ACUERDO AL DIAGNÓSTICO

Gráfico N° 1. Diagnósticos de Pacientes ingresados de 2004 – 2006



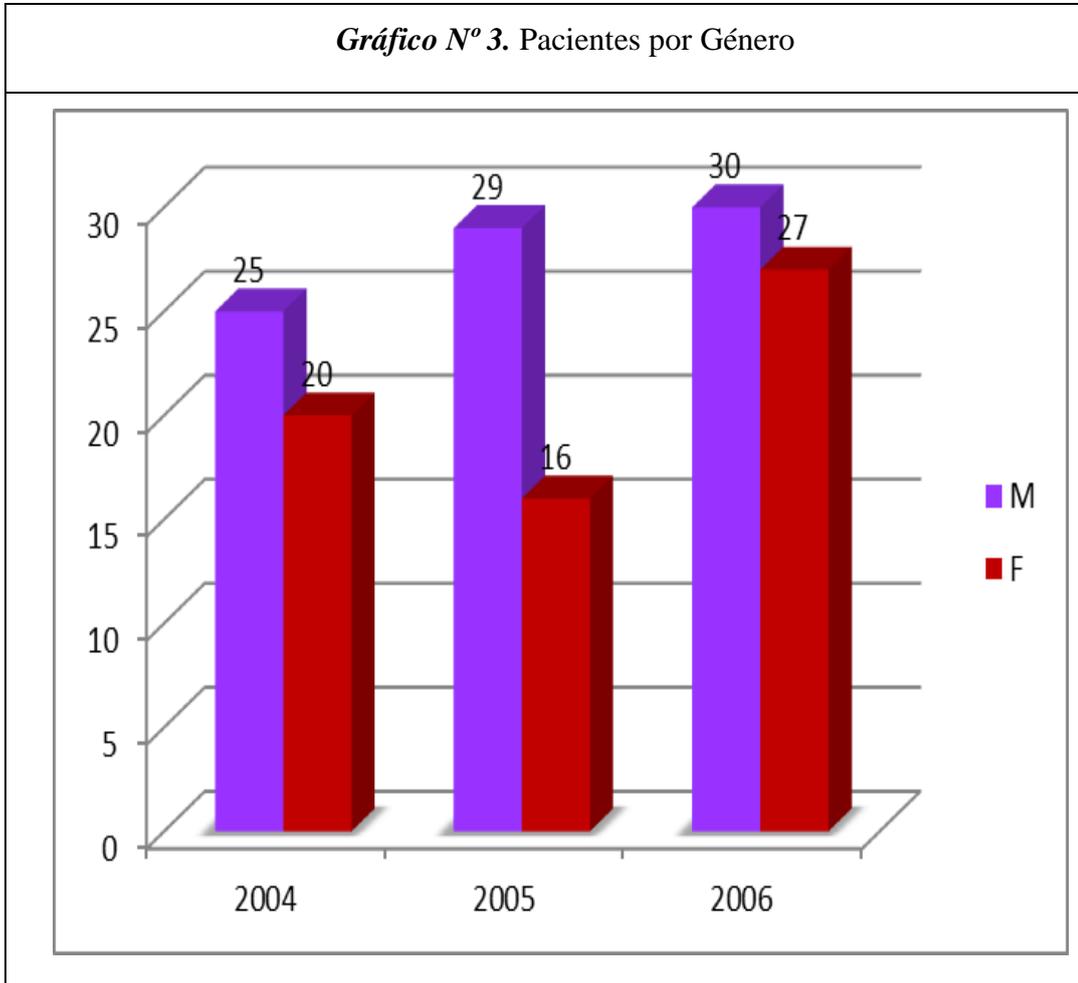
Se observa en el **Gráfico N° 1** que de 427 pacientes ingresados de 2004 a 2006, el diagnóstico que presenta un número mayor de ingresos es el LLA con 147 pacientes, el cual corresponde al 34.4% de los ingresos.

GRUPO ETARIO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



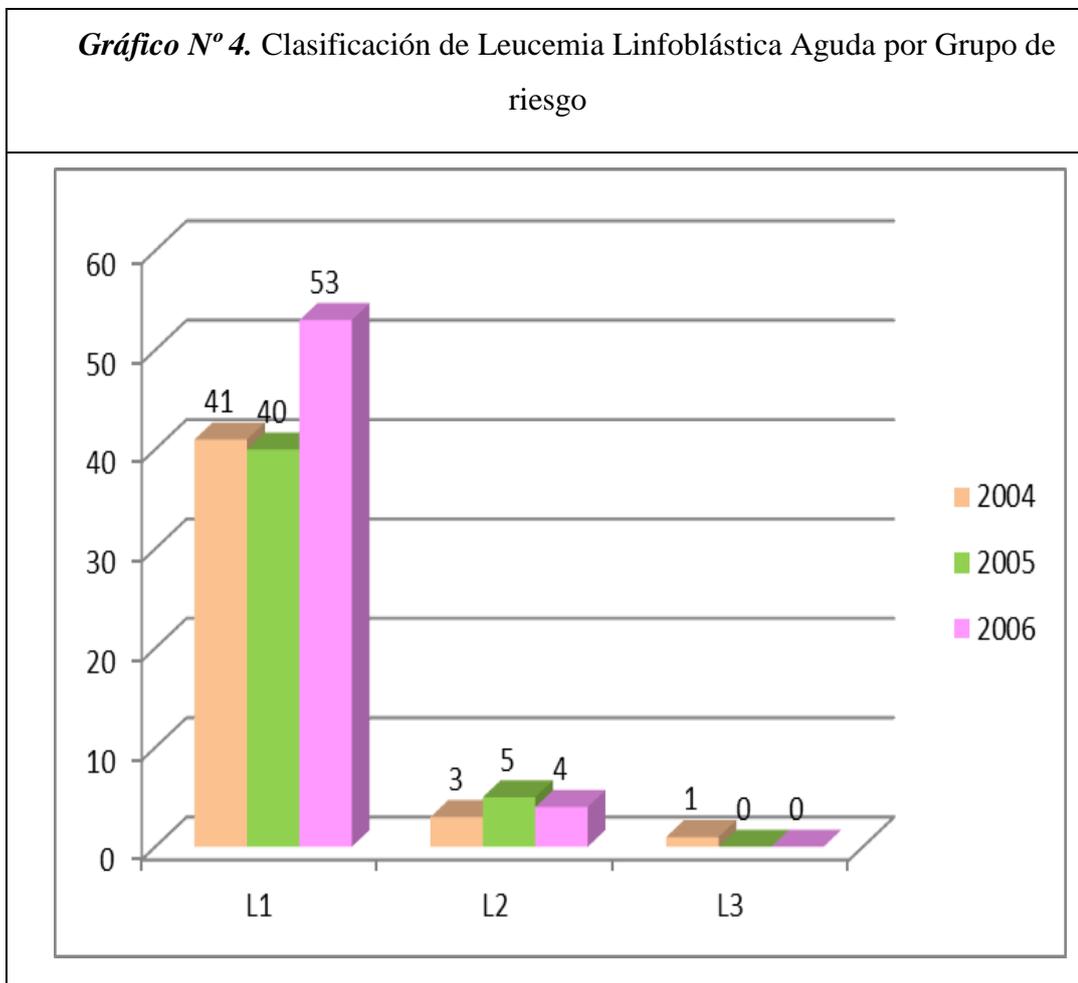
Se observa en el **Gráfico N° 2** que el grupo etario de 1 a 4 años presentó el número mas alto de ingresos durante los años estudiados.

GÉNERO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



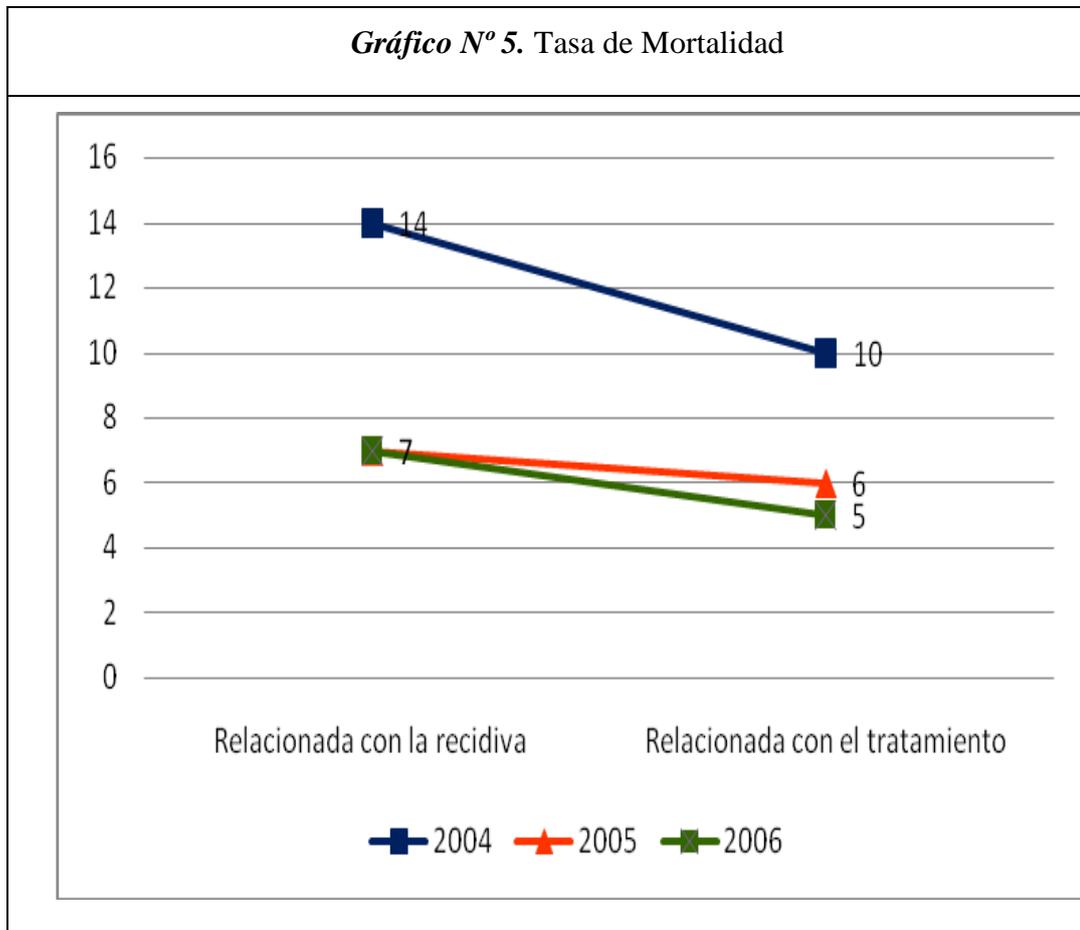
Se observa en el **Gráfico N° 3** que predomina el ingreso en los varones.

GRUPO DE RIESGO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA



En el **Gráfico N° 4** se observa que el grupo de riesgo más frecuente fue la clasificación FAB L1, lo que se traduce con un bajo riesgo.

TASA DE MORTALIDAD



La recidiva de la enfermedad ocasiona un incremento de la mortalidad en un 57.1%, mientras que la mortalidad por complicaciones durante el tratamiento es del 42.9% como lo podemos observar en el **Gráfico N° 5**.

¿Existe diferencia significativa respecto de la tasa de mortalidad?

H_0 (hipótesis nula) = No hay diferencia entre la tasa de mortalidad.

H_a (hipótesis alternativa) = Si existe diferencia entre la tasa de mortalidad.

Tabla N° 6. Significancia Estadística

TASA DE MORTALIDAD	N°	MORTALIDAD	p	
Relacionada con la recidiva	77	28	0,364	p1= 28/77
Relacionada con el tratamiento	70	21	0,300	p2 = 21/70
TOTAL	147	49		

Si $[p1 - p2]$ es mayor que el producto de 1,96 ($Z_{\alpha-0,05}$) multiplicado por el error estándar, concluimos que la diferencia es significativa.

$$[p1 - p2] = [0,364 - 0,300] = \mathbf{0,064}$$

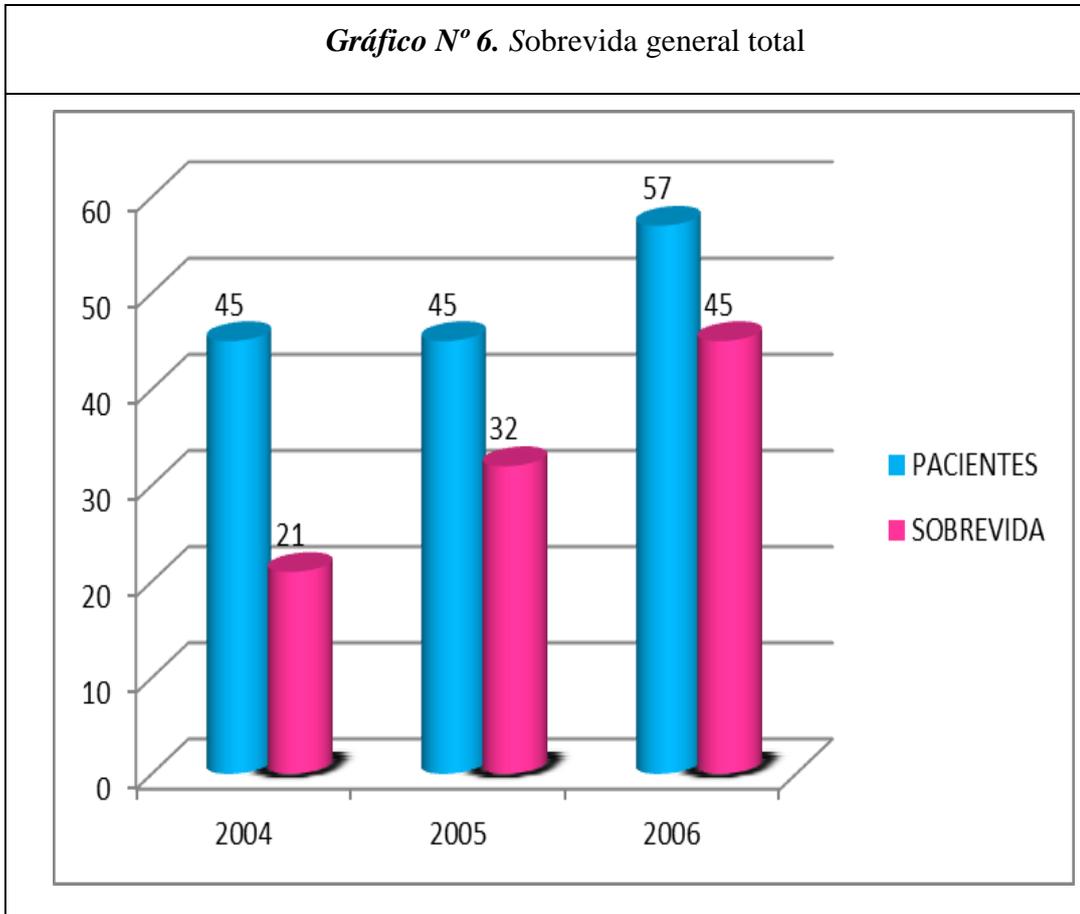
$$p = [p1 + p2] / 2 = [0,364 + 0,300] / 2 = 0,332$$

$$\text{Error estándar} = \sqrt{[p(1-p)(1/n1+1/n2)]} = \sqrt{[0,332(1-0,332)(1/77+1/70)]} = 0,07776$$

$$\text{Error estándar multiplicado por } Z_{\alpha-0,05} = 0,07776 * 1,96 = \mathbf{0,15241}$$

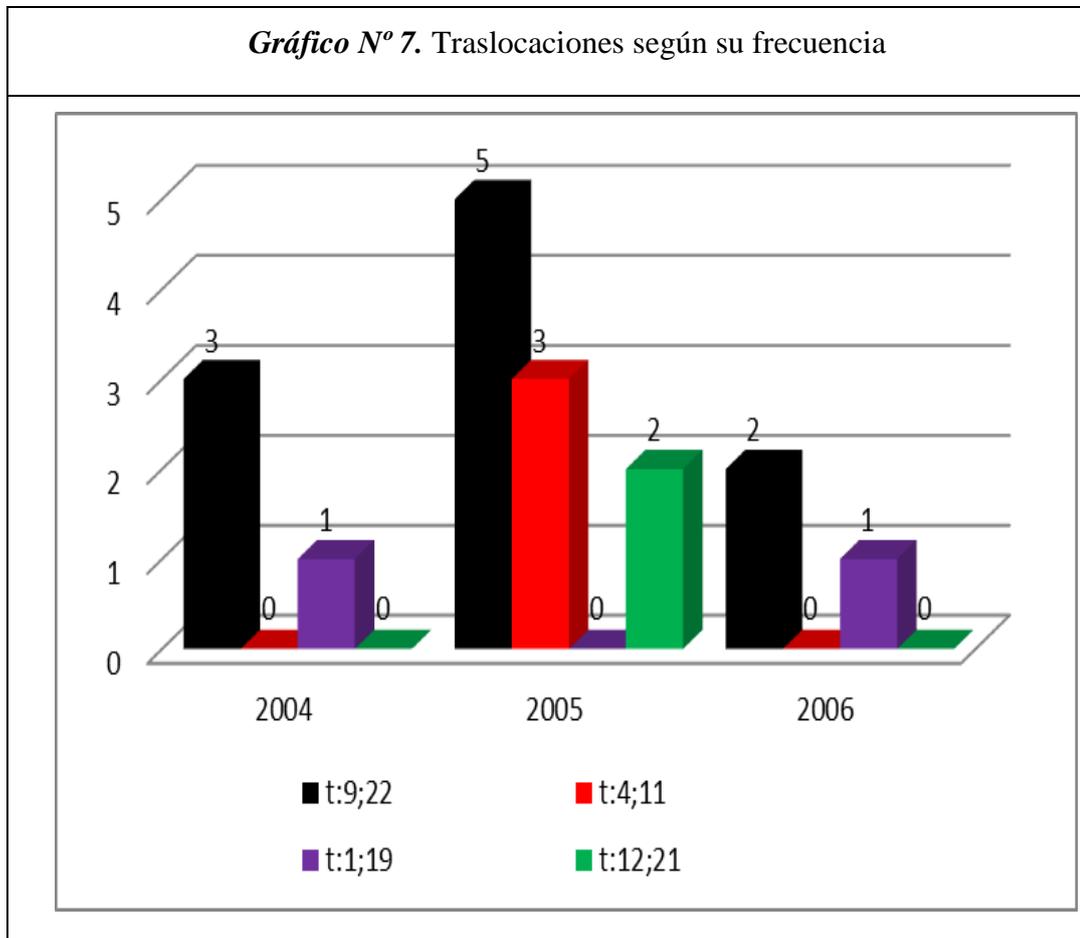
Concluimos que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de mortalidad; razón por la cual rechazamos H_a , por ende, aceptamos la H_0 .

SOBREVIDA GENERAL TOTAL



La tasa de sobrevida total fue de 98 pacientes (66.67%) de acuerdo al seguimiento de los pacientes desde el ingreso hasta el año 2012, como podemos observar en el **Gráfico N° 6**.

TRASLOCACIONES SEGÚN SU FRECUENCIA



La presencia de la traslocación t:9;22 fue la más frecuente con 10 pacientes, en segundo lugar t:4;11 con 3 pacientes. **Gráfico N° 7.**

9. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

- No teníamos ningún estudio comparativo en el servicio de oncología pediátrica.
- De 147 pacientes analizados 63(42.9%) fueron femeninos y 84(57.1%) fueron masculinos. Hubo más ingreso de sexo masculino, considerándose acorde con la estadística mundial.
- La mayor parte de los pacientes se encuentra entre 1 y 10 años de edad habiendo un ligero predominio de 1 a 4 años de vida con un 44%.
- De un total de 427 niños ingresados en la unidad oncológica 147 (34.4%) con diagnóstico de LLA lo que representa el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica.
- El incremento en la tasa de mortalidad que se registra está asociada a recaídas de la enfermedad refractarias al tratamiento en 28 pacientes (56%). De estos 28 pacientes que fallecen 10 reportaron la presencia de la traslocación 9;22 y 4;11, los 18 restantes que fallecieron a pesar de no estar incluidos en el grupo de alto riesgo, no respondieron bien al tratamiento.
- El fallecimiento de 21 pacientes(44%) fue debido a complicaciones que se presentaron durante el ingreso; como Neumonía y/o Sepsis (que no son tema de esta investigación). Nos da un total de 49 pacientes fallecidos, o sea el 33.3% de la mortalidad total.
- Se inició este estudio con un universo de 147 pacientes de los cuales 98(66,67%) que están en el grupo de seguimiento, la gran mayoría pertenecen a la clasificación de LLA-L1 de bajo riesgo, que reportaron sobrevida hasta el término de este trabajo de investigación, concluyendo así que son de buen pronóstico.
- De los pacientes reportados 17 presentaron traslocaciones, encontrándose en 10 de ellos la presencia de t:9;22 de los cuales fallecieron 7, sólo 3 tuvieron sobrevida debido a que recibieron trasplante de médula ósea, los cuales siguen en controles. En segundo lugar la t:4;11 con 3 pacientes de los cuales fallecieron todos. Reportando 2 pacientes con t:1;19 y 2 pacientes con t:12;21

- Con el registro de la mortalidad y supervivencia de los pacientes se demostró que la t:12;21 está asociada a buen pronóstico, así como se confirma que la t:9;22 y la t:4;11 se acompañan de pronóstico desfavorable.

Sobreviviendo sólo aquellos pacientes que se sometieron a trasplante.

- La falta de un buen sistema de información en la historia clínica pediátrica no permitió obtener de forma ágil los casos de LLA.

- Dentro de la tasa de mortalidad se incluye los pacientes que abandonaron el tratamiento.

10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La técnica de citometría de flujo y biología molecular tienen muy buena sensibilidad y especificidad analítica y clínica diagnóstica.
- Las técnicas moleculares detectan cantidades mínimas de ácidos nucleicos
- El estudio molecular constituye un paso importante en la clasificación genética de la LLA y representa el ejemplo en lo cual una anomalía genética está asociada a un buen pronóstico favorable o no en la leucemia infantil.
- La caracterización molecular de otras alteraciones cromosómicas permitirá con toda seguridad identificar nuevos marcadores genéticos con importancia pronóstica y contribuirá a mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con leucemia.
- Un adecuado seguimiento de los pacientes permite culminar con éxito su tratamiento o por lo menos saber con certeza porque fue la recidiva de la enfermedad en el caso de que apareciera.
- La recomendación fundamental que podemos hacer es que el Servicio de Pediatría Oncológica tenga un mejor sistema de recolección de datos, sobre todo al ingreso de los pacientes para así poder llevar una mejor casuística del hospital.

11. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Para la elaboración de la tesis se estableció un cronograma que consiste en la recolección de datos durante aproximadamente 2 horas al día a lo cual se agregó 4 horas más para la búsqueda de información en Internet, libros y armar el proyecto en mención, además de mantener el seguimiento de los pacientes durante 5 años posterior a la conclusión de la quimioterapia. Teniendo como limitante del estudio el abandono de los pacientes al tratamiento en distintas fases del mismo; así como también el tiempo que se prolonga según el buen servicio de la técnica de biología molecular .

El abandono del tratamiento es un factor agravante para saber el pronóstico real de estos pacientes .

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz M, Vela E. Leucemias. En Cruz M: Traado de Pediatría 7°. Ed. Ed. Espaxs. Barcelona, 1994; 1586-1596
2. Ross JA, Davies SM, Potter JD, et al. : epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiologic Rewies* 16(2): 243-272,2004
3. Pizzo PA, poplack DG,eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3° ed. Filadelfia: Lippincot-Raven, 1997:409-462
4. Miller Denis. Prognosstic Factors in Childhood Leukemia. *The J. of Pediatrics* 87 (4) 672-675 1975.
5. Ravindraneth Y. Significance of Medistinal Mass in Acute Linphoblastic Leukemia... *Pediatrics* 55: 6. 889-890. 1975.
6. Waldo E. Nelson, M.D. Las Leucemias. Tratado de Pediatría. 15° ed. McGraw-Hill- Interamericana 1813-1817; 1997
7. Rubnitz JE, Look AT Molecular Genetics of childhood leukemias. *J pediatri Hemtaol Oncol.* 1998 Jan-Feb 20(1):1-11.
8. Greaves M: A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood* 82:1043, 1993
9. Bennett, JM; Catovsky, O. , Daniel, MT ; Flandrin, G. ; Galton, D.AG. ; Gralnick, H.R., et al. Proposals to the classification of the acute leukemia. *Blood* 96 (8) 2691-2696, 2007
10. Cline MJ: The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 330:328, 1994.
11. Biondi A, Cimino G, Pieters R, et al.: Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 96(1): 24-33,2000.
12. Pui CH: Acute Iymphoblastic leukemia in children. *Current Opinion in Oncology* 12(1): 3-12,2000.
13. van Dongen JJ, Seriu TPanzer-Grumayer ER, et al.: Prognostic value of minimal residual disease in acute Iymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352(9142): 1731-1738, 1998.

14. Dibenedetto SP, Lo Nigro L, Mayer SP, et al.: Detectable molecular residual disease at the beginning of maintenance therapy indicates poor outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 90(3): 1226-1232, 1997.
15. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, et al.: Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 18(2): 340-347, 2000.
16. Ryan K. M, Philips AC y Vousden KH (2001) Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Current opinion in Cell Biology* 13:332-337
17. Golias, C. H; Charalabopoulos, A. and Charalabopoulos, K (2004). Cell Proliferation and Cell Cycle Control: a mini review. *Int J Clin Pract*, 58, 12:1134-1141.

ANEXOS

BASE DE DATOS DE TESIS DE POST GRADO PEDIATRICO

H. Clínica: _____ Edad _____ Sexo _____
Procedencia: Urbano Rural _____
Fecha de diagnóstico: _____
Tiempo de Evolución: _____
Anemia _____ Sangrado _____ Fiebre Perdida de Peso _____
Enfermedad: _____ Primario _____ Secundario _____
Adenopatía: Axilar _____ Cervical _____ Inguinal _____
Hepatomegalia _____ Esplenomegalia _____
Ensanchamiento mediastinal _____
Leucocitos _____ Hemoglobina _____ Plaquetas _____
Blastos _____ LDH _____ HIV _____
Citología LCR: Positivo _____ Negativo _____ NR _____
Mielograma _____
Biopsia _____
Citometría de flujo _____
Inmunofenotipo _____
Protocolo _____ Bajo Riesgo _____ Alto Riesgo _____
Inducción _____ Fecha _____
M.O. Control: R. completa _____ R. Incompleta _____
Consolidación _____
Intensificación _____
Mantenimiento _____ Duración _____
Radioterapia: SNC _____ Otros sitios _____
No realizó _____
F. Término tratamiento _____
F. Recaída _____ Medular _____ Otros _____
Tratamiento _____
Transplante: SI _____ NO _____ Fecha _____
Ultima fecha control _____
Vivo _____ No se sabe _____
Fallecido Fecha _____ Causa _____

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS*

	Tipo	Celularidad
<i>Linfoblásticas</i> (82 %)	L ₁	Prolinfocítica-Microlinfocítica
	L ₂	Prolinfoblástica-Macrolinfoblástica
	L ₃	Burkitt-Cell
<i>No linfoblásticas</i> (18 %)	M ₁	Granulocítica (mieloblástica diferenciada)
	M ₂	Granulocítica (mieloblástica diferenciada)
	M ₃	Granulocítica (promielocítica)
	M ₄	Granulocítica/Monocítica (mielomonocítica)
	M ₅	Monocítica (M _{5a} : monoblástica, indiferenciada; M _{5b} : monocítica diferenciada)
	M ₆	Eritroblástica/Granulocítica (Eritroleucemia)
	M ₇	Megacariocítica (mielofibrosis maligna)

* Clasificación FAB: *French-American-British System*!

Los porcentajes corresponden a la experiencia personal.

Tabla N° 1. Diagnósticos de Pacientes ingresados de 2004 – 2006

DIAGNÓSTICO	N°	%
LLA	147	34.4
LINFOMAS	65	15.2
T.CEREBRALES	59	13.8
LMA	32	7.5
NEFROBLASTOMA	24	5.6
RETINOBLASTOMA	23	5.4
OSTEOSARCOMA	13	3.0
OTROS(S.EWING-NBM-RBM)	64	15.0
TOTAL	427	100.00

Tabla N° 2. Pacientes por Grupo Etario

EDAD	2004	2005	2006	TOTAL	%
< 1	0	0	0	0	0
1 - 4	20	20	24	64	44
5 - 10	16	17	23	56	38
11 - 14	9	8	10	27	18
TOTAL	45	45	57	147	100

Tabla N° 3. Pacientes con LLA por Género

GÉNERO	2004	2005	2006	TOTAL	%
M	25	29	30	84	57,1
F	20	16	27	63	42,9
TOTAL	45	45	57	147	100

Tabla N° 4. Clasificación por Grupo de riesgo

LLA	2004	2005	2006	TOTAL	%
L1	41	40	53	134	91,2
L2	3	5	4	12	8,2
L3	1	0	0	1	0,7
TOTAL	45	45	57	147	100

Tabla N° 5. Tasa de Mortalidad

TASA DE MORTALIDAD	2004	2005	2006	TOTAL	%
Relacionada con la recidiva	14	7	7	28	57.1
Relacionada con el tratamiento	10	6	5	21	42.9
MORTALIDAD TOTAL	24	13	12	49	100

Tabla N° 7. Sobrevida general total

AÑO	PACIENTES	SOBREVIDA	%
2004	45	21	46,67
2005	45	32	71,11
2006	57	45	78,95
TOTAL	147	98	66,67

Tabla N° 8. Traslocaciones según su frecuencia

TRASLOCACIONES	2004	2005	2006	TOTAL	%
t:9;22	3	5	2	10	58,82
t:4;11	0	3	0	3	17,65
t:1;19	1	0	1	2	11,76
t:12;21	0	2	0	2	11,76
	4	10	3	17	100