



Universidad Mayor de San Andrés
Facultad de Medicina

Epidemiología de las leucemias en Bolivia



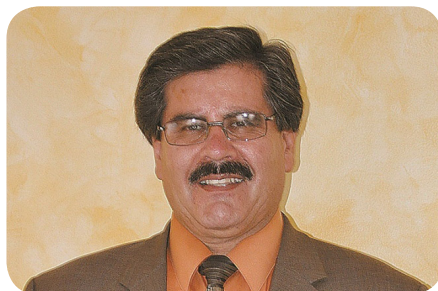
1ra Edición
2015



Unidad de Biología Celular Italo - Boliviano

Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular
Departamento de Ciencias Funcionales

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA
La Paz - Bolivia



Dr. Waldo Albarracín Sánchez
RECTOR



Dr. Guido Zambrana Ávila
DECANO



Dr. Javier Peñaranda Méndez
VICEDECANO



Dra. Marilyn Aparicio Effen
JEFA DEPARTAMENTO
CS. FUNCIONALES

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FUNCIONALES
CÁTEDRA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
UNIDAD DE BIOLOGÍA CELULAR “ITALO-BOLIVIANO”**



Prof. Ricardo Amaru Lucana MD. PD.
JEFE UNIDAD DE BIOLOGÍA CELULAR



Dra. Rosario Peñaloza Imaña
RESPONSABLE LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR



Dra. Hortensia Miguez Vargas
RESPONSABLE LABORATORIO DE CULTIVO CELULAR



Dra. Gina Torres Aldunate. MSc.
RESPONSABLE LABORATORIO DE CITOMETRÍA DE FLUJO



Dr. Teddy Quispe Soto. MSc.
RESPONSABLE LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR



Dr. Ariel Amaru Calzada. MD. PhD.
INVESTIGADOR ASISTENTE. DOCTOR EN BIOLOGÍA CELULAR.



Dr. Germán Choque Carrillo. MD. MSc.
RESPONSABLE DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS



Dr. Josue Mamani . MD.
INVESTIGADOR ASISTENTE



Univ. Daniela Paton Mamani
RESPONSABLE DE CORRECCIÓN Y ESTILO.

COOPERANTES Y ASESORES



Dr. Placido Vigo.
EMBAJADOR DE ITALIA



Silvano Manzoni.
PRESIDENTE, ASSOCIAZIONE PAOLO BELLI, LOTTA ALLA LEUCEMIA
BERGAMO, ITALIA



Prof. Giuseppe Masera MD.
DIRECTOR MONZA'S INTERNATIONAL SCHOOL PEDIATRIC
HEMATOLOGY ONCOLOGY. MONZA ITALIA.
DOCTOR HONORIS CAUSA, UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS



Prof. Alessandro Rambaldi MD.
DIRECTOR UNITA DI TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO
EMATOLOGIA, OSPEDALE GIOVANNI XIII, BERGAMO ITALIA



Prof. Andrea Biondi. MD.
DIRECTOR EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA,
OSPEDALE SAN GERARDO, UNIVERSITA MILANO BICOCCA, ITALIA



Prof. Gianni Tognoni
DIRECTOR ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI
DOCTOR HONORIS CAUSA, UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

PRESENTACIÓN



Prof. Heriberto Cuevas Lizárraga MD. MSc.
COORDINADOR PROYECTO

Pasaron 16 años como si fueran pocos desde aquel 1999, probablemente por la ardua y constante labor de un grupo de investigadores liderado por Ricardo Amaru, en los predios de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés; los frutos de esta labor fueron haciéndose notables para propios y extraños, tanto a nivel nacional como internacional.

La Unidad de Biología Celular de la Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Funcionales, inició estudios biomoleculares y biocelulares parangonables con otros institutos de nivel internacional, esto solo fue posible con el regreso de profesionales formados en Europa, la Cooperación de la Asociación Paolo Belli de Italia, la Embajada Italiana, y el asesoramiento de los profesores de la Universidad de Milano Bicocca y del Hospital de Bérgamo Italia.

El proyecto de diagnóstico gratuito para los niños bolivianos fue la presentación ante la comunidad, mostrando a una Universidad más solidaria, más humana y más cercana al pueblo; donde los directos beneficiarios a lo largo de estos años han sido principalmente niños y niñas con cáncer.

A partir de ese hecho memorable, que fue como una gota de esperanza para la lucha contra la leucemia, se fue mejorando las condiciones de diagnóstico y tratamiento del cáncer. Esta experiencia se plasma en el presente documento “Epidemiología de la leucemias en Bolivia”, que es la primera de muchas que vendrán y a la vez serán de ayuda para el diseño de políticas públicas en la lucha contra el cáncer.

Es para mí un grato honor y enorme satisfacción exponer el presente trabajo a la comunidad boliviana y en especial al área de la salud. Este documento contiene datos importantes en un contenido donde existe carencia de datos.

Este trabajo es producto de un grupo de zahories de la investigación de nuestra Casa Superior de Estudios.

Prof. Dr. Heriberto Cuevas Lizárraga MSc.
Docente Emérito Facultad de Medicina
Universidad Mayor de San Andrés

La Paz, octubre 2015.

CONTENIDO

1. Epidemiología de las leucemias pediátricas en Bolivia
2. Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia
3. Epidemiología de los Síndromes Mielodisplásicos en Bolivia
4. Baja incidencia de la LLA-T constituye una característica de la población boliviana
5. Frecuencia de trasncritos bcr/abl p210 en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Bolivia.

Capítulo I

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS EN BOLIVIA: Estudio de 1. 260 casos

Epidemiology of Childhood Leukemia in Bolivia: study of 1.260 cases

Ricardo Amaru, Gina Torres, Rosario Peñaloza, Hortencia Miguez, Teddy Quispe, Josue Mamani, Ariel Amaru, Germán Choque, Marcelo Miranda, Heriberto Cuevas.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Programa “La UMSA Contra el Cáncer”, Facultad de Medicina; Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

RESUMEN

El presente estudio describe datos estadísticos, epidemiológicos y características de las leucemias pediátricas diagnosticadas en Bolivia. De esta manera, se analizaron resultados de laboratorio de pacientes menores de 18 años, mismos que fueron extraídos de la base de datos de la Unidad de Biología Celular de la Universidad Mayor de San Andrés.

Métodos

Se estudiaron muestras de médula ósea y sangre periférica de 1260 niños con diagnóstico de leucemia, provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia, entre los años 1999 y 2015. Se realizaron estudios morfológicos e inmunofenotípicos. Los diagnósticos de Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Promielocítica Aguda fueron confirmados con estudios biomoleculares.

Resultados

Se ha evidenciado que, de 1260 casos diagnosticados, 571 (45,3%) correspondieron a niñas y 689 (54,7%) a niños; con una razón de niño:niña de 1,2:1 (12:10).

La distribución según el tipo de leucemia fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 1002 casos, de los cuales 906 (90,4%) correspondieron a LLA-B y 96 (9,6%) a LLA-T. La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) representó 235 casos, cuyo subtipo LMA-M1 fue la más frecuente con 95 casos (40,4%). La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) representó 23 casos (1,8%).

Conclusión

Los resultados obtenidos presentan características epidemiológicas propias de la población boliviana, esto probablemente debido a la condición multiétnica y pluricultural.

Palabras claves

Leucemia, Bolivia, Epidemiología.

ABSTRACT

The present study describes the characteristics of pediatric leukemia diagnosed in Bolivia, displaying statistical and epidemiological data. It was analyzed laboratory results of patients under the age of 18. The results were extracted from Cell Biology Unit database at Mayor de San Andrés University.

Methods

It was studied bone marrow and peripheral blood samples from 1.260 children diagnosed with leukemia. Samples were obtained from bolivian health centers, between 1999 and 2015. Morphological and immunophenotypical studies were conducted. Chronic Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia diagnoses were confirmed with biomolecular studies.

Results

It was observed that, of all 1260 diagnosed cases, 571 (45.3%) were girls and 689 (54.7%) were boys; with a girl: boy ratio of 1.2:1.

Leukemia subtypes distribution is: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 1.002 cases, of which 906 (90.4%) correspond to LLA-B and 96 (9.6%) to T-ALL. Acute Myelogenous Leukemia (AML) represented 235 cases, the AML-M1 subtype was the most frequent with 95 cases (40.4%). Chronic Myelogenous Leukemia (CML) accounted for 23 cases (1.8%).

Conclusion

The obtained results have distinctive epidemiological characteristics of Bolivian population, probably due to the multiethnic and multicultural condition.

Keywords

Epidemiology, Childhood Leukemia, Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia pediátrica es una enfermedad oncohematológica no transmisible, de etiología multifactorial con alto impacto social y cultural¹⁻². En Bolivia, el cáncer ocupa el segundo lugar de las causas de muerte³⁻⁴, pero en países con recursos económicos elevados, este constituye la primera causa de muerte⁵⁻⁶⁻⁷.

Durante los últimos años, se ha recorrido un largo y difícil camino ante la tarea de mejorar la calidad de vida no solo de los niños diagnosticados con cáncer, sino también la de sus familias, esto a partir de avances en el diagnóstico precoz, los tratamientos protocolizados y la rehabilitación⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹; sin embargo, no es suficiente para alcanzar las tasas de sobrevivencia de niños con cáncer, como los logrados por países con recursos económicos elevados¹²⁻¹³⁻¹⁴.

La complejidad del diagnóstico hace que los costos sean elevados y poco accesibles para la población boliviana; es por esto que la Universidad Mayor de San Andrés a través de la implementación del programa nacional “Diagnóstico gratuito de leucemias” cubre la imperiosa necesidad de diagnosticar enfermedades oncohematológicas de niños bolivianos¹⁵⁻¹⁶.

El presente trabajo describe datos estadísticos, epidemiológicos y características de las leucemias pediátricas en Bolivia.

MÉTODOS

Pacientes

El estudio fue realizado entre enero de 1999 y abril de 2015, considerando pacientes pediátricos menores de 18 años.

Se analizaron 1260 muestras de niños con diagnóstico de leucemia provenientes de diferentes centros de salud de Bolivia, con excepción de pacientes de la Caja Nacional de Salud. Los análisis fueron realizados en sangre venosa periférica (SVP) y médula ósea (MO); estas muestras fueron obtenidas en tubos vacutainer con EDTA. Las muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Así también, los datos epidemiológicos fueron recopilados de las hojas de solicitud debidamente llenadas.

Estudios de laboratorio

Los estudios laboratoriales se realizaron de acuerdo a protocolos institucionales. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald-Giemsa y la inmunotipificación por inmunocitoquímica hasta el año 2002, y desde el 2003 por citometría de flujo de tres colores (FACScan, Becton Dickinson) con paneles para distintas leucemias¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³. Los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda (LMA-M3) y Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fueron confirmados con estudio de RT-PCR de la fusión quimérica PML-RAR α y BCR-ABL respectivamente²⁴⁻²⁵⁻²⁶.

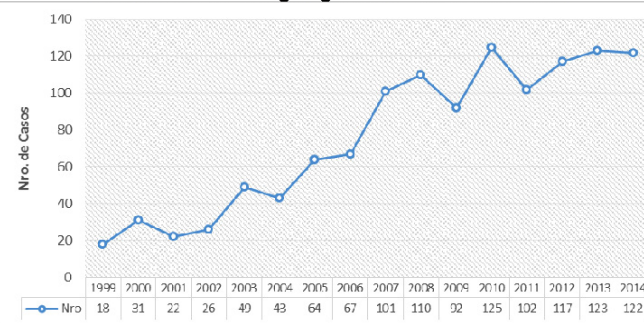
Análisis estadístico

Para establecer la frecuencia de las variables sociodemográficas (edad, sexo y procedencia) se utilizaron estadígrafos descriptivos: frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones. Los datos fueron analizados en los siguientes software: SPSS 21.0; STATA 12.0 y Excel 2010.

RESULTADOS

Se estudiaron 1260 muestras de niños con diagnóstico de leucemia, durante el periodo comprendido entre enero de 1999 a abril de 2015. La Gráfica 1 demuestra el aumento continuo de casos diagnosticados por año a partir de la gestión 2002, que coincide con el inicio del programa nacional: “Diagnóstico gratuito de leucemias para niños menores de 18 años”.

Gráfica 1.
Número de casos según gestión. Bolivia 1999 - 2014



Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 - 2015

La tabla 1 evidencia que, 571 (45,3%) correspondieron a niñas y 689 (54,7%) a niños; con una razón de niño:niña de 1.2:1 (12:10). Los niños igual y menor a 4 años de edad representan

Tabla 1.
Características sociodemográficas de la Población con Leucemia. Bolivia 1999 – 2015

	n	(%)
Sexo		
Femenino	571	45.3
Masculino	689	54.7
Edad		
0 a 4	423	33.6
5 a 9	332	26.3
10 a 14	305	24.2
15 a 18	200	15.9
Residencia		
La Paz	309	24.5
Oruro	53	4.20
Potosí	27	2.10
Cochabamba	237	18.8
Chuquisaca	30	2.40
Tarija	16	1.30
Santa Cruz	545	43.3
Beni	38	3.00
Pando	5	0.40
Total	1260	100

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

la mayor cantidad de casos 423 (33,6%). Así también, se ha evidenciado que un gran número de pacientes pediátricos diagnosticados son provenientes del eje troncal de Bolivia: La Paz (n=309 / 24,5%), Cochabamba (n=237 / 18,8%) y Santa Cruz (n=545 / 43,3%).

La Tabla 2 evidencia que, de 389 muestras de niños con leucemia provenientes de la región andina, 309 (24,5%) corresponden al departamento de La Paz; 53 (4,2%) corresponden

Tabla 2.
Área de procedencia según sexo de la población con Leucemia. Bolivia 1999 – 2015

	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
Andina			
La Paz	141 (11.2)	168 (13.3)	309 (24.5)
Oruro	28 (2.20)	25 (2.00)	53 (4.20)
Potosí	17 (1.30)	10 (0.80)	27 (2.10)
Sub Total	186 (14.8)	203 (16.1)	389 (30.9)
Valle			
Cochabamba	106 (8.40)	131 (10.4)	237 (18.8)
Chuquisaca	15 (1.20)	15 (1.20)	30 (2.40)
Tarija	6 (0.50)	10 (0.80)	16 (1.30)
Sub Total	127 (10.1)	156 (12.4)	283 (22.5)
Llano			
Santa Cruz	247 (19.6)	298 (23.7)	545 (43.3)
Beni	9 (0.70)	29 (2.30)	38 (3.00)
Pando	2 (0.20)	3 (0.20)	5 (0.40)
Sub Total	258 (20.5)	330 (26.2)	588 (46.7)
Total	571 (45.3)	689 (54.7)	1260 (100)

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

a Oruro y 27 (2,1%) a Potosí. Las muestras provenientes de la región del Valle fueron 283, de los cuales 237 (18,8%) fueron de Cochabamba, Chuquisaca 30 (2,4%) y Tarija 16 (1,3%). Finalmente, de la región del Llano 588 (46,7%) muestras, de las cuales 545 (43,3%) fueron de Santa Cruz, 38 (3%) de Beni y 5 (0,4%) de Pando.

Asimismo, la distribución según diagnóstico fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 1002 casos, de los cuales 906 (90,4%) correspondieron a LLA-B y 96 (9,6%) a LLA-T. La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) representó 235 casos, cuyo subtipo LMA-M1 fue el más frecuente (n=95 / 40,4%). Y la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se presentó en 23 casos. Tabla 3.

Tabla 3.
Tipo de Leucemia según sexo. Bolivia 1999 – 2015

	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
LLA			
LLA-B	428 (42.7)	478 (47.7)	906 (90.4)
LLA-T	26 (2.60)	70 (7.00)	96 (9.60)
Total	454 (45.3)	548 (54.7)	1002 (100)
LMA			
LMA M0	13 (5.50)	23 (9.80)	36 (15.3)
LMA M1	44 (18.7)	51 (21.7)	95 (40.4)
LMA M2	30 (12.8)	27 (11.5)	57 (24.3)
LMA M3	9 (3.80)	11 (4.70)	20 (8.50)
LMA M4	9 (3.80)	9 (3.80)	18 (7.70)
LMA M5	0 (0.00)	1 (0.40)	1 (0.40)
LMA M6	2 (0.90)	1 (0.40)	3 (1.30)
LMA M7	3 (1.30)	2 (0.90)	5 (2.10)
Total	110 (46.8)	125 (53.2)	235 (100)
LMC			
LMC	7 (30.4)	16 (69.6)	23 (100)
Total	7 (30.4)	16 (69.6)	23 (100)

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

La Tabla 4 muestra que, de 906 casos de LLA-B, 428 fueron niñas y 478 fueron niños, con

Tabla 4.
Razón de los diferentes tipos de Leucemia. Bolivia 1999 – 2015

	Femenino	Masculino	Razón	Relación H:M	Relación simplificada
LLA					
LLA-B	428	478	0.9	1:0.9	10:9
LLA-T	26	70	0.4	1:0.4	10:4
Total	454	548	0.8	1:0.8	10:8
LMA					
LMA M0	13	23	0.6	1:0.6	10:6
LMA M1	44	51	0.9	1:0.9	10:9
LMA M2	30	27	1.1	1:1.1	10:11
LMA M3	9	11	0.8	1:0.8	10:8
LMA M4	9	9	1.0	1:1.0	10:10
LMA M5	0	1	0.0	1:0.0	10:0
LMA M6	2	1	2.0	1:2.0	10:20
LMA M7	3	2	1.5	1:1.5	10:15
Total	110	125	0.9	1:0.9	10:9
LMC					
LMC	7	16	0.4	1:0.4	10:4

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

una razón niño:niña 1:0.9 (10:9). En cambio en las LLA-T, 26 fueron niñas y 70 niños, con una razón niño:niña 1:0.4 (10:4).

Igualmente, se observa que de los niños con LMA, 110 fueron niñas y 125 fueron niños, con una razón niño:niña 1:0.9 (10:9). Respecto a las LMC, 7 fueron niñas y 16 fueron niños, con una razón niño:niña 1:0.4 (10:4). Tabla 4.

La Tabla 5 demuestra que las LLA se presentaron con mayor incidencia (36%) en niños comprendidos entre 0 y 4 años. Las LMA se

Tabla 5.
Tipo de Leucemia según grupos de edad. Bolivia 1999 – 2015

	LLA n (%)	LMA n (%)	LMC n (%)	Total n (%)
0 a 4	361 (36.0)	60 (25.5)	2 (8.70)	423 (33.6)
5 a 9	275 (27.4)	57 (24.3)	0 (0.00)	332 (26.3)
10 a 14	239 (23.9)	60 (25.5)	6 (26.1)	305 (24.2)
15 a 18	127 (12.7)	58 (24.7)	15 (65.2)	200 (15.9)
Total	1002 (100)	235 (100)	23 (100)	1260 (100)

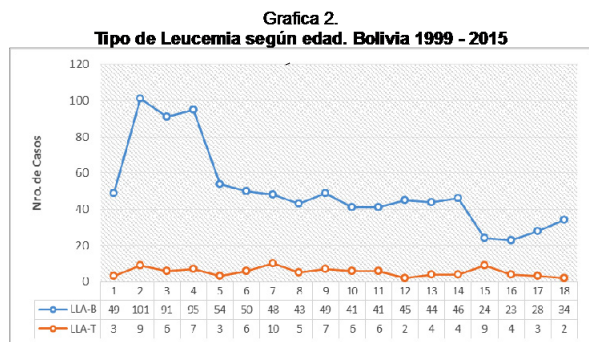
Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

presentaron con la misma incidencia en los cuatro grupos etarios. Las LMC presentaron su mayor incidencia (65,2 %) en niños comprendidos entre

Tabla 6.
Tipos de LLA según grupos de edad. Bolivia 1999 – 2015

	LLA-B n (%)	LLA-T n (%)	Total n (%)
0 a 4	336 (37.1)	25 (26.0)	361 (36.0)
5 a 9	244 (26.9)	31 (32.3)	275 (27.4)
10 a 14	217 (24.0)	22 (22.9)	239 (23.9)
15 a 18	109 (12.0)	18 (18.8)	127 (12.7)
Total	906 (100)	96 (100)	1002 (100)

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015



Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

los 15 y 18 años de edad.

La Tabla 6 refleja que, la LLA-B tiene mayor incidencia en el grupo etario de 0 a 4 años,

mientras la LLA-T tiene su mayor incidencia en el grupo etario comprendido entre los 5 a 9 años de edad.

Seguidamente, la Gráfica 2 muestra la diferencia de incidencia según edad entre la LLA y LMA.

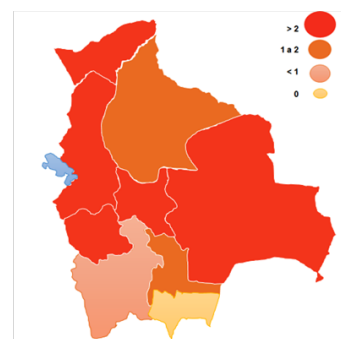
Finalmente, las tasas de incidencia descritas en la Tabla 7 demuestran que de cada un millón de niños menores de 18 años, 32 presentaron leucemia en el año 2014. Las tasas para la LLA y LMA fueron de 2,7 y 0,5 respectivamente. Tabla 7 y Gráfica 3.

Tabla 7.
Tasas de leucemia pediátricas en Bolivia. 2014

	Población < 18 años	Número de Casos 2014			Tasa x 100.000 habitantes 2014		
		Leucemias	LLA	LMA	Leucemias	LLA	LMA
Bolivia	3.808.091	122	102	20	3,2	2,7	0,5
Altiplano							
La Paz	1.040.033	22	18	4	2,1	1,7	0,4
Oruro	175.761	4	4	0	2,3	2,3	-
Potosí	349.283	1	1	0	0,3	0,3	-
Sub total	1.565.077	27	23	4	1,7	1,5	0,3
Valle							
Cochabamba	680.096	22	17	5	3,2	2,5	0,7
Chuquisaca	265.845	3	3	0	1,1	1,1	-
Tarija	85.819	0	0	0	-	-	-
Subtotal	1.031.760	25	20	5	2,4	1,9	0,5
Llano							
Santa Cruz	990.204	66	56	10	6,7	5,7	1,0
Beni	194.304	3	2	1	1,5	1,0	0,5
Pando	26.746	1	1	0	3,7	3,7	-
Subtotal	1.211.254	70	59	11	5,8	4,9	0,9

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

Grafica 3.
Tasa de Leucemia por 100.000 habitantes menores a 18 años, según departamento. Bolivia 2014



Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

DISCUSIÓN

Las leucemias en Bolivia se diagnosticaron en la Unidad de Biología Celular de la Universidad Mayor de San Andrés, que en 1999 implementó el diagnóstico estándar. El 2002 se inició el proyecto: “Diagnóstico gratuito de leucemias” para niños menores de 18 años; desde entonces, el número de casos diagnosticados se incrementó de modo gradual y continuo¹⁵⁻¹⁶. La tendencia se

estabilizó a partir de la gestión 2007. La mayoría de los niños diagnosticados corresponden al eje troncal, siendo Santa Cruz el departamento con mayor número de casos, esto considerando que en La Paz no se incluyó a pacientes asegurados en la Caja Nacional de Salud.

La LLA pediátrica constituye el 81% de todas las leucemias agudas pediátricas, dato similar al reportado por otros grupos²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³² siendo la razón niño:niña 1:0.9 para la LLA-B y 1:0.4 para LLA-T. La LLA-T representa el 9,6 de todas las Leucemias Linfoblásticas Agudas; un valor inferior a los reportados en otros estudios³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶. La cima de incidencia se encuentra en el grupo etario comprendido entre 0-4 años de edad, similar al reportado por la literatura internacional³⁷⁻³⁸⁻³⁹. La tasa encontrada fue de 2.7 casos por 100.000 niños por año.

La LMA pediátrica se refleja en un 19%, donde la incidencia es igual para todos los grupos etarios distribuidos en este estudio. La razón niño:niña es de 1:0.9. Así también, se reporta una tasa de 0,5 casos por 100000 niños año para el 2014.

La LMC representa el 1,8% de todas las leucemias pediátricas, contrastado con el dato reportado por USA de un 3%⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³. La razón niño:niña es 1:0.4. El grupo etario con mayor incidencia es el comprendido entre 15 a 18 años.

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio son similares a los reportados por la literatura internacional con una cierta influencia del sub registro de estas patologías; sin embargo, la disminución del porcentaje de LLA-T en niños bolivianos establece una de las características epidemiológicas que la distingue de otras poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl.* 1998; 11: 56-61
2. De Oliveira BM, Valadares MT, Silva MR, Viana MB. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011; 33 (3): 185-9
3. Curado MP, Bezerra de Souza DL. Cancer Burden in Latin America and the Caribbean. *Annals of Global Health* 2014; 80: 370-377
4. Rios Dalenz J. El cáncer en La Paz- Bolivia.

Aspectos epidemiológicos y de patología geográfica. *Elite* 2008; 14-73.

5. Organización Mundial de la Salud (2014). Cáncer. Nota descriptiva Núm. 297, Febrero de 2014 [Consultado Junio de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/print.html>.
6. World Health Organization. The World Health Organization's fight against cancer: strategies that prevent, Cure and Care. Basilea: WHO; 2007.
7. Organización Mundial de la Salud. Control del cáncer. Aplicación de conocimientos. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces. Ginebra: OMS; 2007 [Consultado Junio de 2015]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789243546995_spa.pdf
8. Pui CH, Relling MV, Downing J. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-1548
9. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy. *Blood.* 2012; 119: 1981-1987
10. Kalina T, Flores-Montero J, van Dongen JJ, Orfao A. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia.* 2012; 26: 1986-2010
11. Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica.* 2004; 89 (5): 594-598
12. Hunger SP, Sung L, Howard SC. Treatment Strategies and Regimens of Graduated Intensity for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Low-Income Countries: A Proposal. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 559-565
13. Bhakta N, et al. The cost effectiveness of treating paediatric cancer in low-income and middle-income countries: a case-study approach using acute lymphocytic leukaemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. *Arch Dis Child* 2013; 98: 155-160.
14. Magrath et al. Improving cancer care for children and young people 2 Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2013; 14: e104-16
15. Amaru R, Torres G, Rosario, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, Cuevas H. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos. *Rev Med La Paz.* 2012; 18 (1): 9-19
16. Amaru R, Torres G, Rosario, Miguez H, Vargas ML, Cuevas H. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: Estudio de 933 casos. *Rev Cuadernos.* 2008; 53: 9-15.
17. Kalina T, Flores-Montero J, van Dongen JJ, Orfao A. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia* 2012; 26: 1986-2010.
18. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Cytometry* 1993; 14 (8): 862-875.
19. Braylan RC. Flow cytometry is becoming an indispensable tool in leukemia diagnosis and classification. *Cancer Invest* 1997; 15 (4): 382-383.
20. Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. *Cancer*

Invest 1997; 15 (4): 384-399.

21. Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica* 2004; 89 (5): 594-598.

22. Basan R. L' ABC delle leucemia acute. *Ematologia pratica*, 2007.

23. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111(8): 3941-3967.

24. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13 (12): 1901-1928.

25. Rambaldi A, Attuati V, Bassan R, Amaru R. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 21 (5-6): 457-466

26. VanDongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015; 125 (26): 3996-4009

27. Lassaletta A. Leucemias, Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral* 2004; 8 (5): 435-442.

28. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371 (9617): 1030-43.

29. Tucci F, Aricò M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2008;93(8):1124-8. Comment on: *Haematologica*. 2008; 93(8): 1155-60

30. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto J, Ortiz-Fernández A, et al. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982- 1991. *Arch Med Res* 1996; 27: 223-227.

31. Rodríguez L. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México *Rev. Hematol*

Mex. 2010; 11: 78-81

32. Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol*. 1997;24:3-16

33. Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Shater HN. Epidemiological characteristic of childhood acute lymphocytic leukemia: Análisis by immunophenotype. The childrens cancer group. *Leukemia* 1994; 8: 856-864.

34. Horibe K, Hara J, Yagi K, Tawa A. Prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. *International J of Hematol* 2000; 72; 61-68.

35. Campbell BM, Ferreiro CM. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. *Rev chil pediatr* 1999; 70: 288-293.

36. Roy P, Coleman MP. Epidemiology of acute lymphoid leukemia. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992; 40 (5): 323-334.

37. Pui C H et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2014; 28 (12): 2336-43.

38. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943-55

39. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat: childhood CML. *Blood* 2011; 10: 1821-1829

40. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975 – 1995. 1999. Available from: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>

41. Alkhatib M A. Pattern of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in Sudan and Hematological Response to Imatinib. *Pediatric Hematology and Oncology*, 28: 100–105, 2011

42. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol*. 1997; 15: 173–189

43. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. Based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/prevalence/prevalence.html>.

Capítulo II

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS DE ADULTOS EN BOLIVIA: Estudio de 988 casos

Epidemiology of Adult Leukemia in Bolivia: Study of 988 cases

Ricardo Amaru, Gina Torres, Rosario Peñaloza, Hortencia Miguez, Teddy Quispe, Josue Mamani, Ariel Amaru, Germán Choque, Marcelo Miranda, Heriberto Cuevas.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Programa “La UMSA Contra el Cáncer”, Facultad de Medicina; Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio epidemiológico descriptivo y retrospectivo, realizado a través de la revisión de resultados de laboratorio extraídos de la base de datos de la Unidad de Biología Celular, de pacientes mayores de 18 años de edad de Bolivia.

Métodos

Se estudiaron muestras de médula ósea y sangre periférica de 988 adultos mayores de 18 años con leucemia, procedentes de los diferentes Centros de Salud de Bolivia, desde enero de 1999 a abril 2015. Todas las muestras fueron evaluadas con estudios morfológicos e inmunofenotípicos. Los diagnósticos de Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Promielocítica Aguda fueron confirmados con estudios biomoleculares.

Resultados

Se estudiaron 988 casos de pacientes adultos con diagnósticos oncohematológicos, desde enero de 1999 a abril de 2015.

La distribución según el tipo de leucemia fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 313 casos (31,6%), Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) 293 casos (29,6%), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) 57 casos (5,7%), Leucemia Mieloide Crónica (LMC) 284 casos (28,7%) y Neoplasia Mieloproliferativa Crónica (NMC) 41 casos (4,1%).

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente trabajo reflejan una etapa de transición epidemiológica y demográfica de la población boliviana.

Palabras claves

Leucemia, Epidemiología, Diagnóstico, Bolivia

ABSTRACT

Descriptive and retrospective epidemiological study was conducted through the reviewing of laboratory results of adult patients. Results were extracted from Cell Biology Unit database at Mayor de San Andrés University.

Methods

It was studied bone marrow and peripheral blood samples from 988 adults over the age of 18 diagnosed with leukemia. Samples were collected from Bolivian health centers, between January 1999 and April 2015. All samples were evaluated through morphological and immunophenotypic studies. Diagnoses of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia were confirmed with biomolecular studies.

Results

Leukemia diagnoses of 988 adult patients were studied. Leukemia subtypes distribution displayed: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 313 cases (31,6%), Acute Myelogenous Leukemia (AML) 293 cases (29,6%), Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 57 cases (5,7%), Chronic Myeloid Leukemia (CML) 284 cases (28,7%) and Chronic Myeloproliferative Neoplasms (CMN) 41 cases (4,1%).

Conclusion

The results obtained in this study reflect an epidemiological and demographic transition in Bolivia.

Keywords

Leukemia, epidemiology, Bolivia

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública a escala mundial, en Bolivia ocupa el segundo lugar de causa de muerte, después de las enfermedades infecciosas¹⁻². En países con recursos elevados constituye la primera causa de muerte³⁻⁴.

La leucemia es una neoplasia del tejido hematopoyético caracterizada por la alteración en la diferenciación, proliferación y apoptosis de células hematopoyéticas⁵. Esta patología se encuentra entre las diez neoplasias más frecuentes en el mundo⁶.

Los avances obtenidos en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las leucemias constituyen uno de los logros más significativos para la medicina⁷.

El tratamiento adecuado de las leucemias requiere un diagnóstico preciso. La complejidad del diagnóstico hace que los costos sean elevados y poco accesibles para la población en general⁸⁻⁹.

El presente estudio describe datos estadísticos, epidemiológicos y características de las leucemias de los pacientes adultos diagnosticados en Bolivia.

MÉTODOS

Pacientes

El presente estudio se realizó entre enero de 1999 y abril de 2015. Se consideraron pacientes adultos con una edad superior a 18 años.

Se analizaron 988 muestras de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia provenientes de diferentes centros de Salud de Bolivia, con excepción de pacientes de la Caja Nacional de Salud. Los análisis fueron realizados en sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (AMO) obtenidos en tubos vacutainer con EDTA.

Los datos epidemiológicos fueron recopilados de las hojas de solicitud debidamente llenadas. Las muestras fueron estudiadas en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Estudios de laboratorio

Los estudios oncohematológicos se realizaron de acuerdo a protocolos establecidos. El estudio morfológico se realizó por tinción de May-Grunwald-Giemsa y la inmunotipificación

por inmunocitoquímica hasta el año 2002, y desde el 2003 por citometría de flujo de tres colores (FACScan, Becton Dickinson) con paneles recomendados por diferentes grupos de estudio¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵. Los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda (LMA-M3) y Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fueron confirmados con estudio de RT-PCR de la fusión quimérica PML-RAR α y BCR-ABL respectivamente¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸.

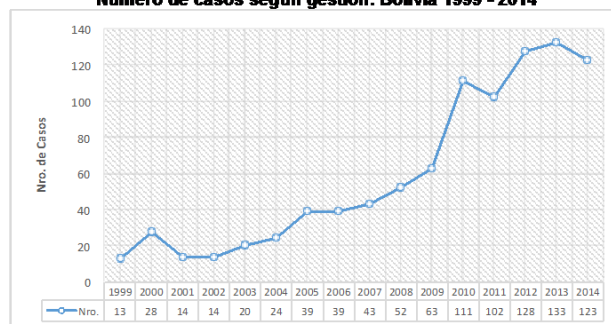
Análisis estadístico

Se utilizaron estadígrafos descriptivos como: frecuencias, porcentajes, medidas de resumen, tasas y razones para establecer la frecuencia de las variables sociodemográficas (edad, sexo y procedencia). Los datos fueron analizados en los siguientes software: SPSS 21.0; STATA 12.0 y Excel 2010.

RESULTADOS

Se estudiaron 988 casos de pacientes adultos con diagnósticos oncohematológicos, durante el periodo comprendido entre enero de 1999 a abril de 2015. En la Gráfica 1 se evidencia un incremento anual paulatino del número de casos diagnosticados. En enero de 1999 se diagnosticaron solo 13 casos; mientras que, en el 2014 fueron 123 casos; es decir, 9 veces superior al inicial. Se observa un notable incremento del número de casos diagnosticados a partir del inicio del proyecto “Diagnóstico gratuito de leucemias” en el año 2003, implementado para hospitales públicos del país.

Gráfica 1.
Número de casos según gestión. Bolivia 1999 - 2014



Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 - 2015

Se observa que, de los 988 casos diagnosticados, 443 correspondieron al sexo femenino (44.8%) y 545 (55.2%) al sexo masculino; con una razón hombre:mujer de 1,2:1 (12:10). El grupo etario

comprendido entre 19 a 29 años representa la mayor cantidad de casos (n=222 / 22,5%). Así también, se ha evidenciado que un gran número de individuos diagnosticados son provenientes del eje troncal de Bolivia: La Paz (n=298 / 30.2%), Cochabamba (n=283 / 28,6%) y Santa Cruz (n=260 / 26,3%) (Tabla 1).

Tabla 1.
Características sociodemográficas de la Población con Leucemia. Bolivia 1999 – 2015

	n	(%)
Sexo		
Femenino	443	44.8
Masculino	545	55.2
Edad		
19 a 29	222	22.5
30 a 39	158	16.0
40 a 49	179	18.1
50 a 59	169	17.1
60 a 69	122	12.3
70 a 79	98	9.90
> 80	40	4.00
Residencia		
La Paz	298	30.2
Oruro	50	5.10
Potosí	33	3.30
Cochabamba	283	28.6
Chuquisaca	24	2.40
Tarija	26	2.60
Santa Cruz	260	26.3
Beni	12	1.20
Pando	2	0.20
Total	988	100

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

La Tabla 2 evidencia que, de 381 muestras provenientes de la región andina 170 (44,6%) son mujeres y 211 (55,4%) son varones; de 333 provenientes de la región del valle, 143 (42,9%) son mujeres y 190 (57,1%) son varones; y finalmente, de 274 muestras que provienen del llano, 130 (47,4%) son mujeres y 144 (52,6%) son varones.

La distribución según diagnóstico fue la siguiente: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 313 casos (31,6%), Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) 293 casos (29,6%), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) 57 casos (5,7%), Leucemia Mieloide Crónica (LMC) 284 casos (28,7%) y

Tabla 2.
Área de procedencia según sexo de la población con Leucemia. Bolivia 1999 – 2015

	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
Altiplano			
La Paz	128 (33.6)	170 (44.6)	298 (78.2)
Oruro	25 (6.60)	25 (6.60)	50 (13.1)
Potosí	17 (4.50)	16 (4.20)	33 (8.70)
Total	170 (44.6)	211 (55.4)	381 (100)
Valle			
Cochabamba	112 (33.6)	171 (51.4)	283 (85.0)
Chuquisaca	16 (4.80)	8 (2.40)	24 (7.20)
Tarija	15 (4.50)	11 (3.30)	26 (7.80)
Total	143 (42.9)	190 (57.1)	333 (100)
Llano			
Santa Cruz	123 (44.9)	137 (50.0)	260 (94.9)
Beni	6 (2.20)	6 (2.20)	12 (4.40)
Pando	1 (0.40)	1 (0.40)	2 (0.70)
Total	130 (47.4)	144 (52.6)	274 (100)

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

Neoplasia Mieloproliferativa Crónica (NMC) 41 casos (4,1%). De todas las leucemias agudas, la LLA corresponde a 51,6% y la LMA 48.4% (Tabla 3).

Tabla 3.
Tipo de Leucemia según sexo. Bolivia 1999 – 2015

	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
LLA			
LLA-B	151 (48.2)	140 (44.7)	291 (93.0)
LLA-T	13 (4.20)	9 (2.90)	22 (7.00)
Total	164 (52.4)	149 (47.6)	313 (100)
LMA			
LMA M0	13 (4.40)	14 (4.80)	27 (9.20)
LMA M1	61 (20.8)	77 (26.3)	138 (47.1)
LMA M2	22 (7.50)	29 (9.90)	51 (17.4)
LMA M3	15 (5.10)	23 (7.80)	38 (13.0)
LMA M4	19 (6.50)	14 (4.80)	33 (11.3)
LMA M6	1 (0.30)	3 (1.00)	4 (1.40)
LMA M7	0 (0.00)	2 (0.70)	2 (0.70)
Total	131 (44.7)	162 (55.3)	293 (100)
LLC			
LLC	13 (22.8)	44 (77.2)	57 (100)
Total	13 (22.8)	44 (77.2)	57 (100)
LMC			
LMC	117 (41.2)	167 (58.8)	284 (100)
Total	117 (41.2)	167 (58.8)	284 (100)
NMC			
PV	15 (36.6)	20 (48.8)	35 (85.4)
TE	3 (7.30)	3 (7.30)	6 (14.6)
Total	18 (43.9)	23 (56.1)	41 (100)

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

El subtipo de LLA-B corresponde al 93% y el subtipo LLA-T al 7 %. La LMA variedad M1 fue la más frecuente 47,1%. Del grupo de pacientes con Neoplasia Mieloproliferativa Crónica, la Policitemia Vera fue la más frecuente 85.4%

La Tabla 3 evidencia que, de los 313 diagnósticos de LLA, 164 (52,4%) son mujeres

y 149 (47,6%) son varones. En referencia a las LMA 131 (44,7%) son mujeres y 162 (55,3%) son varones. Con respecto a la LLC, 13 (22,8%) son mujeres y 44 (77,2%) son varones. En las LMC, 117 (41,2%) son mujeres y 167 (58,8%) son varones. Finalmente, en las NMC, 18 (43,9%) son mujeres y 23 (56,1%) son varones.

Tabla 4.
Razón de los diferentes tipos de Leucemia. Bolivia 1999 – 2015

	Femenino	Masculino	Razón	Relación H:M	Relación simplificada
LLA					
LLA-B	151	140	1.1	1:1.1	10:11
LLA-T	13	9	1.4	1:1.4	10:14
Total	164	149	1.1	1:1.1	10:11
LMA					
LMA M0	13	14	0.9	1:0.9	10:9
LMA M1	61	77	0.8	1:0.8	10:8
LMA M2	22	29	0.8	1:0.8	10:8
LMA M3	15	23	0.7	1:0.7	10:7
LMA M4	19	14	1.4	1:1.4	10:14
LMA M6	1	3	0.3	1:0.3	10:3
LMA M7	0	2	0.0	1:0.0	10:0
Total	131	162	0.8	1:0.8	10:8
LLC					
LLC	13	44	0.3	1:0.3	10:3
Total	13	44	0.3	1:0.3	10:3
LMC					
LMC	117	167	0.7	1:0.7	10:7
Total	117	167	0.7	1:0.7	10:7
NMC					
PV	15	20	0.8	1:0.8	10:8
TE	3	3	1.0	1:1.0	10:1
Total	18	23	0.8	1:0.8	10:8

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

La Tabla 4, detalla la razón hombre:mujer de los diferentes tipos y subtipos de leucemia; además, se presenta la relación simplificada hombre:mujer que establece el número de mujeres por cada 10 varones.

El grupo etario comprendido entre 19 y 29 años presenta mayor incidencia, tanto en la LLA como en la LMA. La LLC tiene mayor incidencia en el grupo comprendido entre 60 a 69 años; mientras que, en la LMC la incidencia es mayor entre 30 y 59 años. Finalmente, la NMC tiene su mayor incidencia entre los 60 y 79 años (Tabla 5).

Tabla 5.
Tipo de Leucemia según grupos de edad. Bolivia 1999 – 2015

	LLA n (%)	LMA n (%)	LLC n (%)	LMC n (%)	NMC n (%)	Total n (%)
19 a 29	100 (31.9)	68 (23.2)	0 (0.0)	53 (18.7)	1 (2.40)	222 (22.5)
30 a 39	52 (16.6)	40 (13.7)	0 (0.0)	65 (22.9)	1 (2.40)	158 (16.0)
40 a 49	65 (20.8)	44 (15.0)	1 (1.80)	65 (22.9)	4 (9.80)	179 (18.1)
50 a 59	52 (16.6)	41 (14.0)	8 (14.0)	62 (21.8)	6 (14.6)	169 (17.1)
60 a 69	28 (8.90)	39 (13.3)	22 (38.6)	20 (7.00)	13 (31.7)	122 (12.3)
70 a 79	12 (3.80)	40 (13.7)	17 (29.8)	16 (5.60)	13 (31.7)	98 (9.90)
> 80	4 (1.30)	21 (7.20)	9 (15.8)	3 (1.10)	3 (7.30)	40 (4.00)
Total	313 (100)	293 (100)	57 (100)	284 (100)	41 (100)	988 (100)

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 – 2015

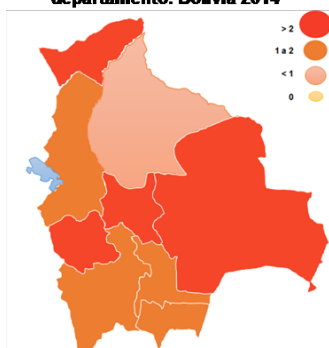
En la Tabla 6 y la Gráfica 2, se observan las tasas generales y específicas de las enfermedades oncohematológicas del 2014. De esta manera, la tasa general es de 2,8 por 100.000 habitantes; es

Tabla 6.
Tasa de leucemia en adultos en Bolivia. 2014

	Población > 18 años	Número de casos 2014						Tasa x 100.000 habitantes 2014					
		Leucemias	LLA	LMA	LLC	LMC	NMC	Leucemias	LLA	LMA	LLC	LMC	NMC
Bolivia	4366234	123	44	41	8	24	6	2.8	1.0	0.9	0.2	0.5	0.1
Altiplano													
La Paz	1310433	23	13	7	0	2	1	1.8	1.0	0.5	-	0.2	0.1
Oruro	216109	9	4	4	0	0	1	4.2	1.9	1.9	-	-	0.5
Potosí	359730	5	3	2	0	0	0	1.4	0.8	0.6	-	-	-
Subtotal	1886272	37	20	13	0	2	2	2.0	1.1	0.7	-	0.1	0.1
Valle													
Cochabamba	775615	36	3	20	4	9	0	4.6	0.4	2.6	0.5	1.2	-
Chuquisaca	265677	4	1	2	0	0	1	1.5	0.4	0.8	-	-	0.4
Tarija	205407	2	1	0	0	0	1	1.0	0.5	-	-	-	0.5
Subtotal	1246699	42	5	22	4	9	2	3.4	0.4	1.8	0.3	0.7	0.2
Llano													
Santa Cruz	1039267	42	18	5	4	13	2	4.0	1.7	0.5	0.4	1.3	0.2
Beni	168217	1	0	1	0	0	0	0.6	-	0.6	-	-	-
Pando	25779	1	1	0	0	0	0	3.9	3.9	-	-	-	-
Subtotal	1233263	44	19	6	4	13	2	3.6	1.5	0.5	0.3	1.1	0.2

Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 - 2014

Grafica 2.
Tasa de Leucemia por 100.000 habitantes mayores de 18 años, según departamento. Bolivia 2014



Fuente: Base de datos de la UBC. 1999 - 2015

decir que, de cada millon de habitantes en Bolivia 28 personas adultas presentan leucemia.

La patología oncohematológica que registra el mayor índice, corresponde a la Leucemia Linfoblástica Aguda (Tabla 6).

DISCUSIÓN

En Bolivia, el diagnóstico de las leucemias con tecnología estándar se inició en 1999 en la Unidad de Biología Celular de la Universidad Mayor de San Andrés, constituyéndose así en un Centro de Referencia Nacional. Durante los primeros años, sólo se detectaron 13 casos, posteriormente gracias al programa “Diagnóstico gratuito de leucemias para adultos de hospitales públicos” del departamento de La Paz, implementado en el año 2002, se impulsó la formación de una red nacional de médicos cuyo fruto se observó en los años siguientes con el aumento de número de pacientes diagnosticados¹⁹⁻²⁰. Durante los últimos 5 años se ha diagnosticado leucemia a más de 130 pacientes adultos por año, donde la mayoría de éstos corresponden al eje troncal, siendo La Paz el departamento con mayor número de casos.

La LLA del adulto, en el presente estudio, corresponde al 51,6%, diferente a los reportados por otros grupos (20%)²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴. Este estudio también reporta que, la LLA-T representa el 7% de todas las leucemias linfoblásticas agudas; este valor, comparado con los de otros países como USA (29%)²⁵, Japón (4,3%)²⁶, Chile (6%)²⁷ y México (8,2%)²⁸, se constituye una característica propia de la población boliviana. La mayor incidencia se observa en el grupo etario de 19 a 29 años, pero en otros países se observa en edades más avanzadas²⁹. Así, la tasa de las LLA es de 1,0 de caso por 100.000 habitantes por año, dato que

difiere de estudios realizados en USA (1,6) donde la población hispana refleja una tasa de 2,6 y la población afroamericana refleja una tasa de 3,0³⁰.

La LMA del adulto constituye el 80% en los reportes de los diferentes grupos³¹, este estudio reporta 48,4%, tal vez debido a la baja expectativa de vida, la baja sobrevivencia y por tratarse de una patología compleja con altas tasas de mortalidad en las primeras semanas de inicio de la enfermedad³². La mayor incidencia, se observa en el grupo etario de 19 a 29 años; a diferencia de otros países cuya cima de incidencia es de 66 años³³. Se reporta una tasa de 0,9 casos por 100.000 habitantes año, la cual es similar a los datos reportados en USA donde se establece una tasa de 1,0 casos por 100.000 habitantes año³⁴.

La LMC constituye el 28% de todas las leucemias, siendo este dato aproximadamente 2 veces superior al reportado por USA (15%)³⁵, esto probablemente debido a que la historia natural de la enfermedad es prolongada, lo que favorece su diagnóstico³⁶. La presentación es más frecuente en varones (1:07), similar a lo reportado por USA (1,5:1)³⁷. El grupo comprendido entre 30 y 59 años es más frecuente, con respecto a la edad de presentación de esta patología.

La LLC constituye el 5,7% de todas las leucemias, distinto al reportado por USA (30%)³⁸, y probablemente esta notable diferencia se deba a la baja expectativa de vida de la población boliviana³⁹. Así también, se establece una tasa de 0,2 casos por 100.000 habitantes por año, reportes internacionales indican que en personas mayores a 50 años la tasa es de 5 casos por 100.000 habitantes año⁴⁰.

Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas constituyen el 4% y tienen mayor incidencia en varones, con una razón de 1:0,8 y una tasa de 0,1 por 100.000 habitantes año.

En conclusión, los resultados obtenidos en el presente trabajo reflejan una etapa de transición epidemiológica y demográfica de la población boliviana, y probablemente también una baja expectativa de vida. Por otra parte, el bajo porcentaje de la LLA-T evidenciado en este estudio, se constituye en una característica propia de la población boliviana.

BIBLIOGRAFIA

- Curado MP, Bezerra de Souza DL. Cancer Burden in Latin America and the Caribbean. *Annals of Global Health* 2014;80:370-377
- Rios Dalenz J. El cáncer en La Paz- Bolivia. Aspectos epidemiológicos y de patología geográfica. *Elite* 2008;14-73.
- Organización Mundial de la Salud (2014). Cáncer. Nota descriptiva Núm. 297, Febrero de 2014 [Consultado junio de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/print.html>.
- World Health Organization. The World Health Organization's fight against cancer: strategies that prevent, Cure and Care. Basilea: WHO; 2007.
- Organización Mundial de la Salud. Control del cáncer. Aplicación de conocimientos. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces. Ginebra: OMS; 2007 [Consultado junio de 2015]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789243546995_spa.pdf
- Pui CH, Relling MV, Downing J. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350:1535-1548
- Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl.* 1998;11:56-61
- de Oliveira BM, Valadares MT, Silva MR, Viana MB. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011; 33 (3): 185-189
- Kalina T, Flores-Montero J, van Dongen JJ, Orfao A. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia.* 2012; 26: 1986-2010.
- Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Cytometry* 1993; 14 (8): 862-875.
- Braylan RC. Flow cytometry is becoming an indispensable tool in leukemia diagnosis and classification. *Cancer Invest* 1997; 15 (4): 382-383.
- Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. *Cancer Invest* 1997; 15 (4): 384-399.
- Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica* 2004; 89 (5): 594-598.
- Basan R. L' ABC delle leucemia acute. *Ematologia pratica*, 2007.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008;111(8):3941-3967.
- Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13 (12): 1901-1928.
- Rambaldi A, Attuati V, Bassan R, Amaru R. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 21(5-6): 457-466
- Van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015; 125 (26): 3996-4009
- Amaru R, Torres G, Rosario, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, Cuevas H. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos. *Rev Med La Paz.* 2012; 18 (1): 9-19
- Amaru R, Torres G, Rosario, Miguez H, Vargas ML, Cuevas H. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: Estudio de 933 casos. *Rev Cuadernos.* 2008; 53: 9-15.
- Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol.* 1997;24:3-16
- Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009; 46 (1):64-75.
- Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29 (5): 532-543
- Gatta G et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica.* 2013; 98 (5): 744-752
- Dores G, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood Jan* 2012, 119 (1) 34-43
- Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int. J. Cancer.* 1990; 45: 237-243
- Cabrera M. E., Marinov N., Guerra C., Morilla R., Matutes E. Chronic lymphoproliferative syndromes in Chile. A prospective study in 132 patients. *Rev. Med. Chil.* 2003; 131: 291-298
- Guzmán-Urbe P, et al. Incidence of thrombosis in adults with acute leukemia. *Rev Invest Clin.* 2013; 65 (2): 130-140
- Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-Cell Leukemia: A Review of Epidemiological Evidence. *Frontiers in Microbiology.* 2012; 3: 322.
- Curado MP et al. Tendencias de la mortalidad por leucemia en niños, adolescentes y adultos jóvenes en América Latina. *Rev Panam Salud Pública, Washington.* 2011; 29 (29): 96-102
- Head D et al. Revised clasiffication of acute myeloid leukemia: Debate-Round table. *Leukemia.* 1996; 10: 1826-31
- Dower D, Preston-martin S, Chang E, Nichols PW. High frecuency of APL among latinos whit AML. *Blood.* 1996; 87: 308-313

33. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leukemia. Bethesda, MD: Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. (Consultado en Junio 2015)
34. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*. 2015 Jul; 94 (7): 1127-38
35. Pulte D, Redaniel MT, Bird J, Jeffreys M. Survival for patients with chronic leukemias in the US and Britain: Age-related disparities and changes in the early 21st century. *Eur J Haematol*. 2015; 94 (6): 540-5
36. Deininger MW. Diagnosing and managing advanced chronic myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; 35: e381-8
37. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu RV, Sauntharajah Y, Jackson RC, Hlatky LR, Gale RP, Sachs RK. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys*. 2014; 53 (1): 55-63
38. Tait Shanafelt. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 158-67
39. SP Elizondo. El estado de salud en Sudamérica: Las políticas de salud y sus resultados en Argentina, Paraguay, Bolivia, Uruguay y Chile. Disponible en: <http://repositorio.ub.edu.ar:8080/xmlui/handle/123456789/1444>. (Consultado en Julio 2015)
40. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015; 126 (4): 454 - 462

Capítulo III

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN BOLIVIA

Epidemiology of Myelodysplatic Syndrome in Bolivia

Amaru Ricardo, Quispe Teddy, Miguez Hortencia, Torres Gina, Peñaloza Rosario, Amaru Ariel, Cuevas Heriberto.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Programa “La UMSA Contra el Cáncer”, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

RESUMEN

El síndrome mielodisplásico es una patología clonal de células madre hematopoyéticas, frecuente en personas mayores de 60 años, se caracteriza por una hematopoyesis inefectiva que conduce a la presencia de citopenias periféricas progresivas. Los estudios de sangre periférica y médula ósea muestran además; citopenias, dishematopoyesis y blastos en cualquiera de las líneas mieloides. Para la clasificación y pronóstico, según la OMS y el IPSS-R, se requiere hemograma, estudio morfológico de médula ósea y sangre periférica, porcentaje de blastos, estudio citotímico (Perls) y un estudio citogenético.

En el presente estudio describimos los resultados de 52 casos de Síndrome Mielodisplásico, de los cuales 44% presentaron alteraciones citogenéticas identificadas por FISH, el mayor número de casos se presentó en pacientes mayores de 60 años, con un ligero predominio del sexo femenino. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes fueron del(20q), del(5q) y trisomía-8. Estos resultados son característicos de nuestra región puesto que la frecuencia de las alteraciones citogenéticas es diferente en comparación con estudios reportados en Brasil, Japón y Estados Unidos.

Palabras Clave

Epidemiología, Síndrome Mielodisplásico, Bolivia, FISH

ABSTRACT

Myelodysplastic Syndrome is a clonal pathology of hematopoietic stem cells, and it is frequent in patients over the age of 60. It is characterized by an ineffective hematopoiesis, leading to progressive cytopenias. Studies carried on peripheral blood and bone marrow samples displayed cytopenias, dishematopoyesis and blasts in any of the myeloid lineages. According to WHO and IPSS-R system, a complete blood count, morphological studies of both bone marrow and peripheral blood, blasts percentage, cytochemical study (Perls) and a cytogenetic study are required in order to provide an adequate classification and prognosis.

The present study describes the results of 52 myelodysplastic syndrome cases, 44% displayed cytogenetic abnormalities which were identified by FISH, patients older than 60 years presented an increased number of cases, reflecting a predominance of female gender. The most common cytogenetic abnormalities were del(20q), del(5q) and Trisomy-8. These results are characteristic of Bolivian region since the frequency of cytogenetic abnormalities are different compared to studies reported in Brazil, Japan and the United States.

Keywords

Epidemiology, Myelodysplastic Syndrome, Bolivia, FISH

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de células madre hematopoyéticas que predomina en pacientes adultos y ancianos¹⁻², la incidencia en Estados Unidos es de 3 a 4 por 100.000 habitantes, sin embargo, este valor puede aumentar de 7 a 35 por 100.000 en personas mayores a 60 años³ y a 50 por 100.000 habitantes por encima de los 70 años⁴. En Bolivia no se tiene datos registrados y probablemente estas patologías sean subdiagnosticadas.

La mielodisplasia es el resultado de la transformación de una célula madre mieloide, que conlleva una serie de pasos que incluyen cambios citogenéticos y/o mutaciones génicas⁵, además de cambios epigenéticos (hipermetilaciones) en etapas avanzadas⁶⁻⁷. Anomalías inmunológicas, alteraciones del microambiente medular, como secreción anómala de citocinas, y alteraciones en el metabolismo férrico podrían contribuir en este proceso. En consecuencia, se produce por lo general una mayor proliferación celular acompañada de una apoptosis acentuada y trastornos en la diferenciación celular. Por ello, los SMD se caracterizan por una inefectiva hematopoyesis, llegando a producirse citopenias progresivas en sangre periférica, con una médula ósea normocelular o hipercelular y una progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en un tercio de los casos¹.

En los SMD primarios, la etiología es desconocida, aunque existen algunos factores ambientales como la exposición al benceno, solventes, productos agrícolas o tabaco, que podrían favorecer su desarrollo. Mientras en los SMD secundarios, existen antecedentes de exposición a radiación y/o quimioterapia (agentes alquilantes y otros fármacos citotóxicos)⁸⁻⁹.

Para el diagnóstico, los SMD deben presentar alteraciones morfológicas dishematopoyéticas mayor a 10% en 1 o más de los elementos formes de la línea mieloide (megacariocítica, granulocítica y monocítica), mientras que en los otros linajes las características normales se conservan. El historial médico proporciona información para el diagnóstico diferencial, como ser la utilización de medicamentos, ingestión de alcohol u otras drogas,

también la exclusión de otras enfermedades entre ellas desórdenes autoinmunes, falla renal, infecciones crónicas, anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna¹⁰. Entre las pruebas de laboratorio que ayudan a excluir y coadyuvar al diagnóstico de SMD, están el estudio inmunofenotípico por citometría de flujo, lactato deshidrogenasa, ferritina, transferrina, saturación de la transferrina, recuento de reticulocitos, y concentración de vitamina B12, ácido fólico, eritropoyetina y creatinina.

La presencia de alteraciones citogenéticas detectables es aproximadamente del 40-70% de los pacientes con SMD primarios y más del 80% en los SMD secundarios¹¹. Entre las alteraciones citogenéticas con buen pronóstico se encuentran la delección en 5q aislada (síndrome 5q-) , la delección en el brazo largo del cromosoma 20 (20q-) y pérdida del cromosoma (Y); en cambio, la delección en (7q), pérdida completa del cromosoma 7 y/o 5 y pacientes con cariotipos complejos se asocian a una evolución más agresiva con poca respuesta a tratamientos convencionales¹²⁻¹³⁻¹⁴.

El pronóstico de los pacientes con SMD es muy heterogéneo y requiere de un sistema de pronóstico que permita la estratificación y oriente al tratamiento. El sistema más frecuentemente utilizado es el IPSS que fue propuesto en 1997¹⁵ y actualizado en 2012 (IPSS-R). Este último incluye una nueva puntuación citogenética, porcentaje de blastos en médula ósea, valores de hemoglobina, recuento de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos¹⁶⁻¹⁷.

En el presente trabajo se reporta los primeros resultados utilizando un método estándar, que incluye la hibridación fluorescente in-situ (FISH) en muestras de pacientes con SMD procedentes de los distintos departamentos de Bolivia; además, compara los datos obtenidos con reportes de otros estudios realizados en diferentes regiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se identificaron retrospectivamente 52 casos de síndrome mielodisplásico procedentes de los diferentes departamentos de Bolivia, de los cuales 27 (52%) fueron mujeres y 25 (48%) varones, con una edad media de 65 años (30 a 92 años), y sin historia de quimioterapia y radioterapia.

Los casos estudiados fueron diagnosticados entre enero de 2014 a septiembre 2015 y las muestras fueron enviadas a la Unidad de Biología Celular de la Universidad Mayor de San Andrés.

Estudio laboratorial

Para el diagnóstico de SMD, las muestras siguieron el siguiente flujograma: 1) Hemograma con un contador automático (ABX Micro 60, Francia), 2) Estudio morfológico de frotis de sangre venosa periférica y aspirado de médula ósea con tinción de May-Grunwald-Giemsa, de acuerdo a criterios de la OMS 2008, 3) Estudio Inmunofenotípico para identificar la presencia de poblaciones clonales y patrones de maduración anormales en la línea granulocítica, 4) Tinción de Perls en frotis de médula ósea, 5) Estudio de las alteraciones citogenéticas más frecuentes con técnica hibridación fluorescente in-situ.

Hibridación Fluorescente In-Situ (FISH)

Se realizó la técnica FISH para detectar -5/5q- (VysisLSIEGR1/D5S23,D5S721), -7/7q- (VysisLSI D7S486/VysisCEP 7), +8 (VysisCEP 8), -Y (Vysis CEP Y-DYZ1) y del(20q) (VysisLSI D20S108), con materiales adquiridos de la Empresa Abbott Molecular, de acuerdo a protocolo descrito en los prospectos de cada sonda. Las muestras de médula ósea fueron colectadas en tubos con EDTA y mantenidas a temperatura ambiente hasta su análisis. A cada 1 ml de muestra se adicionó 9 ml de KCL y se incubó por 15 min a 37°C, se centrifugó a 2000 rpm por 10 min. Al pellet obtenido se le adicionó 5 ml de metanol/ácido acético (3:1) para su posterior centrifugación a 2000 rpm por 10 min. Este último paso se repitió tres veces. Finalmente, se preparó los extendidos sobre porta objetos, por goteo, dejando caer 2 gotas de cada muestra. Las placas se dejaron a 37°C por 24 horas; pasado este tiempo, se hibridó con la sonda respectiva en hibridizador ThermoBrite (Abbott Molecular) con el siguiente protocolo: Sondas locus específico 73°C x 1 min, 37°C por 16 horas; sondas centroméricas 75°C x 1 min y 42°C por 16 horas. Fueron analizados 200 núcleos interfásicos, utilizando el microscopio de fluorescencia Olympus BX53 y software Isis (MetaSystems). Los valores umbrales para determinar positividad fueron -5/del5q (>5%),

-7/del7q(>2%), +8(>5%), -Y(>5%) y del20q(>2%), de acuerdo a recomendaciones del fabricante.

RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes con SMD provenientes de todo el territorio nacional; un 52% correspondió al sexo femenino y 48% al sexo masculino (Figura 2). La distribución por edad estuvo comprendida entre 30 a 92 años; de los cuales el 27% fueron menores de 60 años, 37% entre 60 a <70 años y un 37% fueron mayores de ≥70 años (Figura 3 y Tabla 1).

Figura 1. Alteraciones citogenéticas específicas identificadas por FISH en Síndrome Mielodisplásico (n=52)

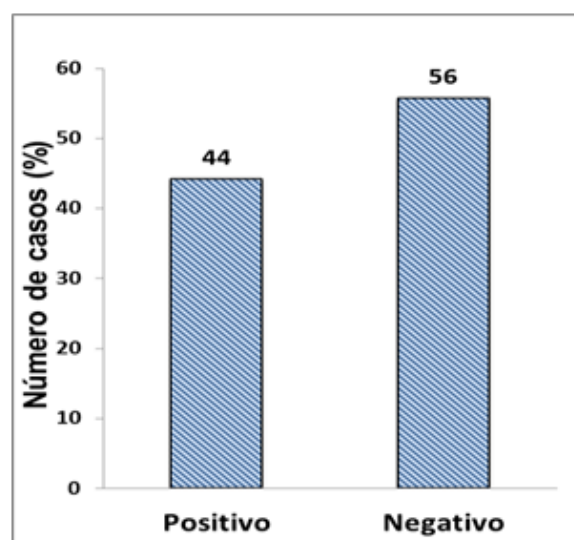


Figura 2. Síndrome Mielodisplásico según género(n=52)

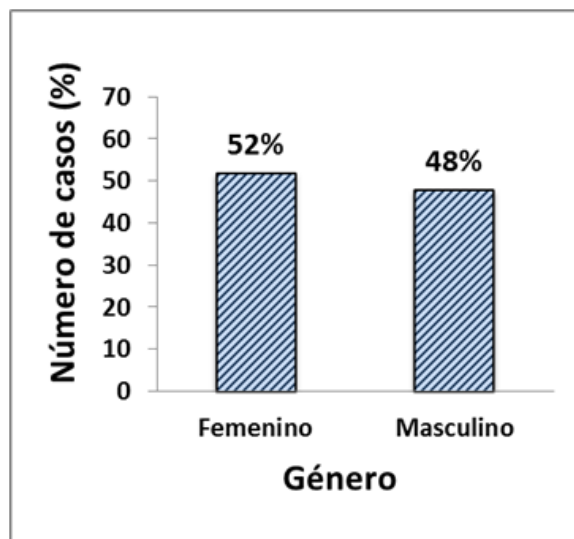
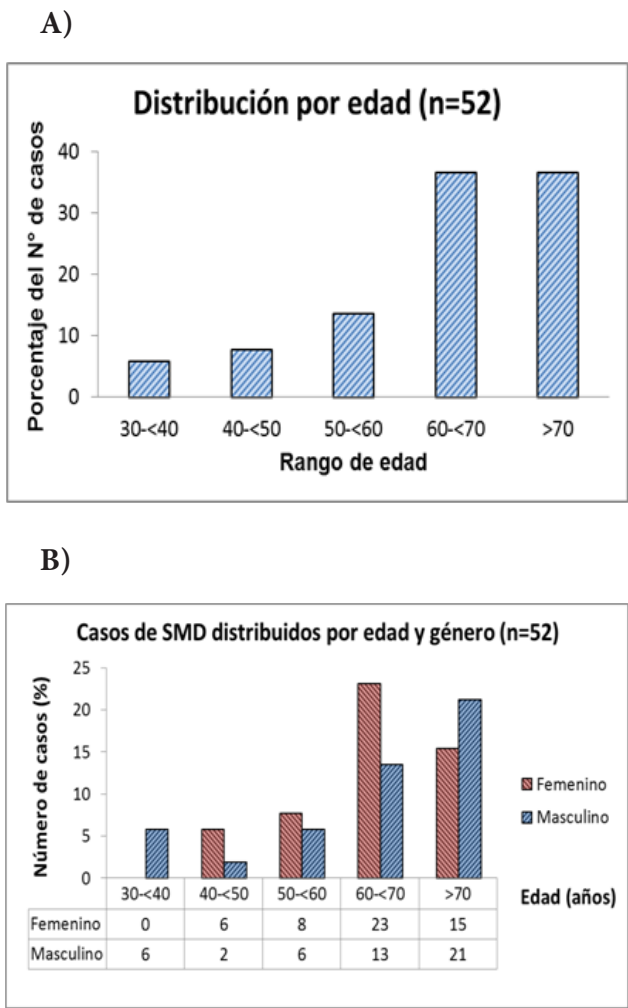
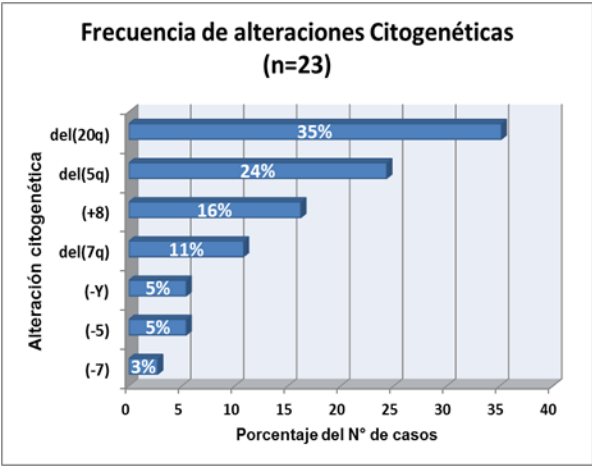


Figura 3. Síndrome Mielodisplásico distribuidos por edad y género



Se identificaron entre 1 a 3 alteraciones citogenéticas en el 44% de las muestras analizadas por FISH (Figura 1).

Figura 4. Frecuencia de alteraciones Citogénéticas



Las alteraciones citogenéticas identificadas fueron: del(20q) en un 35%, del(5q) 24%, trisomía-8 16%, del(7q) 11%, pérdida del cromosoma-Y 5%, pérdida del cromosoma-5 5% y pérdida del cromosoma 7 en un 3% (Figura 4).

Los datos del hemograma reportan que el recuento leucocitario promedio fue de 4.400/mm³ con rango entre 1.100 y 17.400/mm³, la media para el recuento de los neutrófilos fue 2.743/mm³ con un rango de presentación de 200-13.500/mm³ y la concentración de hemoglobina media fue de 9,6 g/dl con un rango de 3,5-14,5 g/dl. Finalmente, las plaquetas presentaron una media de 188.000/ul con un rango de 27.000 a 561.000/ul.(Tabla 1).

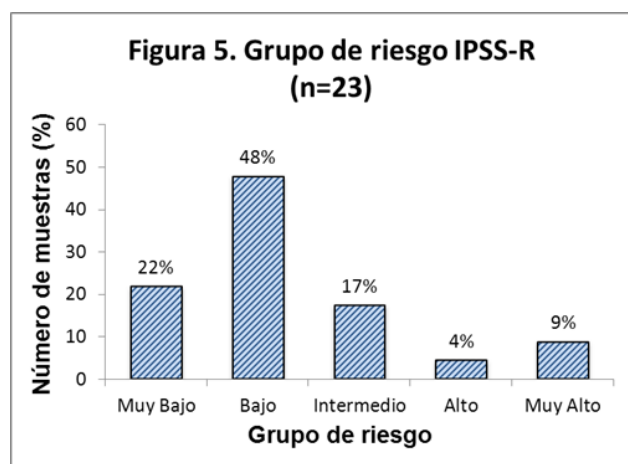
Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas de SMD		
Característica	Pacientes	
	No	%
Número de pacientes		
52		
Edad (años)		
Media	65	
Rango	30-92	
30-60	16	30
61-70	18	35
≥71	18	35
Recuento leucocitario (/mm ³)		
Media	4400	
Rango	1100-17400	
Neutrófilos (/mm ³)		
Media	2743	
Rango	200-13500	
Hemoglobina (g/dl)		
Media	9,6	
Rango	3,5-14,5	
Plaquetas (/mm ³)		
Media	188261	
Rango	27000-561000	
Blastos en MO (%)		
Media	3	
Rango	1 a 13	
Perls (n=49)		
Grado I	25	51
Grado II	17	35
Grado III	7	14
Sideroblastos anillados		
	4	8

El promedio del porcentaje de blastos reportados por citometría de flujo fue de 3% con un rango de presentación de 1-13%. Todas las muestras analizadas presentaron un patrón de maduración anormal en la línea granulocítica cuando fueron marcadas con CD13/CD11b/CD16/CD45 (Tabla 1).

Mediante la tinción de Perls se determinó que el 51% de las muestras presentaron depósitos

de hierro disminuidos (grado I), el 35% normal (grado II) y el 14% aumentado (Grado III), también se identificó sideroblastos anillados en un 8% de los casos (Tabla 1).

El cálculo de pronóstico y riesgo según el sistema IPSS-R evidenció que un 22% correspondieron a riesgo muy bajo, 48% a riesgo bajo, 17% a riesgo intermedio, 4% a riesgo alto y 9% a riesgo muy alto (Figura 5).



DISCUSIÓN

La hibridación fluorescente in situ tiene la ventaja de poder identificar alteraciones citogenéticas específicas, con una mayor sensibilidad que la citogenética clásica, en muestras que no presenten una elevada tasa mitótica y además, puede realizarse en células en interfase.

En el presente estudio, la edad media de los pacientes es de 65 años con un rango de presentación de 30 a 92 años, y una relación directamente proporcional con el aumento de la edad; similares datos son reportados en Japón, Alemania y Estados Unidos¹³⁻³.

Para identificar alteraciones citogenéticas más frecuentes en SMD, se utilizó 3 sondas lucas específico, que hibridan las siguientes regiones en diferentes cromosomas: 5q31, 7q31, 20q12; y tres sondas centroméricas para identificar trisomía 8, pérdida del cromosoma (Y) y pérdida del cromosoma 7. Con este grupo de sondas se identificaron de 1 a 3 alteraciones citogenéticas en un 44% de las muestras analizadas. Este dato concuerda con lo reportado en la literatura científica que corresponde con un 29%-70%

dependiendo del país en estudio¹¹⁻¹³. Nuestros datos reflejan un ligero predominio del sexo femenino 52%, dato que difiere de los reportados por Rollinson y Matsuda en Estados Unidos 46%, Japón 47% y Alemania 49%.

Las alteraciones citogenéticas asociadas a SMD son varias, según Schanz (2012) existen cambios citogenéticos de buen y mal pronóstico. Los tipos de alteraciones citogenéticas son características de cada país; en los pacientes estudiados encontramos que la delección 20q12 es la más frecuente, seguida de la delección 5q31, trisomía 8 y delección 7q31, diferentes a los resultados reportados en Estados Unidos (+8 y 20q-), Alemania (7q-, +8, 20q, -5/5q) y Brasil (11q-, +8, 5q-, 7q-)¹⁸⁻¹⁹.

Los valores hematimétricos evidencian datos que concuerdan con los reportados por otros autores, ya sea en las líneas eritroide, granulocítica y megacariocítica (Tabla 1)¹⁹. Así también, los criterios de pronóstico y riesgo realizados según el sistema IPSS-R son similares a los reportados por ShiqiangQu en China¹⁴⁻²⁰⁻²¹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Tefferi A, Vardiman JW: Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(19):1872-1885
- 2.- Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:516-523.
3. Rollinson D, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45-52.
- 4.-Aul, C.; Giagounidis, U.; Germing, U. Epidemiological features of myelodysplastic syndrome: real or factitious? *Int. J. Hematol.* 2001, 73(4),405-410.
- 5.-Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011; 364: 2496-2506.
- 6.- Will B, Zhou L, Vogler TO et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood* 2012; 120: 2076-2086.
- 7.- Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009; 113: 1315-1325.
- 8.-West, R. R.; Stafford, D. A.; Farrow, A.; Jacobs, A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk. Res.* 1995, 19(2), 127-139.
- 9.- Pedersen-Bjergaard, J.; Philip, P.; Larsen, S. O.; Andersson, M.; Daugaard, G.; Erbsoll, J.; Hansen, S. W;

Hou-Jensen, K.; Nielsen, D.; Sigsgaard, T. C. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 1993, 7(12), 1975-1986.

10.-Valent P, Horry HP, Bennet JM et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727-736.

11.-Rund, D.; Ben Yehuda, D. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: evolving concepts of pathogenesis and treatment. *Hematology* 2004, 9(3), 179-187.

12.- Olney, H. J.; Le Beau, M. M. The cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001, 14(3), 479-495.

13.-Matsuda A, Germing U, Jinnai I et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anaemia in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; 106: 2633-2640.

14.-Qu S, Xu Z, Zhang Y et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 940-946.

15.-Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.

16.-Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820-829.

17.-Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:838-874.

18.- Borgonovo T, Ribeiro E, Cornélio D, et al. Cytogenetic study of Brazilian patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Genetics and Molecular Biology.* 2005. 28; 4: 654-660.

19.- Matsuda A, Germing U, Jinnai I. et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2005. 106;8:2633-2640.

20.- Fenaux P, Haase D, Sanz G. F., Santini V. Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2014. 25 (3):57-69.

21.- Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. (eds). *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press, 2008, pp. 75-104.

Capítulo IV

BAJA INCIDENCIA DE LLA-T CONSTITUYE UNA CARACTERÍSTICA DE LA POBLACIÓN BOLIVIANA

T-ALL is decreased in Bolivia

Mamani Josue, Quispe Teddy, Torres Gina, Peñaloza Rosario, Amaru Ariel, Cuevas Heriberto, Amaru Ricardo.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Programa “La UMSA Contra el Cáncer”, Facultad de Medicina; Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

RESUMEN

Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas, el subtipo T (LLA-T) tiene una frecuencia aproximada de 15-25% tanto en niños como en adultos; sin embargo, muchos estudios reportan que esta incidencia difiere en los distintos países y grupos étnicos. El presente estudio, analiza la frecuencia de LLA-T en niños y adultos diagnosticados en Bolivia.

Pacientes y métodos

Se estudiaron pacientes nacidos y residentes en los distintos departamentos de Bolivia. Los diagnósticos fueron realizados mediante estudio morfológico de sangre periférica y médula ósea, y estudio inmunofenotípico por citometría de flujo.

Resultados

Se estudiaron 872 casos de LLA, 618 niños y 254 adultos, provenientes de los distintos centros de salud de Bolivia. La LLA-B representó el 94,5 %, y la LLA-T el 5,5%. En los casos pediátricos, la LLA-B reflejó el 94%, mientras que las LLA-T solo el 6%. En los adultos, la LLA-B representó el 95,7% y la LLA-T el 4,3 %. Asimismo, se evidenció diferencias entre las diferentes regiones de Bolivia: la LLA-T en los llanos fue de 7,1%, en los valles 6,4% y en el altiplano 2,3%.

Conclusiones

En Bolivia la LLA-T representa el 5,5% del total de casos de LLA; similar a los japoneses (4,3 a 9.6%), pero inferior en comparación a los datos reportados en otros grupos poblacionales.

Palabras claves

Leucemia linfoblástica aguda T, Bolivia, Epidemiología

ABSTRACT

T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) accounts for approximately 15% and 25% in childhood and adult cases respectively; but several studies reported that the incidence of T-ALL differs by countries and ethnic groups. The present study analyzed the frequency of T-ALL diagnosis of children and adults in Bolivia.

Patients and method

It was studied born and living patients from different departments of Bolivia. Diagnoses were made by morphological study of peripheral blood and bone marrow; and immunophenotypic study was performed by flow cytometry.

Results

It was studied 872 cases, 618 pediatric (70.9%) and 254 adults (29.1%) from different health centers of Bolivia. The general distribution of B-ALL was 94.5% and T-ALL 5.5% of all cases. In pediatric cases, B-lineage leukemias were 94% (581 cases), while T-ALL accounted for 6% (37 cases). In adult cases, it was observed that 95.7% (243 cases) were B-lineage, and T-ALL type represented only 4.3% (11 cases). Likewise, differences among Bolivian regions were reflected: lowland region 7.1%, valley (6.4%) and plateau (2.3%).

Conclusions

In Bolivia, T-ALL represents 5.5% of ALL cases which is similar to the Japanese (4.3 to 9.6%) but lower compared to those reported in other populations.

Keywords

Epidemiology, T cell- Acute Lymphoblastic Leukemia, Bolivia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T) es una enfermedad oncohematológica caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos T, su presentación clínica puede incluir hiperleucocitosis, presencia de masa mediastinal derivada del timo, infiltrado del sistema nervioso central y compromiso extramedular de ganglios linfáticos¹⁻². Se presenta con una frecuencia aproximada del 15 al 25% en niños y adultos³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷, además, es más común en adultos que en niños. La LLA-T está asociada a mal pronóstico, sin embargo, en años recientes la utilización del tratamiento poliquimioterápico intensivo adaptado al grupo de riesgo ha mejorado las tasas de curación hasta 70% en niños y 40% en adultos⁸.

La variación geográfica de la frecuencia de presentación y características clínicas de las leucemias linfoblásticas han sido reportadas en varios estudios alrededor del mundo⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹². La incidencia de los subtipos de LLA es heterogénea y difiere en distintos países y grupos étnicos¹³⁻¹⁴⁻¹⁵.

El presente estudio analizó la distribución de LLA-T en niños y adultos de las distintas regiones de Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El presente estudio se realizó entre enero de 2009 y septiembre de 2015. Se analizaron 618 muestras de pacientes pediátricos (menores de 18 años) y 254 muestras de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Los datos epidemiológicos fueron recopilados de las hojas de solicitud debidamente llenadas. Las muestras fueron estudiadas en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Estudios de laboratorio

Los estudios oncohematológicos se realizaron de acuerdo a protocolos establecidos. Los análisis fueron realizados en sangre venosa periférica (SVP) y aspirado de médula ósea (AMO) obtenidos en tubos Vacutainer® con EDTA.

El estudio morfológico de SVP y AMO se

realizó mediante tinción de May-Grunwald-Giemsa, y la inmunotipificación por citometría de flujo de tres colores (FACScan, Becton Dickinson) con paneles recomendados por diferentes grupos de estudio¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadígrafos descriptivos tales como números absolutos y porcentajes, esto para establecer la frecuencia de las variables sociodemográficas (edad, sexo y procedencia). Los datos fueron analizados mediante los software: SPSS 23.0 y Excel 2013.

Resultados

Se estudiaron 618 muestras de niños y 254 muestras de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, provenientes de los distintos centros de salud de los diferentes departamentos de Bolivia. Los pacientes estudiados (n=872), con un rango de distribución de 1 mes a 83 años, presentaron un promedio de edad de 17 años. Los casos pediátricos representaron el 70,9 % con un pico de presentación a la edad de 5 años; mientras que, los casos de adultos constituyeron el 29,1% con un pico de presentación entre 19 a 29 años (Tabla 1). Las LLA-T fueron más frecuentes en el sexo masculino; mientras que, en las LLA-B no se observaron diferencias significativas (Figura 1, 2).

Tabla 1. Características demográficas de la población con leucemia linfoblástica aguda en Bolivia

		Niños		Adultos		Total	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Masculino	336	54,4	117	46,1	453	52,8
	Femenino	282	45,6	137	53,9	419	47,2
	Total	618	70,9	254	29,1	872	100
Edad Grupos etarios en años	0 a 4	221	35,8	-	-	-	-
	5 a 9	156	25,2	-	-	-	-
	10 a 14	143	23,1	-	-	-	-
	15 a 18	98	15,9	-	-	-	-
	19 a 29	-	-	79	31,1	-	-
	30 a 39	-	-	44	17,3	-	-
	40 a 49	-	-	52	20,5	-	-
	50 a 59	-	-	47	18,5	-	-
	60 a 69	-	-	21	8,2	-	-
	70 a 79	-	-	9	3,6	-	-
	mayor a 80	-	-	2	0,8	-	-
Residencia	La Paz	121	19,6	70	27,6	191	21,9
	Oruro	23	3,7	18	7,1	41	4,7
	Potosí	16	2,6	12	4,7	28	3,2
	Cochabamba	126	20,4	52	20,5	178	20,4
	Chuquisaca	17	2,8	10	3,9	27	3,1
	Tarjia	6	1	7	2,8	13	1,5
	Santa Cruz	285	46,1	80	31,5	365	41,9
	Beni	20	3,2	3	1,2	23	2,6
	Pando	4	0,6	2	0,7	6	0,7

Fuente: Base de datos de la UBC. Periodo 2009-2015

Figura 1. Distribución de LLA-B y LLA-T según sexo.
Fuente: Base de datos UBC. Periodo 2009-2015

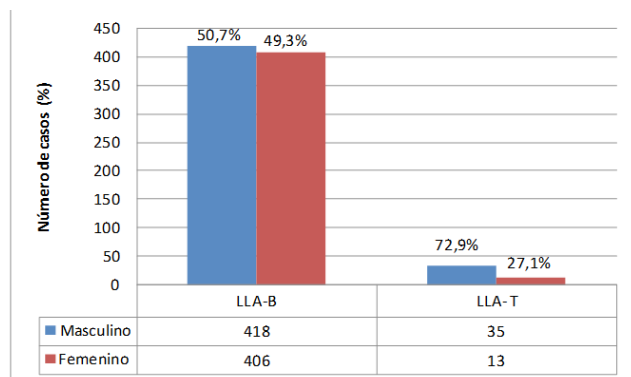
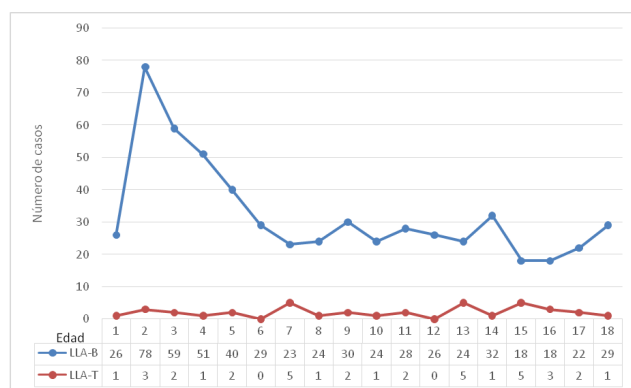


Figura 2. Distribución de LLA-B y LLA-T en los pacientes pediátricos.



Fuente: Base de datos UBC. Periodo 2009-2015

El porcentaje de distribución general de LLA-B fue de 94,5 %, mientras que la LLA-T constituyó el 5,5% del total de casos diagnosticados. En los casos pediátricos, las leucemias de linaje B

reflejaron un 94% (n= 581) siendo la LLA-B común la más frecuente; en contraste, las LLA-T representaron el 6% (n= 37), siendo el subtipo más frecuente la LLA-T cortical (Tabla 2).

Así mismo, en los casos de adultos se observó que el 95,7% (n=243) correspondieron al linaje B, siendo el subtipo LLA- B común el más frecuente; el subtipo LLA-T reflejó el 4,3 % (n=11), siendo el subtipo LLA-T cortical el más frecuente (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de subtipos de leucemia en niños y adultos

Fenotipo	Niños (n=618)		Adultos (n=254)		total (n=872)	
	n	%	n	%	n	%
LLA-B	581	94,0	243	95,7	824	94,5
LLA-T	37	6,0	11	4,3	48	5,5
Total	618	100	254	100	872	100
Subtipos						
LLA- pro B	18	2,9	22	8,7	40	4,6
LLA-B común	554	89,6	207	81,5	761	87,3
LLA- pre B	9	1,5	9	3,5	18	2,1
LLA- B madura	0	0	5	2	5	0,6
LLA-pro T	2	0,3	1	0,4	3	0,3
LLA-T cortical	28	4,5	5	2	33	3,8
LLA-pre T	7	1,1	2	0,8	9	1,0
LLA-T madura	0	0	3	1,2	3	0,3

Fuente: Base de datos de la UBC. Periodo 2009-2015

En la distribución de casos de LLA-T según región, la zona del llano presentó 7,1%, la zona del valle 6,4% y la zona del altiplano 2,3%. Se pudo observar que en la zona andina el departamento con mayor número de casos fue La Paz, Cochabamba en la zona del valle, y finalmente Santa Cruz en la zona del llano (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de LLA-B y LLA-T según procedencia

Fenotipo	Altiplano				Valle		Llano		
	LA PAZ	ORURO	POTOSI	COCHABAMBA	CHUQUISACA	TARIJA	SANTA CRUZ	BENI	PANDO
LLA- B COMUN	168	39	26	153	25	11	311	22	6
LLA-PROB	9	1	2	10	0	0	17	1	0
LLA- PRE B	6	0	0	3	0	0	9	0	0
LLA- B madura	3	0	0	2	0	0	0	0	0
total n (%)	186 (22,6)	40 (4,8)	28 (3,4)	168 (20,4)	25 (3,0)	11 (1,4)	337 (40,9)	23 (2,8)	6 (0,7)
LLA-T CORTICAL	4	1	0	4	0	0	24	0	0
LLA- PRE T	1	0	0	4	1	0	3	0	0
LLA-PRO T	0	0	0	1	1	0	1	0	0
LLA- T madura	0	0	0	1	0	2	0	0	0
total n (%)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0)	10 (20,8)	2 (4,2)	2 (4,2)	28 (53,3)	0 (0)	0 (0)

Fuente: Base de datos UBC. Periodo 2009-2015

DISCUSIÓN

En Bolivia, la incidencia de leucemia linfoblástica aguda es de 1,0 caso por 100.000 habitantes/año en adultos y de 2,7 casos por 100.000 habitantes/año en niños (datos en espera de publicación de la UBC).

El presente trabajo reporta que, el subtipo de LLA-T pediátrica constituye el 6% y la LLA-T en adultos el 4,3%, y en la población general éste representa un 5,5%.

La frecuencia de LLA-T en la población boliviana es inferior a los reportados en otros estudios: así por ejemplo, los caucásicos reportan un 14,5%, los afroamericanos 25,8%, los asiáticos 19,5%, los hispanos 24,4%, los europeos 16,0%, los americanos 28,9%, los brasileros 15,9%, los argentinos 15,0%, los egipcios 30,0%, indios 20%, y los pakistaníes 17,5%; pero es similar al reportado por los japoneses, cuya frecuencia es de 4,3 a 9,6%¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰.

Es importante destacar la variación de LLA-T dentro de las regiones de Bolivia: llanos 7,1%, valle 6,4 % y altiplano 2,3%. Probablemente esta variación refleja las diferencias socioculturales y la historia migracional de estas poblaciones; así por ejemplo los aborígenes que poblaron el altiplano boliviano tienen raíces asiáticas³¹. Por tanto, se hace necesario realizar estudios especializados en genética poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009; 114(25):5136-5145.
2. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2011; 118(7):1736-1745
3. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371 (9617): 1030-43.
4. D'Angiò M et al. Clinical features and outcome of SIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a 10-year experience of the AIEOP group. *Haematologica*. 2015; 100: 10-13.
5. Cavè H, Suciù S, Preudhomme C, Poppe B, Robert A, Uyttebroeck A, et al. Clinical significance of HOX11L2 expression linked to (5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and SIL-TAL fusion in childhood T-Cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood*. 2004;103(2):442-50.
6. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):255-64.
7. Sabina Chiaretti, Robin Foà. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2009; 94: 160-162.
8. Goldberg JM et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3616-22.
9. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (5):534-43.
10. Fleming A.F. Epidemiology of the leukaemias in Africa. *Leukemia Res*. 1979; 3, 51
11. Williams C. K. O., Folami A. O., Laditan A. A. O., Ukaejiofo E. O. Childhood acute leukaemia in a tropical population. *Br. J. Cancer*. 1982; 46, 89.
12. Greaves M. F., Pegram S. M. & Chan L. C. Collaborative group study of the epidemiology of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: background and first report. *Leukemia Res*. 1985; 9, 715.
13. Greaves M. F., Colman S. M., Beard M. E. J., Bradstock K., Cabrera M. E., Chen P. M., Jacobs P., Lam-PO-Tang P.R. L., MacDougall L. G., Williams C. K. O. & Alexander F. E. Geographical distribution of acute lymphoblastic subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia*. 1993; 3, 27.
14. Fadon Z et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 15:1002
15. Ruano D et al. Molecular and clinical prognostic factor in BFM treated childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica*. 2000; 85:877-878.
16. Buckley JD et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia: Analysis by immunophenotype. The children cancer group. *Leukemia* 1994; 8:1793.
17. Horibe K et al. Prognostic Factors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. *International Journal of Hematology*. 2000; 72:61-8.
18. Kalina T, Flores-Montero J, van Dongen JJ, Orfao A. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia* 2012; 26: 1986-2010.
19. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Cytometry* 1993; 14 (8): 862-875.
20. Braylan RC. Flow cytometry is becoming an indispensable tool in leukemia diagnosis and classification. *Cancer Invest* 1997; 15 (4): 382-383.
21. Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. *Cancer Invest* 1997; 15 (4): 384-399.
22. Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica* 2004; 89 (5): 594-598.
23. Basan R. L' ABC delle leucemia acute. *Ematologia pratica*, 2007.
24. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric

immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111(8): 3941-3967.

25. Rego EM et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leuk Res.* 1996;20:349-55

26. Callera F. Bilineal acute leukemia: a rare expression of common ALL markers and pre-T markers. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* On-line version ISSN 1806-0870 Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005;27:1

27. Sen L et al. Acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986;8:280-7.

28. Nina S et al. Survival Variability by Race and Ethnicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia *JAMA.* 2003;15:2008-14

29. Rokaya H et al. Bcl-2 Expression and chromosomal abnormalities in Childhood ALL. *Academic Journal of Cancer Research.* 2010;3:34-43

30. Pui CH et al. Results of therapy of acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *Jama.* 2003; 290: 2001-2007

31. Reich D et al. Reconstructing native American population history. *Nature.* 2012;488: 370-374.

Capítulo V

FRECUENCIA DE TRANSCRITOS BCR/ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN BOLIVIA

Frequency of BCR-ABL transcripts in Bolivian Patients with Chronic Myeloid Leukemia

Ariel Amaru Calzada, Jose Masias, Eduardo Ustarez, Germán Choque, Rosario Peñaloza, Silvia Mansilla, Ricardo Amaru

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Programa “La UMSA Contra el Cáncer”, Facultad de Medicina; Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

RESUMEN

Existen dos formas principales del gen de fusión BCR/ABL, involucrando al exón 2 del gen ABL y a diferentes exones del gen BCR, los transcritos b2a2 o b3a2 que codifican la proteína p210 y el transcrito e1a2, el cual codifica para la proteína p190. En Bolivia, no existe información sobre la frecuencia de estas isoformas del gen quimérico BCR/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

El presente estudio fue diseñado para determinar la frecuencia de co-expresión de los transcritos p210 en 272 pacientes con LMC. Se realizó pruebas de reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) en muestras de médula ósea y sangre periférica de pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de LMC, positivos para algún tipo de reordenamiento BCR/ABL.

Se encontró la expresión del transcrito b2a2 en 96 pacientes (35,3%) y b3a2 en 154 (56,6%) casos; mientras que, en 22 (8,1%) pacientes ambos transcritos fueron detectados.

Se realizó un análisis de supervivencia, donde se observó que a los 5 años la tasa de supervivencia fue del 64%; y la supervivencia libre de progresión del 42%. También se observó que el tipo de transcrito no influye en la sobrevida total ni en la sobrevida libre de enfermedad.

Análisis estadísticos de nuestro estudio, demostraron que no existen diferencias significativas de la expresión de los diferentes transcritos BCR/ABL de la población boliviana en relación a otros estudios reportados en otras poblaciones.

Palabras clave:

BCR/ABL, LMC, p210, Bolivia, Tasa de supervivencia.

ABSTRACT

There are two main forms of BCR/ABL fusion gene, involving exon 2 of ABL gene and different exons of the BCR gene, the transcripts b2a2 or b3a2 code for a p210 protein, and the transcript e1a2 code a p190 protein. In Bolivia, there is no information about the frequency of these isoforms of chimeric gene BCR/ABL in chronic myeloid leukemia (CML).

The present study was designed to determine the frequency of co-expression of p210 transcripts in 272 patients with CML. It was conducted reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) tests in samples of bone marrow and peripheral blood of adult and pediatric patients with CML diagnosis, positive for some kind of BCR / ABL rearrangement.

The transcript b2a2 was found in 96 (35,3%) patients; and b3a2 transcript in 154 (56.6%) cases; whereas, in 22 (8.1%) patients both transcripts were detected.

Survival analysis was performed, it was observed that to 5 years the overall survival (OS) was 64%, and the progression free survival (PFS) was 42%. It was also observed that the type of transcript does not affect OS and PFS.

Statistical analysis of our study, displayed no significant differences in the expression of different transcripts BCR/ABL of the Bolivian population, in relation to studies reported in other populations.

Keywords:

BCR-ABL, LMC, p210, Bolivia, Survival rate.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por la presencia de una translocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y 22 - t(9;22)(q34;q11) - el sello distintivo de la LMC¹; y el resultado molecular de esta aberración es la formación de un gen híbrido BCR/ABL en el cromosoma Philadelphia, que es transcrito a un RNA mensajero (RNAm) quimérico. Dependiendo de la localización de la ruptura del gen BCR y ABL, varios tipos de RNAm son formados y los más frecuentes son: b2a2 o b3a2; sin embargo en un 5-15% de los casos, la fusión de ambos transcritos (b2a2/b2a3) está presente, esto a causa del splicing alternativo²⁻³.

En Bolivia, la LMC tiene una incidencia del 0,2/100.000 habitantes (datos epidemiológicos de la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina-UMSA), y según datos del GLOBOCAN (2012); la leucemia, donde la LMC está incluida, es la primera neoplasia hematológica predominante entre los hombres y la segunda neoplasia hematológica más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres, con una incidencia del 4,2/100.000 hab./año y 2,5/100.000 hab./año respectivamente⁴.

En la mayoría de los casos de LMC, así como del 30% de las leucemias linfoblásticas agudas del adulto con el cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) y el 20% de las LLA Ph+ de los niños, el punto de ruptura el gen BCR se encuentra dentro de la región mayor bcr (M-bcr)⁵⁻⁷. Es en esta región, en la que ocurre la ruptura entre los exones 13 y 14 (b2) o entre los exones 14 y 15 (b3), que se fusiona con el gen ABL1 a nivel de su exón 2 (a2); esto resulta en un transcrito híbrido BCR/ABL, que contiene ya sea el exón BCR (b2 o b3) y el exón 2 del gen ABL (a2), y este RNAm codifica una proteína BCR/ABL de 210 kDa (p210^{BCR/ABL})⁸⁻⁹.

De acuerdo a la bibliografía internacional, en la mayoría de las LMC la presentación del transcrito b2a2 es del 35% y 56% del b3a2; mientras que, ambos transcritos (b2a2/b3a2) tienen una frecuencia del 8%, estos últimos datos fueron obtenidos de estudios realizados en países europeos¹⁰.

En dos tercios de los casos de LLA, así como en casos raros de LMC y de la LMA (leucemia mieloide aguda), el punto de ruptura en el gen BCR se da a nivel de la región minor bcr (m-bcr), implicando al exón e1 del BCR, dando lugar al transcrito híbrido e1a2 que se traduce a una pequeña proteína de fusión BCR/ABL de 190 kDa (p190^{BCR/ABL}). Por otro lado, en algunos casos de LMC se observa el transcrito de fusión c3a2, resultado del punto de ruptura a nivel de la región micro bcr (μ-bcr), entre los exones 19 y 20 del gen BCR que codifica una proteína quimérica de 230 kDa (p230^{BCR/ABL})³⁻¹¹⁻¹².

En diferentes estudios en el mundo, la prevalencia de los diferentes transcritos en pacientes con LMC ha sido evaluada, a excepción de Bolivia. Además, algunos reportes realizados en precedencia demostraron que la frecuencia de los transcritos de RNAm BCR/ABL en pacientes con LMC no difiere en los diferentes grupos étnicos⁸⁻¹³. Al momento no existen datos publicados en relación a la frecuencia de la co-expresión en los transcritos de fusión BCR-ABL en pacientes bolivianos con LMC, utilizando la RT-PCR cualitativa. De la misma manera, no existen datos acerca de la influencia de los tipos de transcrito del gen BCR/ABL en la sobrevida total (OS) y la sobrevida libre de enfermedad (PFS).

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de determinar la frecuencia de expresión de los reordenamientos BCR/ABL en nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y muestras

Desde Julio del 1999 hasta Agosto del 2015, un total de 272 pacientes fueron diagnosticados con LMC, todos provenientes de distintas regiones de Bolivia. Estos casos fueron estudiados retrospectivamente para dos isoformas del transcrito de fusión BCR/ABL, i.e., b2a2 y b3a2. Se tomaron en cuenta los parámetros de edad y género. Se obtuvo de 3-5 ml de sangre de médula ósea, de 166 hombres y 106 mujeres con una edad media de 42,7 años (rango de edad 2-92 años). Para los estudio de sobrevida el análisis fue realizado en 145 pacientes (53,3%), debido a que solamente en este grupo se realizó un adecuado seguimiento.

La detección de los transcritos BCR-ABL se realizó empleando el método molecular RT-PCR. Se trabajó con muestras de aspirado de medula ósea o sangre periférica recolectadas en tubos con EDTA, luego se utilizó tampón de lisis (NH₄Cl, HCO₃, EDTA Na₂ 2H₂O), el pellet de glóbulos blancos fue lisado posteriormente con 300 uL de solución de guanidinio (tiocanato de guanidina, lauril sarcosil, citrato de sodio y B-mercaptoetanol) y conservadas a -20°C hasta el momento de la extracción del RNA. Se realizó una extracción fenol-clorofórmica, el RNA extraído fue resuspendido con agua DEPC (dietilpirocarbonato, H₂O) y conservado a -20°C hasta el momento del análisis. Una alícuota de 12 uL de RNA fue sometida a retrotranscripción para la obtención del cDNA, utilizando el kit Super Script Reverse Transcriptasa (Invitrogen). Se emplearon 10 uL de cDNA para realizar la amplificación de los transcritos BCR/ABL por PCR utilizando la mezcla de reactivos: Platinum Taq DNA Polymerase 1U (Invitrogen), Buffer 10X (200 mM Tris-HCl pH 8,0, 0,1 mM EDTA, 1mM DTT, estabilizantes, 50% v/v glicerol), MgCl₂ 1,5 mM, dNTPs 10 mM, agua libre de nucleares con los primers:

BCR-e1-A
(GACTGCAGCTCCAATGAGAAC)
BCR-b1-A
(GAAGTGTTTCAGAAGCTTCTCC)
ABL-a3-B
(GTTTGGGCTTCACACCATTTCC)

El programa de amplificación fue: 1er paso, de 10 min a 95°C; 35 ciclos de 30 seg a 94°C, 30 seg a 66°C, 30 seg a 72 °C; y un paso final, de 5 min a 72°C. Los productos amplificados fueron revelados por electroforesis en gel de agarosa al 2% utilizando bromuro de etidio como colorante de revelado.

Los productos de amplificación de los transcritos BCR/ABL corresponden a fragmentos de 417pb para p210 b3a2; 342 pb para p210 b2-a2; y 243 pb para p210 b3-a3.

Análisis estadístico

El test Chi-cuadrado (χ^2) fue realizado para verificar la diferencia estadística entre la

frecuencia obtenida en la población boliviana y otras frecuencias poblacionales reportadas, para ello se utilizó Stata/SE versión 12 y SPSS versión 13. El intervalo de confianza (CI) se fijó al 95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de todos los pacientes fue de 42,2 años (2-92 años), en los adultos la edad media fue de 44 años (19-92) y en los niños de 12 años (2-18). De los 272 pacientes, 166 fueron hombres y 106 mujeres (ratio 1,5:1). La incidencia de las isoformas BCR/ABL fue diferente entre adultos y niños (Tabla 3).

De los 272 casos de LMC, todos expresaron uno de los reordenamientos de p210^{BCR/ABL} (b3a2 o b2a2) (tabla1). De estos casos para p210^{BCR/ABL}, 35,3% (96/272) correspondieron al tipo b2a2, 56,6% (154/272) al b3a2 (ratio b2a2:b3a2 de 1:1,6), y 8,1% (22/272) co-expresaron ambos transcritos (b2a2/b3a2). Estos datos son similares a aquellos descritos en los mexicanos mestizos, caucásicos y de los de India, pero claramente diferentes de aquellos descritos en los mestizos ecuatorianos, mexicanos y los de Sudán. En la Tabla 1, se muestra los resultados de la evaluación de los subtipos del BCR en nuestros pacientes y en la Tabla 2, aquellos obtenidos de otros estudios realizados en diferentes poblaciones en el mundo.

En el análisis de supervivencia, se observó que la tasa de supervivencia fue del 64% a los 5 años, mientras que a los 10 años descendió al 36%. Por otro lado, la supervivencia libre de progresión fue del 42% a los 5 años, mientras que a los 10 años esta descendió al 19%.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, la frecuencia de los reordenamientos de BCR/ABL en Bolivia demostró tener un perfil no tan diferente en contraste con la mayoría de las frecuencias reportadas en algunos estudios similares.

La frecuencia de la expresión del transcrito b2a2 es del 35,3% en nuestra población, este dato no es estadísticamente diferente con respecto a la población caucásica¹⁰ (40%; $p = 0,5$), mestizo mexicana¹³ (43,2%; $p = 0,06$), coreana¹⁴ (32,3%; $p = 0,45$) e india¹⁵ (29,5%; $p = 0,29$); sin

embargo, es estadísticamente diferente a la población del Ecuador² (94,6%; p=0,001), México⁸ (40%; p =0,002), y Sudán¹⁶ (19.3%; p =0,003).

La isoforma b3a2 tiene una frecuencia del 56,6%, situación similar observada con la población mestizo mexicana (54,2%; p=0,68), caucásica (55%; p =0,82) e india (61,6%; p=0,38); mientras que, estos datos están en contraste con los de Ecuador (5.4%; p =0,001), México (35%; p =0,001), Korea (67,7%; p =0,001) y Sudán (5.5%; p =0,001).

Por otro lado, para el transcrito de co-expresion b2a2/b3a2, en nuestros pacientes se observó un 8,1%, el cual es similar con el de México (7%; p =0,73), India (5%; p =0,42) y Sudán (7.3%; p =0,77); mientras que, es estadísticamente diferente al de los mestizos mexicanos (2,5%; p=0,006) y koreanos (2%; p =0,001).

A pesar de que hasta la fecha, en nuestro país no se han realizado grandes estudios poblacionales de esta enfermedad, la incidencia de la LMC a nivel mundial no es diferente a aquella reportada en otras poblaciones. Las frecuencias de los reordenamientos BCR/ABL, descritas en este estudio, demuestran un perfil similar a frecuencias reportadas en estudios realizados en América y otras regiones geográficas del mundo.

Sin embargo, nuestros datos son diferentes a los reportados por Paz y Miño et al. quienes realizaron un estudio en pacientes mestizos ecuatorianos con LMC, una población étnica similar a la de Bolivia. Al momento, no se puede dar una explicación de esta diferencia más allá del bajo número de pacientes incluidos en el estudio de Paz y Miño et al. o las diferencias metodológicas.

Dichos autores, mencionan que las diferencias entre las frecuencias que reportaron, se deberían a la altitud en la que se encuentra Quito (2763 m.s.n.m), y que la hipoxia podría afectar el comportamiento cromosómico. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de las isoformas cuando comparamos los datos de La Paz (3640 m.s.n.m) con los de Cochabamba (2560 m.s.n.m) y Santa Cruz (380 m.s.n.m) (Figura 1).

En los análisis de OS y PFS (Figura 2), se demostró estadísticamente, que tener una de las diferentes isoformas del gen BCR/ABL no

influye en el pronóstico ni en la evolución de la enfermedad.

En resumen, por primera vez este estudio reporta que los reordenamientos del gen de fusión BCR/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica de Bolivia no son diferentes a aquellas publicadas en otras poblaciones del mundo. Por lo tanto, este hallazgo está de acuerdo con la prevalencia encontrada en otros países y grupos étnicos.

Tabla 1 Incidencia de los reordenamientos BCR/ABL por edades y género			
Reordenamiento	n (%)	Edad media (años)	Genero (M/F)
b2a2 (p210)	96 (35,3%)	40,7 (11-9)	67/29
b3a2 (p210)	154 (56,6%)	45,6 (2-92)	86/68
b2a2/b3a2 (p210)	22 (8,1%)	42,9 (3-83)	13/9
Total	272	42.2 (2-92)	166/106

Tabla 2 Frecuencias de los transcritos BCR/ABL en la población Boliviana comparada con otros estudios publicados								
Tipo de transcrito de fusión BCR-ABL	Bolivia % (n=277)	Ecuador (Mestizos) ⁽²⁾ N° casos (n=40)	Mexico (Mestizos) ⁽¹³⁾ N° casos (n=238)	Mexico ⁽⁸⁾ N° casos (n=250)*	Caucásicos N° casos ⁽¹⁰⁾ (n=37)	Korea ⁽¹⁴⁾ N° casos (n=548)	India Oriental ⁽¹⁵⁾ N° casos (n=122)	Sudán ⁽¹⁶⁾ N° casos (n=112)
b2a2	35,3%	94,6	43,2	48	40	32,3	29,5	19,3
P-value		0,001	0,06	0,002	0,5	0,45	0,29	0,003
b3a2	56,6%	5,4	54,2	35	55	67,7	61,6	5,5
P-value		0,001	0,68	0,001	0,82	0,001	0,38	0,001
b2a2/b3a2	8,1%	-	2,5	7	-	2	5,4	7,3
P-value			0,006	0,73		0,001	0,42	0,775

Tabla 3 Incidencia de los reordenamientos BCR/ABL por edades y género en adultos y niños						
Reordenamiento	Adultos n (%)	Edad media adultos (años)	Genero adultos (M/F)	Niños n (%)	Edad media niños (años)	Genero niños (M/F)
b2a2 (p210)	88 (34,3%)	43 (19-91)	60/28	8 (44,4%)	15,2 (11-18)	7/1
b3a2 (p210)	146 (57%)	44,6 (19-83)	81/65	8 (44,4%)	10,8 (3-18)	5/3
b2a2/b3a2 (p210)	20 (7,8%)	49,2 (34-92)	12/8	2 (11,2%)	9,5 (2-17)	1/1
Total	254	44,2 (19-92)	153/101	18	12,6 (2-18)	13/5

Fig. 1 Frecuencia de presentación de las Isoformas b2a2 y b3a2 según ciudad y edad de diagnóstico

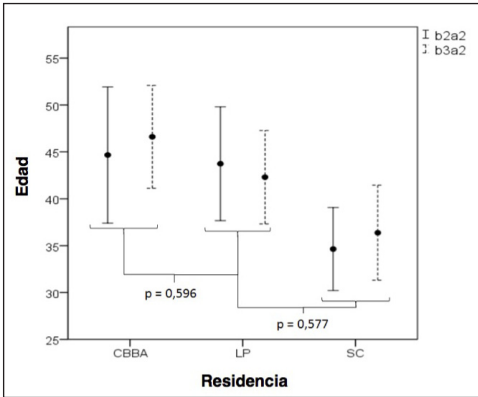
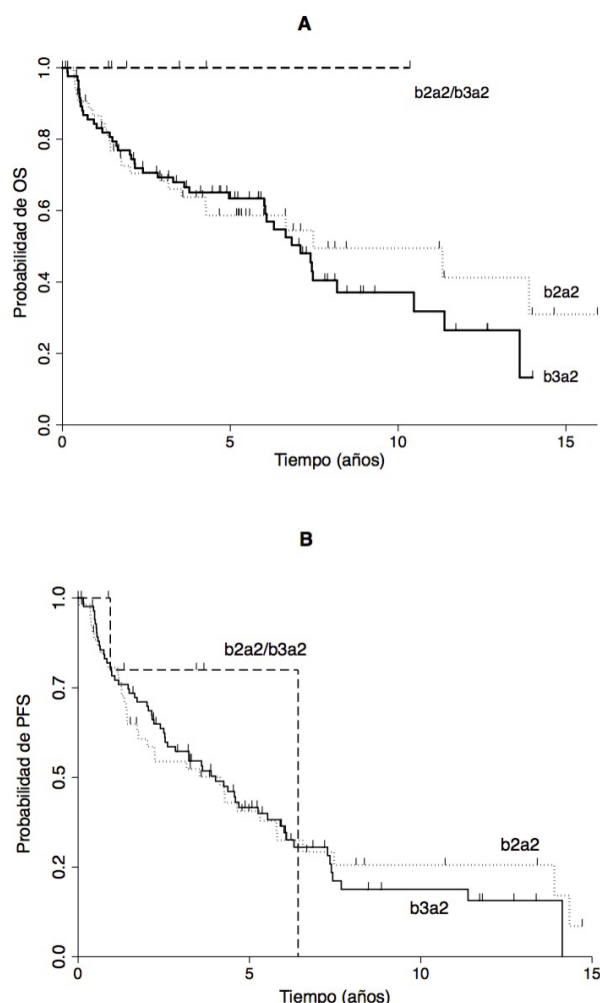


Fig. 2A) Probabilidad de supervivencia (OS)
2B) Supervivencia libre de enfermedad (PFS) según tipo
de transcrito BCR/ABL



Limitaciones del estudio:

No se incluyeron otras fusiones raras de los transcritos como el menor y micro BCR-ABL; por lo tanto, futuros estudios deberían incluir un número mayor de pacientes incluyendo la detección de otros transcritos raros del gen BCR-ABL. Otra limitación fue la falta de seguimiento de los pacientes, por lo que urge adoptar un sistema que permita realizar una vigilancia clínica de los mismos.

Agradecimientos.

Se agradece por la revisión y estilo a Daniela Patón y Lizeth Callisaya.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia

(CML) with P190BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood*. 2009;114(11):2232-5.

2. Paz-y-Miño C, Burgos R, Morillo SA, Santos JC, Fiallo BF, Leone PE. BCR-ABL rearrangement frequencies in chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in Ecuador, South America. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2002;132(1):65-7.

3. Iqbal Z, Manzoor F, Iqbal M, Ali S, Sheikh N, Khan M, et al. Frequency of Bcr-Abl Fusion Oncogene Splice Variants Associated with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Journal of Cancer Therapy*. 2011;02(02):176-80.

4. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [cited 2015 23 Nov]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

5. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Keefe M, Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103(12):4396-407.

6. MD PAB, MD PMS, De Lorenzo PhD P, PhD AC, MD GL, MD VG, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncology*. 2012;13(9):936-45.

7. Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(3):295-9.

8. Arana-Trejo RM, Ruíz Sánchez E, Ignacio-Ibarra G, Báez de la Fuente E, Garcés O, Gómez Morales E, et al. BCR/ABL p210, p190 and p230 fusion genes in 250 Mexican patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Clinical and laboratory haematology*. 2002;24(3):145-50.

9. Cimino G, Pane F, Elia L, Finolezzi E, Fazi P, Annino L, et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial. *Haematologica*. 2006;91(3):377-80.

10. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood*. 1996;88(7):2375-84.

11. Hermans A, Heisterkamp N, von Linden M, van Baal S, Meijer D, van der Plas D, et al. Unique fusion of bcr and c-abl genes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cell*. 1987;51(1):33-40.

12. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.

13. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ. Frequencies of the breakpoint cluster region types of the BCR/ABL fusion gene in Mexican Mestizo patients with chronic myelogenous leukemia. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 2004;56(5):605-8.

14. Goh HG, Hwang JY, Kim SH, Lee YH, Kim YL, Kim DW. Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript

types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2006;148(5):249-56.

15. Mondal BC, Bandyopadhyay A, Majumdar S, Mukhopadhyay A, Chandra S, Chaudhuri U, et al. Molecular profiling of chronic myeloid leukemia in eastern

India. *Am J Hematol*. 2006;81(11):845-9.

16. Osman E-AI, Hamad K, Elmula IMF, Ibrahim ME. Frequencies of BCR-ABL1 fusion transcripts among Sudanese chronic myeloid leukaemia patients. *Genetics and molecular biology*. 2010;33(2):229-31.

