

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Gipuzkoako haurren Leuzemia Linfoblastiko Akutuari buruzko azterketa demografikoa

Egilea /Autor:
Uxue Estomba Aguinagalde
Zuzendaria / Director/a:
Nagore Garcia de Andoin Barandiaran

© 2017, Uxue Estomba

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
2. METODOLOGIA ETA HELBURUAK	8
3. EMAITZAK	9
3.1 Tumore motak	9
3.2 Sexua	10
3.3 Adina	10
3.4 Kokapena	10
3.5 LLA motak	11
3.6 Tratamendua	12
3.7 Progenitore hematopietikoen trasplantea	15
3.8 Biziraupena	15
3.9 Birgaixotzeak	18
4. EZTABAIDA	21
5. ONDORIOAK	25
6. BIBLIOGRAFIA	26

1. SARRERA

Leuzemiak haurtzaroko neoplasia ohikoenak dira, pediatriako minbizien herena suposatzen dutelarik. 18 urtetik beherako haurren artean, leuzemien %90-95a leuzemia akutuak dira, Leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) izanik ohikoena (%75-80)¹.

LLA gaixotasun desberdinek osatutako talde heterogeneo bat da, hezur-muineko B edo T linfozito prekurtsoreen proliferazio gaiztoaren ondorioz sortua². Kasu gehienak bi eta bost urteen artean diagnostikatzen dira, mutiletan batez ere, sexu desberdintasun handiena adin puberalean ematen delarik. Desberdintasun geografikoak nabarmenak dira, garapen bidea dauden herrialdeetan T motako LLAk nagusitzen dira eta garatutako herrialdeetan B motakoak dira nagusi. Neoplasia guztiek bezala etiologia multifaktoriala du; alde batetik, faktore genetikoek geroz eta garrantzi handiagoa dute eta, bestetik, ingurugiro faktoreak ditugu, hauen artean irradiazio ionikoak izanik garrantzitsuenak¹.

LLA duten haurren klinika linfoblastoen hezur muineko infiltrazioaren eta hedapen extramedularraren araberakoa izango da. Diagnostiko garaian aurkituko ditugun sintoma ohikoenak muinaren gutxiegitasunaren ondoriozkoak izango dira: anemia (astenia, zurbiltasuna), tronbopenia (petekiak, ekimosiak) eta neutropenia (sukarra). Oso arraroa da hedapen extramedularraren ondoriozko sintomak eta zeinuak aurkitzea garai honetan¹.

Diagnostikoa konfirmatzen duena hezur-muineko %25 edo gehiagoko linfoblastoen presentzia izango da. Beraz, hezur-muineko aspiratua izango da diagnostiko teknika garrantzitsuena, hezur-muin aspiratua lortu ezin den kasuetan hezur-muin biopsia egin beharko delarik¹.

LLA sailkatzeko forma desberdinak ditugu;

- Morfologiaren arabera: Sailkapen desberdin ugari egin diren arren, FAB (Francés-Americano-Británico) taldeak eginikoa da unibertsalki onartuta dagoen bakarra, egunerokoan gutxi erabiltzen da ordea (Taula 1).

Taula 1: Sailkapen morfologikoa.

	L1	L2	L3
Tamaina zelularra	Txikiak gehienbat	Handiak gehienbat Tamaina heterogeneoa	Handiak Tamaina heterogeneoa
Kromatina	Homogeneoa	Heterogeneoa	Homogeneoa eta punteatu fina
Nukleoaren itxura	Erregularra, batzuetan hendidura batekin	Irregularra, gehienetan hendidurarekin	Erregularra, obala edo borobila
Nukleoloak	Ikusezinak edo txikiak eta argiak	>1; askotan nabarmenak	>1; nabarmenak
Zitoplasma kantitatea	Eskasa	Aldakorra, gehienetan ugaria	Ugaria
Basofilia	Eskasa	Aldakorra	Oso intentsua
Bakuolizazioa	Aldakorra (gehienetan ez)	Aldakorra (gehienetan ez)	Nabarmena

- Zitogenetikoki: Zelula leuzemikoen anomalia zitogenetikoak identifikatzen dira (Taula 2).

Taula 2: Zitogenetikaren araberako sailkapena.

Traslokazio ugariak	Frekuentzia	Afektatutako geneak	Ezaugarriak
t(1:19)(q23;p13)	%5-6	E2A-PBX1	pre-B fenotipoa. Hiperleukozitosis. Tratamendu intentsiboa. NSZeko rezidiba.
t(9:22)(q34;p11)	%3-5	BCR-ABL	Philadelphia kromosoma. Hiperleukozitosis.
t(4:11)(q21;p23)	%2	MLL-AF4	B mota. Laktanteen LLArekin erlazioa. Hiperleukozitosis. Pronostiko pobrea.
t(12:21)(p13;q22)	pre-B LLAen %25	TEL-AML	B fenotipoa. Pronostiko ona. Asparraginasari sentsiblea.

- Immunologikoki: Gaur egun erabiliena (Taula 3 eta 4). Honek, linfoblastoen heldutasun estadioaren arabera sailkatzen ditu LLA-k, antigorputz monoklonalen agerpenari eta fluxu zitometriari eta polimerasaren kate erreakzioan emandako hobekuntzei esker. Horrela LAL-B, LAL-T eta leuzemia akutu anbiguoak desberdindu daitezke. B motakoak dira ugariak, %85a suposatzen dutelarik, T

motakoak berriz, %15a dira. Azken hauek pertsona helduagoetan ematen dira, leukozitosi handiagoa dute diagnostikoan, erantzun okerragoa esteroideei eta beranduago negatibizatzen den gaixotasun minimo erresiduala. Hori dela eta, sailkapen honi esker leuzemia mota bakoitzak behar duen tratamendu maila ezartzen da¹.

Taula 3: Sailkapen immunologikoa (EGIL) (Bene 1995)⁵; LLA-B

LLA-B CD22+ eta/edo CD79a+ eta/edo CD19+			
<u>pro-B</u>	<u>B-Komuna</u>	<u>pre-B</u>	<u>B-heldua</u>
TdT+ CD10- Igzitoplasma- Igmintza- CD38+	TdT+ CD10+ Igzitoplasma- Igmintza- CD38+	TdT+ CD10-/+ Igzitoplasma+ Igmintza- CD38-/+	TdT+ CD10- Igzitoplasma- Gainazaleko kate arinak edo zitoplasmatikoak + CD38-

Taula 4: Sailkapen immunologikoa (EGIL) (Bene 1995)⁵; LLA-T

LLA-T CD3 zitoplasma +			
<u>pro-T</u>	<u>pre-T</u>	<u>T cortical</u>	<u>T madura</u>
CD7+ CD2- CD5- CD8- CD1a-	CD2+ eta /edo CD5+ eta /edo CD8 + CD1a- CD71-	CD1a+ CD3 gainazalekoa +/- CD71-	CD3 gainazalekoa+ CD1a- CD2+ CD5+ CD4/8+

1948an LLA-ren tratamenduari buruzko lehen azterketak egin zirenetik, tratamenduan emandako aurrerapenak izugarriak izan dira. 50 eta 60ko hamarkadetan gaur egun jarraitzen diren eskemak erabiltzen hasi ziren, nerbio sistema zentralaren tratamendu goiztiarrarekin batera, erradioterapia hasiera batean eta kimioterapia intratekala orain¹.
Pediatriako Onkologoek herrialde desberdinetako tratamendu osteko emaitzak alderatzen dituzte noizbehinka. Azterketa hauei esker, dituzten protokoloak errebisatu

eta aldaketak egiten dira. Horrela, Estatu Batuetan adibidez, aztertze bidean dauden protokoloekin tratatzen dira zenbait gaixo, protokolo hauek tratamenduaren enfoke berriak ebaluatzen dituztelarik. Pauta berriak tratamendu estandar kontsideratzen dira emaitzak ordura-arte zituzten tratamenduenak baino hobekuntza izaten badira soilik. Europako herrialde desberdinek ere, beraien tratamenduak jakintza berrien arabera moldatu dituzte. Minbizia duten umeetan egiten diren azterketa kliniko hauek hobekuntza erakutsi dute haien sendatze tasetan. Beraz, ez dago tratamendu protokolo zehatz eta bakar bat³.

Epe luzerako haur hauen biziraupena %54 izatetik %90a izatera heldu da gaur egun. Gaixotasunik gabeko biziraupenean hobekuntza nabaritu da ere bai, baina polikiago hobetu da, gaur egun %80koa izanik. Beraz, lehen gaixotasun hilkorra kontsideratzen zena, gaur egun sendagarri bihurtu da; farmako kimioterapiko hobeen agerpenaz gain, hauek sortzen dituzten bigarren mailako efektuak saihestu, konpondu eta mugatzeko beharrezkoak diren pausuak jarraitu direlako⁴. Hala ere, sendatze tasen igoeran eragin handiena izan duena gaixoak arrisku mailaren arabera sailkatzea izan da.

SEHOP/PETHEMA 2013 protokoloaren arabera (Gaur egun Espainiar estatu mailan erabiltzen dena):

- Arrisku estandarra: Hurrengo kriterio guztiak bete behar ditu:

>1 eta <10 urte
<20x10 ⁹ leukozito diagnostikoan
T fenotipoa ez izatea
NSZ eta testikuletako infiltraziorik ez
Zitogenetika (hurrengoetatik bat):
- Hiperdiploidia (51-67 kromosoma) eta DNA indizea 1.10-1.44
- t(12;21) +
t(1;19) ez
MLL ez
Odolean <1000 blasto izatea indukzioaren +8 egunean
Hezur-muinean <%5 blasto eta <%0.1 ERM izatean indukzioaren +15 egunean eta l'A indukzioaren bukaeran.

- Arrisku altua: Hurrengoetariko bat behintzat bete behar du:

t(4;11) (MLL/AF4)
Hipodiploidia <44 kromosoma edo DNA indizea <0.81 odolean
Odolean >1000 blasto indukzioaren +8 egunean
Hezur-muinean >%25 blasto eta >%10 ERM indukzioaren +33 egunean
Hezur-muinean kontsolidazio aurretik ERM >%0.1 izatea
Hemen sartuko dira Ph+ diren kasuak COG/EsPhALL Ph+ LLA protokolo unibertsala eskuratu arte

*ERM: "Enfermedad residual mínima" / Gaixotasun minimo erresiduala

- Arrisku ertaina: Aurreko kriterioak betetzen ez dituzten gainerako kasuak⁵.

Arrisku taldearen arabera tratamendu intentsiboa erabiltzen da. Herrialdearen arabera protokolo desberdinak erabiltzen diren arren, guztiek eskema bera jarraitzen dute, hurrengo faseak izaten dituztelarik:

- Indukzioa: Glukokortikoide bat (prednisona eta prednisolona erabilienak), vincristina eta hirugarren farmako bat (antraciclina edo asparraginas) erabiltzen dira. Protokolo batzuek laugarren farmako bat erabiltzen dute, baina bigarren mailako ondorioen ondorioz, arrisku-altuko pazienteentzat erreserbatzen da.
- Kontsolidazioa (NSZaren tratamendua): Indukzioa amaitu eta berehala burutzen da, batez ere arrisku altuko pazienteetan, metotrexato dosi altuak erabiltzen direlarik.
- Intentsifikazioa: Indukzio tratamendua amaitu eta hiru hilabetetara berriz errepikatzen da.
- Mantenimendua: Metotrexato astean behin eta 6-Merkaptopurina egunero. Tratamendu hau 2 edo 2 urte eta erdi bete arte mantentzen da, izan ere, gaur egun jakina da erremisio osoa lortu duen paziente batengan ezkutuko gaixotasun minimo erresiduala egon daitekeela.

Zenbait kasutan, tratamendu kimioterapikoa guztiz eraginkorra izan ez denean (ERM altua mantentzen delako), progenitore hematopoietikoen trasplantea egiteko aukera dago¹.

Gipuzkoan, SEHOP eta PETHEMA taldeek eginiko protokoloak erabili izan dira, berritzen joan diren heinean aldatu egin direlarik. Gaur egun LAL/SEHOP-

PETHEMA 2013 protokoloa erabiltzen da, helburu nagusia, gure herrialdean, 1-19 urte bitarteko LLA diagnostikoa dutenengan tratamendua bateratzea delarik.

SEHOP: “Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica” 1989. urtean sortutako taldea da, umeen leuzemia eta linfomen diagnostiko eta tratamenduak hobetzeko asmoarekin. LLA tratatzeko lau protokolo desberdin sortu dituzte ezkeroztik, 2013an PETHEMA taldearekin sortutakoaz gain⁵ (Taula 5):

Taula 5: SEHOP taldearen protokoloen emaitzak.

	ERREMISIOA	SLE
LAL/SHOP-89	%95,6	0,57 +/- 0,03 22 urtetara
LAL/SHOP-94	%96,5	0,68 +/- 0,02 17 urtetara
LAL/SHOP-99	%95,7	0,75 +/- 0,02 12 urtetara
LAL/SHOP-2005	%97,6	0,85 +/- 0,02 6 urtetara

*SLE: “Supervivencia libre de enfermedad” / Ekitaldiz kanpoko biziraupena.

PETHEMA: “Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna”. 90. hamarkadan protokolo hauen ezarpenak ekitaldiz kanpoko biziraupena %80koa eta biziraupen globala >%85ekoa izatea eragin zuen arrisku baxuko eta erdi mailako arriskuko gaixoetan. Arrisku altukoetan, <%50ekoak izan ziren⁵ (taula 6).

Taula 6: PETHEMA taldearen protokoloen emaitzak.

	ERREMISIOA	SLE	BIZIRAUPEN GLOBALA
Pethema LAL-AR-93 (Arrisku altua)		<%50	<%50
Pethema LAL 2001 de BR (Arrisku baxua)	%96,7	%90 +/- 8	%93 +/- 8
Pethema LAL 96 de RI (Bitarteko arriskua)	%93,2	%80 +/- 6	%86 +/- 5
Pethema LAL AR N 2005 (Arrisku altua)		%58	%61

Aurretik aipatutako aurrerapen guzti hauek herrialde garatuetan eman dira bereziki, garapen bidean dauden herrialdeetan aldaketak ez dira hain nabarmenak izan⁴. Hala ere, herrialde garatuetan, %10-20-ak huts egiten du tratamenduan oraindik ere, eta errezidiba izango du.

2. METODOLOGIA ETA HELBURUAK

Donostia Unibertsitate Ospitalean 2000-2016. urteen artean diagnostikatutako 0-17 urte bitarteko Leuzemia Linfoblastiko Akutuen azterketa erretrospektibo deskriptiboa egin dugu, historia klinikoen errebisioaren bitartez. 2013. urtera arte 0-14 urte bitartekoak soilik hartzen ziren kontuan, baina azken urteetan 17 urtera artekoak.

Helburua, gure datuak literatura mailan azaltzen denarekin konparatzea izango da, hau betetzen den ikusteko.

Kasuak Onko-Hematologia Pediatriko zerbitzuan izan ziren diagnostikatuak eta/edo tratatuak, esplorazio fisiko eta beharrezko proba gehigarriak egin ondoren.

Historia klinikoetatik jasotako datuak pazienteen diagnostiko-adina, sexua, herrialdea, LLA mota, arrisku-maila, erabilitako protokoloa eta birgaixotzea edo heriotza eman den izan ziren. LLA motari dagokionez, sailkapen immunologikoa soilik hartu dugu kontuan.

Ikerketarako gomendio etiko internazionalak eta Helsinkiko Deklarazioan jasotako gizakien azterketa klinikoak, Praktika Kliniko oneko arauak eta Medikamentuaren Espainiako Agentziaren gomendioak jarraituz egin da azterketa, Ospitaleko CEICeko baimenak adierazten duen bezala (Eranskinak 1 eta 2).

Subjektua identifikatzen duten erregistro guztiak konfidentzialak dira eta ez dira publikoki azalduko. Datuak tutorearen eta ikaslearen eskura egongo direlarik soilik.

3. EMAITZAK

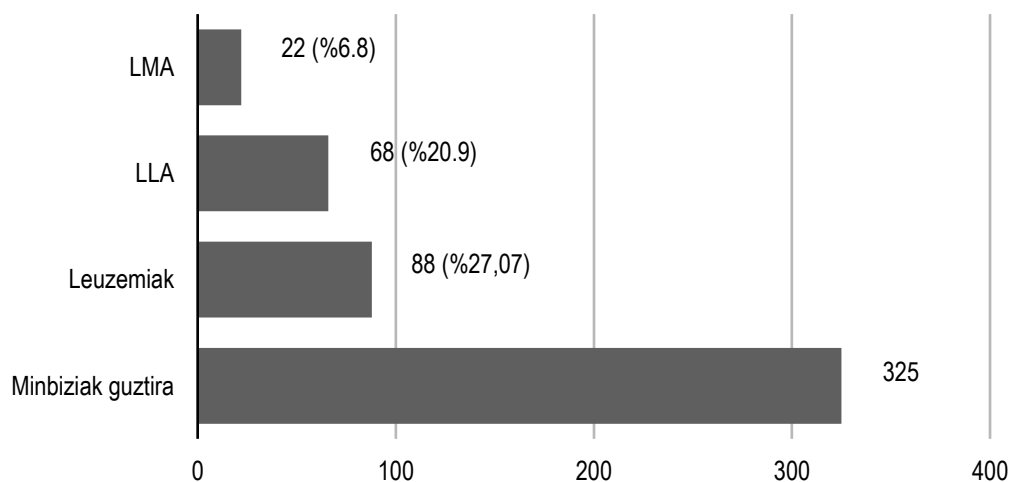
3.1 TUMORE MOTAK

Guztira 325 minbizi izan dira 2000. urtea ezkerotik Donostia Unibertsitate Ospitalean Onkohematologia Pediatriko Unitatean tratatuak. Hauetatik 88 leuzemiak ziren, 68 LLA-k zirelarik (Taula 7 eta Grafika 1).

Taula 7: Minbizi kasuak urteko.

Urtea	Minbizi guztira	Leuzemiak	LLA	LMA
2016	24	8	8	0
2015	21	12	7	5
2014	24	7	4	3
2013	18	2	2	0
2012	15	4	2	2
2011	25	10	8	2
2010	19	6	5	1
2009	20	7	6	1
2008	13	3	1	2
2007	18	3	2	1
2006	19	3	3	1
2005	16	5	4	1
2004	15	2	1	1
2003	21	4	2	2
2002	34	7	7	0
2001	11	4	4	0
2000	12	1	1	0
Guztira	325	88 (%27.07)	68 (%20.9)	22 (%6.8)

Grafika 1: Azken urtetako minbizi kopuruak.



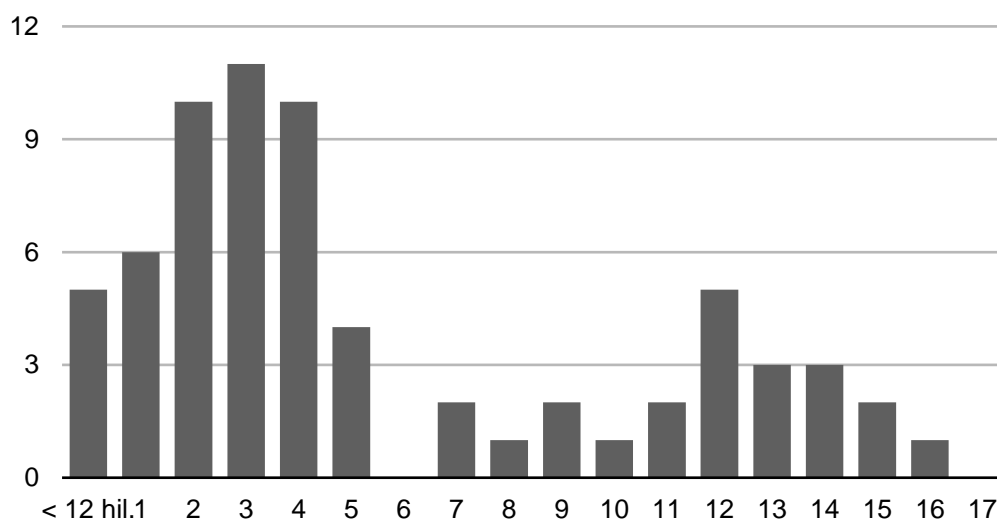
3.2 SEXUA

Sexuaren araberako banaketa 37 mutil (%54.4) eta 31 neska (%45.6) izan da.

3.3 ADINA

Diagnostiko adin nagusia 2-4 urteen artekoa izan da 1-17 urte bitarteko tartean (Grafika 2).

Grafika 2: Diagnostiko-adinaren araberako banaketa.



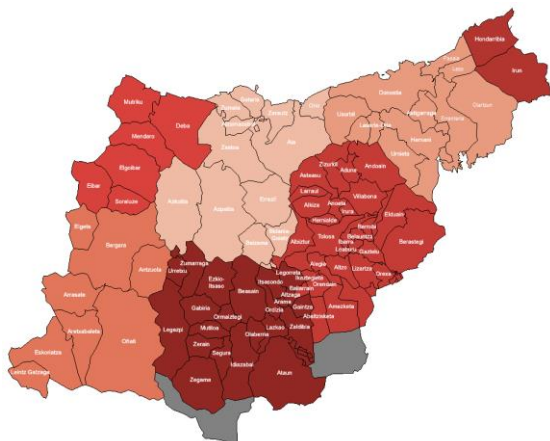
3.4 KOKAPENA








Donostia Unibertsitate Ospitalean tratatzen dira Gipuzkoan diagnostikatutako kasu gehienak, bi salbuespenekin:

- Debagoieneko kasuek Txagorritxu dute erreferentzia ospitale eta bertatik Gurutzetara bidali izan dira.
- Ermuako kasuek (Bizkaia) Mendaro dute erreferentzia ospitale eta bertatik Donostiara bidaltzen dira.

LLA kasu gehienak Donostialdekoak izan dira (Taula 8).

Taula 8: Leuzemia kasuak herrialdearen arabera.



	Debabarrena	7
	Debagoiena	1
	Donostialdea	30
	Goierni	10
	Bidasoaldea	4
	Tolosaldea	2
	Urola-Kosta	11

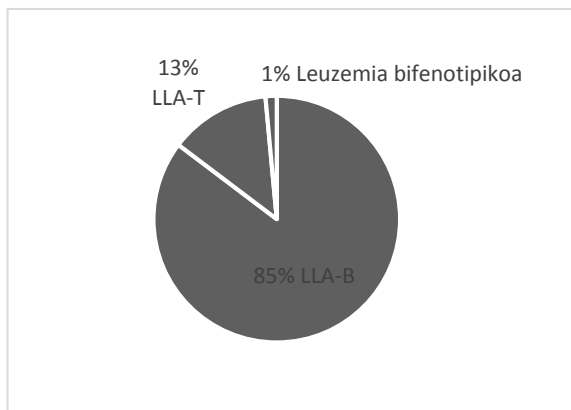
*Gipuzkoatik kanpo:

- Ecuador: 1
- Colombia: 1
- Sahara: 1

3.5 LLA MOTAK

Diagnostikatutako kasu bakoitzean, beharrezko azterketa guztiak egin dira LLA motak sailkatu eta horren arabera tratamendua eta pronostikoa ezartzeko. Sailkapen immunologikoa kontuan hartuz, emandako Leuzemia Akutu Linfoblastiko kasu gehienak, orokorrean gertatzen den bezala, B motakoak izan dira. Azken 16 urtetan izan ditugun 68 leuzemietatik 58 B motakoak izan dira (%85), 9 soilik T motakoak (%13) eta kasu bat leuzemia bifenotipikoa (Grafika 3).

Grafika 3: Leuzemia portzentaiak motaren arabera; %85 LLA-B, %13 LLA-T eta %1 Leuzemia bifenotipikoa.



3.6 TRATAMENDUA

Protokolo hauek erabili dira urte hauetan zehar:

2000-2004. urteak: Erabilitako protokolo nagusia PETHEMA-96 izan zen eta guztira 15 LLA kasu egon ziren.

Hauetatik 12k jaso zuten tratamendu hori (taula 9):

- Arrisku estandarreko 8 kasu: Tratamendua efikaza izan zen, guztiengan erremisio osoa lortu zen berrerorketarik eta heriotzik gabe. Batek bakarrik behar izan zuen TPHa.
- Arrisku ertaineko 2 kasu: Hauetatik batek berrerorketa izan zuen hiru urtetara. Tratamendua ezarri zitzaion harren hil egin zen TPH-aren ondoriozko konplikazio batengatik.
- Arrisku altuko kasu bakarra: TPH behar izan zuen. Erremisio osoa lortu zen, ondorengo konplikaziorik gabe.
- Arrisku maila ezezaguneko kasu bat, indukzio fasean izandako infekzio baten ondorioz hil zen.

Bi kasu PETHEMA-93 AR protokoloa jarraituz tratatu ziren. Bi kasuak arrisku altukoak ziren eta batek bakarrik lortu zuen sendatzea. Besteak NSZeko berrerorketa izan zuen urtebetera eta shock septiko batengatik hil zen. TPHa egin zitzaion azken honi (Taula 10).

Kasu bat BFM-90 protokoloaren bitartez tratatu zen, atzerrian hasi baitzuen tratamendua.

Taula 9: PETHEMA-96 protokoloa.

ARRISKUA	KASUAK	BERRERORKETAK	BERRERORKETA TTO	HERIOTZAK	TPH
Estandarra	8	-	-	-	1
Ertaina	2	1	PETHEMA-93 + IDAFLAG	1	1
Altua	1	-	-	-	1
-	1	-	-	1	-

Taula 10: PETHEMA-93 protokoloa (Arrisku altukoa).

ARRISKUA	KASUAK	BERRERORKETAK	BERRERORKETA TTO	HERIOTZAK	TPH
Altua	2	1	PETHEMA-93	1	1

2005-2007. urteak: PETHEMA-BR/2001 erabili zen gehienbat eta 8 kasu egon ziren guztira.

Horietatik seik erabili zuten aurretik aipatutako protokoloa. Guztiek lortu zuten sendatzea, berrerorketarik gabe, arrisku maila edozein zelarik ere (Taula 11).

Kasu bat EICNHL-2002/SHOP-94-R protokoloez izan zen tratatua. Arrisku altukoa zen eta honek ere sendatzea lortu zuen.

Azkenik, 2006. urtean, LLA bifenotipiko bat egon zen eta PETHEMA-93 eta SHOP-LANL-2001 protokoloen bidez izan zen tratatua. Birgaixotzea izan zuen urtebetean eta TPHa egin ondoren hil zen, bigarren errejidiba baten ondorioz. Arrisku maila ezin izan da jakin.

Taula 11: PETHEMA-2001 protokoloa.

ARRISKUA	KASUAK	BERRERORKETAK	BERRERORKETA TTO	HERIOTZAK	TPH
Estandarra	2	-	-	-	-
Ertaina	4	-	-	-	-

2007-2012. urteak: SHOP-2005 erabiltzen hasi ziren eta 23 ume tratatu ziren bitarte honetan.

Protokolo hau 22 kasutan aplikatu zen (Taula 12):

- Arrisku estandarreko 6 kasu: Bi berrerorketa egon ziren eta hauetatik bakarra hil zen, gaixotasunaren progresioaren ondorioz. Berrerorketan *Recidivas LAL/SEHOP-2008* tratamendu protokoloa jarraitu zen eta TPHa jaso zuten bi kasuek.
- Arrisku ertaineko 11 kasu: Hauetatik bi birgaixotu ziren, baina biek lortu zuten aurrera jarraitzea *Recidivas LAL/SEHOP-2008* protokoloa aplikatu ondoren. Biek jaso zuten TPHa ere bai.

- Arrisku altuko 5 kasu: Birgaixotze bakarra, baina TPHa eta *Recidivas LAL/SEHOP-2008* tratamendua jaso arren hil egin zen gaixotasunaren progresioaren ondorioz.

Falta den kasuak BFM protokoloa jaso zuen, atzerrian hasi baitzen tratamenduarekin. Ez zuen berrerortzerik izan eta sendatzea lortu zuen.

Taula 12: SHOP-2005 protokoloa.

ARRISKUA	KASUAK	BERRERORKETAK	BERRERORKETA TTO	HERIOTZAK	TPH
Estandarra	6	2	Recidivas LAL/SEHOP-2008	1	2
Ertaina	11	2	Recidivas LAL/SEHOP-2008	-	2
Altua	5	1	Recidivas LAL/SEHOP-2008	1	2

2013-2016. urteak: Gaur egun erabiltzen den protokoloa, SHOP/PETHEMA-2013. Guztira 22 kasu egon dira.

Hauetatik 18 kasu tratatu dira edo tratatzen ari dira honen bitartez (Taula 13):

- Arrisku estandarreko kasu bakarra: erremisio osoa.
- Arrisku ertaineko 13 kasu: Oraingo ez du birgaixotzerik izan.
- Arrisku altuko 4 kasu: Berrerorketa bakarra oraingo. *SEHOP-PETHEMA recidivas 2015* protokoloa aplikatu zitzaion, baina sepsi batengatik hil zen. Beste heriotza bat eman zen ere bai, eta hau diagnostiko urtean bertan hil zen sepsi batengatik.

Gainerako lau kasuak bularreko umeak (<1 urte) ziren, denak arrisku altukoak, eta *LAL-Lactantes/SHOP02* protokoloaren bitartez izan ziren tratatuak. Bik soilik jaso zuten TPHa, gainerakoek ez zuten denborarik izan, lehenago hil baitziren; bat kateterra jartzerakoan izandako konplikazio hemorragiko batengatik, eta bestea, tratamenduari errefraktario. Trasplantea jaso zutenetatik bakarrak biziraun zuen, bestea TPH ondorengo konplikazio batengatik hil zelarik.

Taula 13: SHOP/PETHEMA-2013 protokoloa.

ARRISKUA	KASUAK	BERRERORKETAK	BERRERORKETA TTO	HERIOTZAK	TPH
Estandarra	1	-	-	-	-
Ertaina	13	-	-	-	-
Altua	4	1	SEHOP-PETHEMA 2015	2	-

3.7 PREKURTSORE HEMATOPOIETIKOEN TRASPLANTEA

Prekurtsore Hematopoietikoaren Trasplantea (TPH) 13 kasutan egin da guztira, hauetatik 3 hasieratik egin behar izan dira eta besteak errezidiben ondorioz. Gehienak Alotrasplanteak izan dira, hau da, beste pertsona bat izan da emalea, bi izan ezik, autotrasplanteak izan direlarik. Alotrasplanteen artean, 7 ez dira familiako kideen artekoak izan, beste lauak ama edo neba-arrebetatik jaso diren bitartean. Azkenik, aipatu alotrasplanteen artean zilborresteko trasplante bakarra egon dela.

3.8 BIZIRAUPENA

Biziraupena orokorrean ona izan da. 68 kasutatik 11 hil dira, beraz, biziraupena oraingoz %83,8-koa izan dela esan dezakegu. Hala ere, azken urteetan tratatutako kasuetatik ez dira 3 urte igaro eta/edo tratamenduan daude oraindik. Horrela, 3 eta 5 urtetara biziraupena zenbatekoa den aztertuta, honakoa ikus dezakegu (Taula 14):

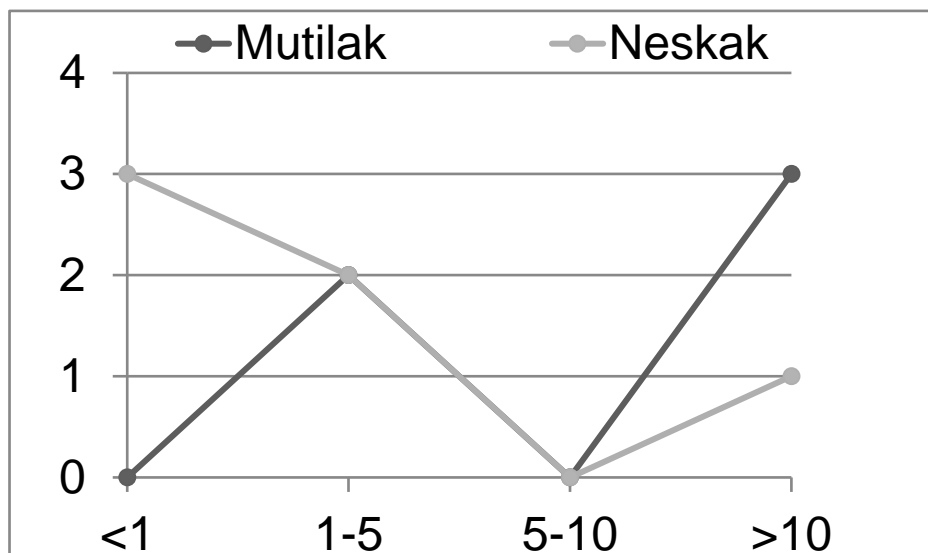
Taula 14: Biziraupena 3 eta 5 urtetara (2000-2013).

	Guztira	3 urte	5 urte
2000-2004	14	13 (%92.86)	12 (%85.71)
2005-2009	16	15 (%93.75)	14 (%81.25)
2010-2011	13	13 (%100)	12 (%92.31)
2011-2013	12	12 (%100)	X
Guztira	55	53 (%96.4)	38 (%88.4)

2011-2013 urte bitarteko 5 urtetarako eta 2013. urtetik aurrerako biziraupen datuak ez dira behin-behinekoak. Izan ere, azken urteetan diagnostikatu eta tratatu diren kasuetatik ez dira 5 urte igaro oraindik eta ezin dugu ziurtatu hau horrela izango denik.

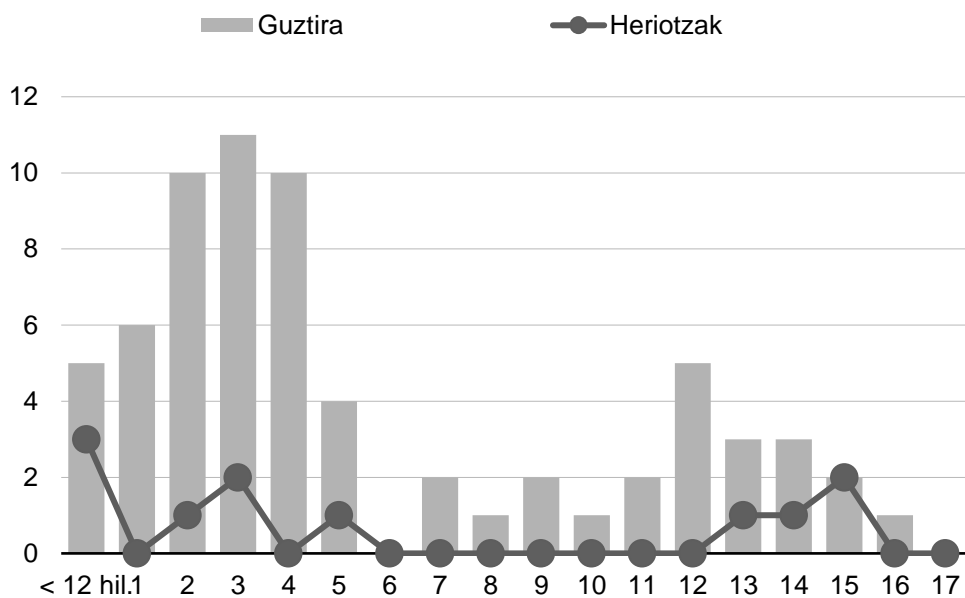
Eman diren heriotzen artean, diagnostiko-adina aldakorra izan da. Horrela, lehen urtean diagnostikatutako 3 kasu egon dira, 1-5 urteen bitartean 4 kasu, eta >10 urtekoen artean 4 kasu. Literaturan mutilek pronostiko okerragoa dutela esan arren, gure kasuan kontrako egoera eman da, nesken artean 6 heriotza eta mutiletan 5 izan ditugularik. Hala ere, hau benetan betetzen den edo ez ikusteko kasu gehiago aztertu beharko lirateke. Gainera, kontuan hartu behar dugu bularreko ume guztiak neskak izan direla, eta lautik hiru hil direla, nesken heriotza tasa handituz (Grafika 4).

Grafika 4: Diagnostiko-adinaren eta sexuaren araberako heriotzak.

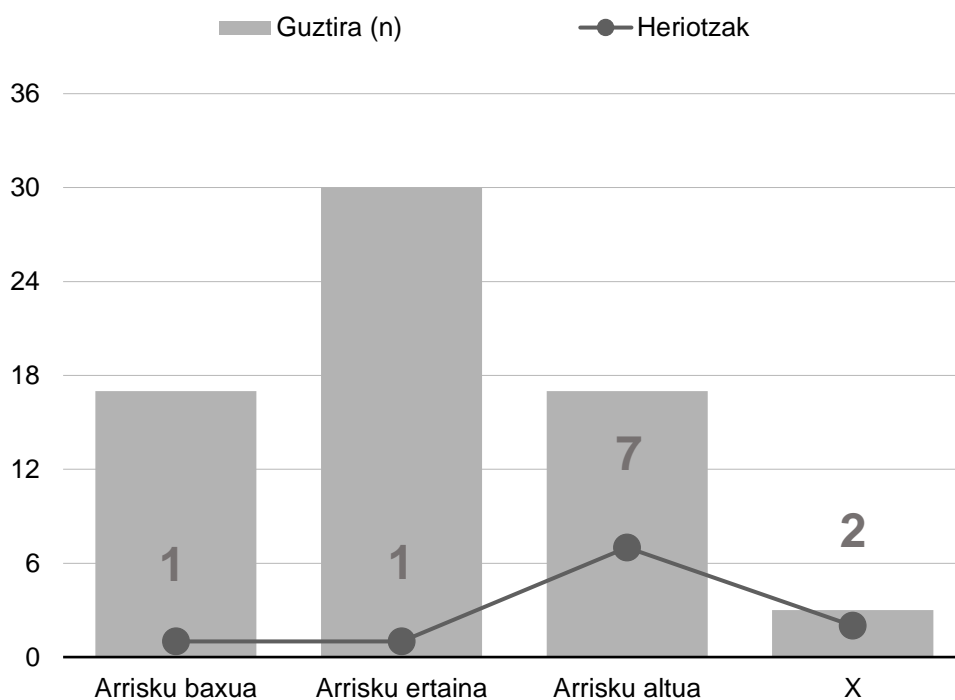


Arrisku-maila altuko en artean eman da heriotza-tasa handiena, LLA mota dena delakoa ere. Ugariena B motakoa izan denez, hauetan eman da kopuru handiena, 10 kasu izan direlarik. T motakoen artean ez da heriotzik egon, nahiz eta hauek arrisku-altukoak izan, eta falta den heriotza Leuzemia bifenotipikoarena da (Grafikak 5 eta 6).

Grafika 5: Diagnostiko-adinaren arabera heriotzak



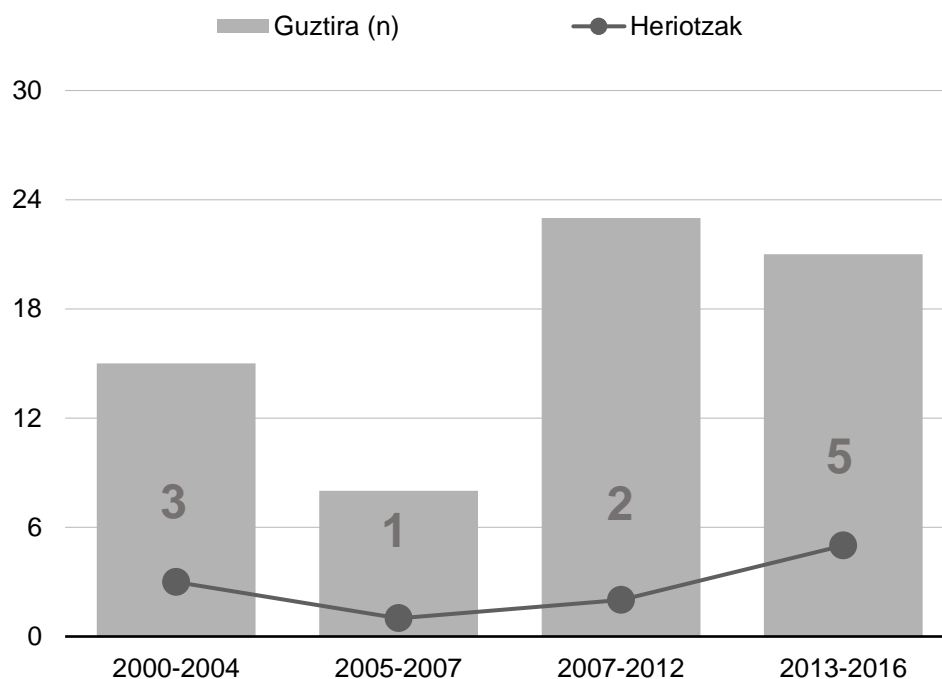
Grafika 6: Arrisku mailaren arabera heriotzak.



Urteei, eta beraz, erabilitako protokolei dagokienez, azken urteetan izan dugu heriotza gehien (Grafika 7). 2000-2004 urteen artean 3 hildako egon ziren (%20),

2005-2007 artean 1 (%12.5), 2007-2012 artean 2 (%8.7) eta 2013. urtetik hona 5, denak arrisku altukoak (%23.8).

Grafika 7: Heriotzak urteko.

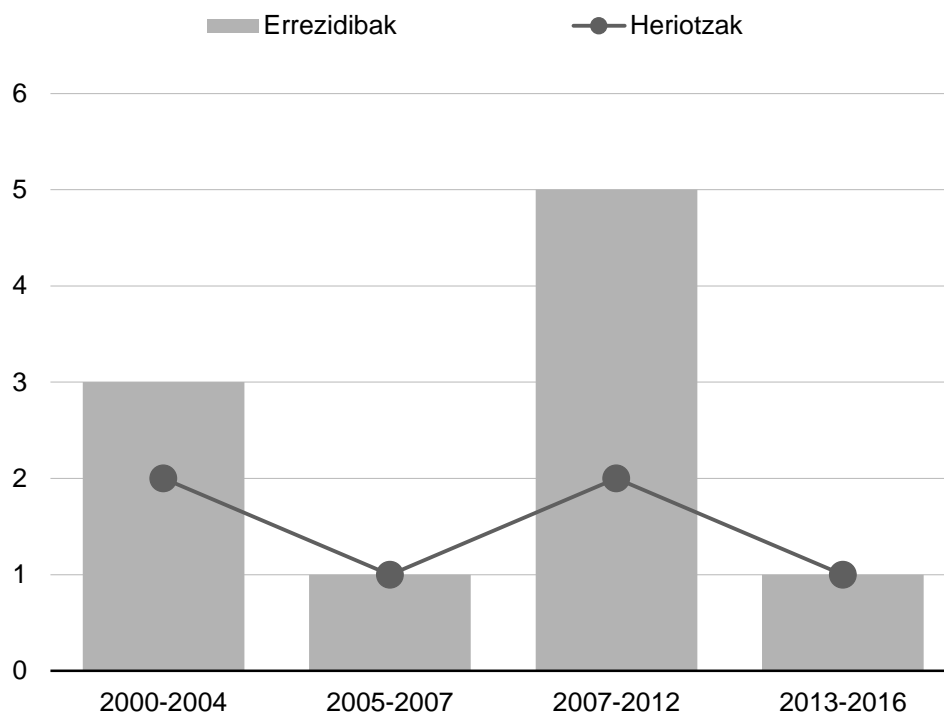


Trasplantea jaso duten 13 kasuetatik 6 hil dira, beraz, gehiengoan trasplantea onuragarria izan dela esan dezakegu.

3.9 BIRGAIXOTZEAK

10 birgaixotze egon dira guztira, hauetatik %40ak bizirik jarraitu duelarik. 2000-2004 urteen artean, 3 errezidiba eman ziren, eta hauetatik 2 hil ziren. 2005-2007 bitartean, errezidiba bat egon zen eta honek ez zuen aurrera jarraitzea lortu. 2007-2012 urteetan 5 kasu egon ziren, hauetatik 2 hil zirelarik, eta azken urteetan, errezidiba bakarra egon da, hil egin delarik. Errezidiba izateak beti ere egoera okertzen duen arren, honekin ikus dezakegu birgaixotzeak ez duela zertan heriotza suposatu behar (Grafika 8).

Grafika 8: Errezidibak urteko.



Heriotza-arrazoia nagusiak gaixotasuna bera eta infekzioa izan diren arren, beste batzuk ere ikusi ahal izan ditugu (Taula 15).

Taula 15: Heriotza-arrazoia.

	Kasuak	%
Gaixotasunaren larriagotzea	4	36.6
Inkezioa / Sepsis	4	36.6
TPHaren ondorengo konplikazioa	2	18.18
Hemorragia	1	9.09

Laburbilduz, 2000-2011 bitartean 6 birgaixotze egon dira (%13.9) eta 5 heriotza (%11.6). 2011. urtetik aurrera, 5 birgaixotze (%20) eta 6 heriotza (%24) izan ditugu oraingoz. Guztira beraz, 11 birgaixotze (%16.2) eta 11 heriotza (%16.2) izan ditugula esan dezakegu (Taula 16):

Taula 16: 2000-2016 bitarteko birgaixotze eta heriotzak.

Urteak	Kasuak	Birgaixotzeak	Birgaixotzeetatik hildakoak	Heriotzak guztira
2000-2004	15	3	2	3 (%20)
2005-2007	8	1	1	1 (%12.5)
2007-2012	23	5	2	2 (%8.7)
2012-2016	22	1	1	5 (%22.7)
Guztira	68	10	6	11 (%16.2)

4. EZTABAIDA

Azken urteetan (2000-2016) Donostia Unibertsitate Ospitalean izan ditugun minbizi kasu guztien artean Leuzemiak gehiengoa izan dira (%27.07), hauen artean LLA nagusitu da, minbizien %20.9a suposatuz (Taula 7).

Hauen artean, LLA-B mota gailendu da, literaturan dioen bezala, gehien azaltzen den mota baita eta bizi-itxaropen hobea duena. Kasu gehienak mutilak izan dira, hauek bizi-itxaropen txikiagoa dutelarik, eta 1-5 urteen bitartean izan da diagnostiko-adin nagusiena (Taula 17). 2002-2007. urteen artean BFM 2002 protokoloaren emaitzek, mundu-mailan egoera antzekoa dela adierazten dute ondoren ikusi dezakegun bezala² (Taula 18).

Taula 17: Donostia Ospitalea 2000-2016.

	n	%
Guztira	68	
Sexua		
- Mutilak	37	54.4
- Neskak	31	45.6
Mota		
- LLA-B	58	85.3
- LLA-T	9	13.2
- Bifenotipikoa	1	1.5
Adina		
- < 1	5	7.35
- 1-5	41	60.3
- 5-10	6	8.8
- > 10	16	23.55

Taula 18: Mundu-mailan 2002-2007.

	n	%
Guztira	5060	
Sexua		
- Mutilak	2891	57.1
- Neskak	2169	42.9
Mota		
- LLA-B	4218	83.3
- LLA-T	645	12.7
- Ezezaguna	197	3.9
Adina		
- < 1	18	0.4
- 1-5	2627	51.9
- 5-10	1078	21.2
- > 10	354	7

Sexuari eta Leuzemia motari dagokionez, emaitzak antzekoak direla ikusi dezakegu. Adinean ere, 1-5 urte bitartekoak nagusitzen dira, antzeko emaitzekin, baina beste adinetan nahiko emaitza desberdinak izan ditugu, gure kasuan 5-10 urte bitartekoak izanik ugarienak 1-5 urtekoen ostean.

Biziraupenari dagokionez, gorakada nabaria izan du azken hamarkadetan eta azken urteetan nahiko estable mantendu da, biziraupen maila ona izanik. Guzti hau

tratamenduaren inguruan egondako ikerketei eta aurrerapenei esker lortu da, herrialde garatuetan batez ere. Gure kasuan, azken 4 urteetan heriotza tasa handia izan da, baina tarte honetan hildako denak arrisku altukoak izan dira.

RETI-SEHOP (Registro Español de Tumores Infantiles), Espainia mailan haur-minbizien datu epidemiologikoak biltzeaz arduratzen den sistema da. Urtero aktualizatzen da, honetarako 2016. urtean argitaratutakoa erabili delarik. Informe honek, Espainiako eta minbizi kobertura handiena duten autonomia-erkidegoetako onkologia eta hematologia pediatriko unitate guztietako emaitzak biltzen ditu. Azken hauen artean sartzen da Euskal Autonomia Erkidegoa, Espainiako haur-minbizien %39a osatzen duelarik Aragoi, Katalunia, Madril eta Nafarroarekin batera⁶:

Azken informearen arabera:

Espainia mailan, 4.296 LLA kasu egon ziren 1990-2015 urteen artean, 172 kasu urteko batzaz beste.

- LLA prekurtsoak: 4.171
- LLA B maduroak: 123
- LLA T maduroak edo NK: 2

2000-2009 bitarteko batez-besteko biziraupena %80.5koa izan zen 3 urtetara eta %77.5koa 5 urtetara (Taula 19).

Taula 19: LLAREN biziraupena eta jarraipena diagnostikotik 3 eta 5 urtetara. 1980-2011

Cohortes de incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		>=3 años	>=5 años	3 años	5 años
80-84	419	96,7	96,7	58(53-63)	50(45-55)
85-89	616	98,4	98,2	66(63-70)	58(54-62)
90-94	797	99,4	99,0	71(68-74)	66(63-69)
95-99	753	98,7	98,3	79(76-82)	73(70-77)
00-04	853	98,4	97,2	79(76-81)	76(73-79)
05-09	1.214	98,7	96,2	82(79-84)	79(76-81)
10-11	569	96,3		85(82-88)	
Total 80-09	4.652		97,5		
TOTAL 80-11	5.221	98,3			

Haur-minbizi kobertura altua duten autonomia-erkidegoei dagokienez (Aragoi, Katalunia, Nafarroa, eta Euskal Autonomia Erkidegoa, Madril oraindik ez da sartu), 1.356 LLA kasu egon dira guztira 2000-2014. urteen artean.

- LLA prekurtsoreak: 1.305
- LLA B maduroak: 50
- LLA T maduroak eta NK: 1

Bataz-beste, 2000. urtetik aurrera, 3 urtetarako biziraupena %84.5ekoa izan zen eta %81ekoa 5 urtetara (Taula 20).

Taula 20: LLAREN biziraupena diagnostikotik 3 eta 5 urtetara. 1990-2009.

Cohortes de incidencia	n	% supervivencia	
		3 años	5 años
90-94	296	73(68-78)	67(62-72)
95-99	280	81(77-86)	75(70-80)
00-04	289	84(79-88)	79(74-84)
05-09	352	85(82-89)	83(79-87)
TOTAL 90-09	1.217		

Donostia Unibertsitate Ospitalean, bataz-beste 3 eta 5 urtetarako biziraupenean datu altutsoagoak izan ditugu, nahiz eta diferentzia oso handia ez izan, %95.5ekoa eta %86.4koa izanik. 2011. urtetik aurrerako behin-behineko datuak nahiko antzeko mantendu dira, biziraupena %84.4koa delarik oraingoz (Taula 21).

Taula 21: Donostiako Unibertsitate Ospitalean biziraupena diagnostikotik 3 eta 5 urtetara. 2000-2011.

	% biziraupena		
	n	3 urte	5 urte
2000-2004	14	92.86	85.71
2005-2009	16	93.75	81.25
2010-2011	13	100	92.31
Guztira	43	95.35	88.37

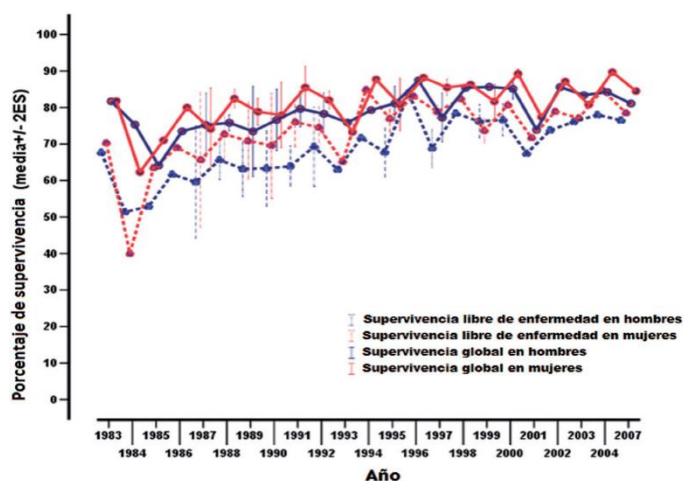
Ikusi bezala beraz, datuak parekatuak direla esan dezakegu (Taula 22).

Taula 22: % Biziraupena 2000-2009.

	Espainia		Autonomia-erkidegoak		Donostia U Ospitalea	
	3 urte	5 urte	3 urte	5 urte	3 urte	5 urte
2000-2004	%79	%76	%84	%79	%92.86	%85.71
2005-2009	%82	%79	%85	%83	%93.75	%81.25

Mundu mailan, garatutako herrialdeetan gorakada handia eman zen 80ko hamarkadan, bai biziraupen globalean eta bai 5 urtekoan. 90. hamarkadatik aurrera, gorakada ez zen hain nabaria izan eta, batez ere, emakumeetan eman zen (Grafika 9). Adinari dagokionez 1-9 urte bitartekoek izan dute bizi-pronostiko onena, eta Leuzemia mota kontuan hartuz B Leuzemiek⁴.

Grafika 9: Biziraupena mundu-mailan emakumeetan eta gizonetan; 1983-2007.



5. ONDORIOAK

- Gure datuak, bai pazienteen ezaugarriak, bai biziraupena eta bai heriotza-tasak, beste autonomia erkidegoetako eta herrialdeetako emaitzen antzekoak izan dira.
- LLA kasu gehienak mutiletan ematen dira, Donostiako Unibertsitate Ospitalean desberdintasuna oso handia izan ez bada ere (%54.4 mutilak eta %45.6 neskek).
- Diagnostiko-adin nagusia 1-5 urte bitartekoa da (%54.4), biziraupen onena tarte honetan eta 5-10 urtekoetan ematen delarik eta okerrena > 10 eta < 1 urtekoetan.
- LLA-B mota nagusitzen da T motakoaren gainetik (LLA-B %85 eta LLA-T %13), azken honek pronostiko txarragoa duelarik, heriotza-tasak altuagoak izanik. Gure kasuan ordea, ez dugu T motako Leuzemien heriotzik izan, denak B motakoak izan direlarik.

Honekin esan dezakegu:

- Erabiltzen diren protokoloak efikazak eta seguruak dira, ume gehienek 3 eta 5 urtetarako biziraupena ziurtatuz.
- Donostiako Unibertsitate Ospitaleko funtzionamendua egokia da; Gipuzkoako biziraupen datuak onak dira, literaturan azaltzen denarekin alderatuta mundu mailan daudenen antzekoak.

Hala ere, ume batzuk hiltzen dira gaixotasun honen ondorioz oraindik ere eta lan handia dago aurretik, horretarako urte gehiago eta paziente kopuru handiagoak aztertu beharko direlarik.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Madero, L., Lassaletta, A., & Sevilla, J. (2015). Hematología y Oncología Pediátricas. Madrid, España: ergon.
2. Apel, A., *et al.* (2014). Outcome Differences in Patients with Precursor B Cell Acute Lymphocytic Leukemia Over Time: A Retrospective Analysis. *Israel Medicine Association Journal*, 16 (4): 224-8.
3. Stary, J., *et al.* (2014). Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *Journal of Clinical Oncology*, 32 (3): 174-184
4. Rendón-Macías, ME., *et al.* (2012). Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 69(3):153-163.
5. Badell, I., *et al.* (2014). Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años): Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. SEHOP/PETHEMA, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
6. Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Sayas Sánchez N, Valero Poveda S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2015. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2016 (Edición Revisada, CD-Rom).

ERANSKINA 1



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA
UNIDAD DOCENTE DE SAN SEBASTIAN

**A la atención del Dr. José Ignacio Emparanza Knörr, Comité de Ensayos e Investigación Clínica,
Hospital Universitario Donostia.**

La **Dra. Nagore García de Andoin Barandiaran**, en calidad de Tutor del Trabajo de Fin de Grado de Medicina, y la alumna **Uxue Estonba Aginagalde**, en calidad de autora del Trabajo de Fin de Grado titulado "Gipuzkoako haurren Leuzemia Linfoblastiko Akutuaren azterketa demografikoa", solicitan autorización del CEIC para llevarlo a cabo durante el presente curso académico 2016-17.

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y estudios clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica y siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento en materia de estudios clínicos.

Todos los registros que identifiquen al sujeto serán confidenciales y no serán puestos a disposición pública. Los datos recogidos estarán exclusivamente a disposición del tutor y de la alumna.

Los hallazgos del estudio que sean almacenados electrónicamente se almacenarán de acuerdo con las leyes vigentes de protección de datos.

Y para que así conste, a los efectos oportunos

En Donostia, a 23 de enero de 2017

Fdo. .Nagore Garcia de Andoin

ERANSKINA 2



Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Nagore García de Andoin Barandiarán, como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Uxue Estonba Aginagalde, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016/2017 y titulado:

“Gipuzkoako haurren Leuzemia Linfoblastiko Akutuaren azterketa demografikoa”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 24 de Enero de 2017

Firmado:

Fdo.: Jose Ignacio Emparanza