

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

“Epidemiología y aspectos clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.”

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del
Postgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en
Pediatría.

Dra. María Montserrat Sanabria Calvo

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Diciembre 2018

INVESTIGADORES

-Investigador principal:

- Dra. María Montserrat Sanabria Calvo

Residente Pediatría III Año

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: msanabriacalvo@gmail.com

-Subinvestigadores:

- Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez

Especialista en Pediatría y Radioterapia

Subespecialista en Radioterapia Pediátrica y Oncología Pediátrica

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: carlos.samoag@gmail.com

- Dra. Jéssica Esquivel González

Especialista en Radioterapia.

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: jesquimor@gmail.com

DEDICATORIA

A mi mamá y hermano.

Por impulsarme a seguir adelante, por ser mi sostén, por sus consejos y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

- Primero a Dios y a la Virgen Santísima, por sus incontables bendiciones.
- A mi mamá, por sus sacrificios constantes por nosotros. Por ser el mejor ejemplo de vida, siempre fuerte, luchadora y trabajadora. Y por tanto amor, infinitas gracias.
- A mi hermano, por su apoyo y ayuda incondicional.
- A mis tías, por tanto cariño y por sus oraciones diarias.
- A Jorge, por su apoyo y comprensión durante estos años.
- A mi tutor, el Dr. Carlos Rodríguez por su guía y confianza durante todo el desarrollo de este proyecto.
- A las Dras. Karla Chaves, Gabriela Soto y Lydiana Ávila, por su tiempo y ayuda con este trabajo.

17 de Diciembre del 2018

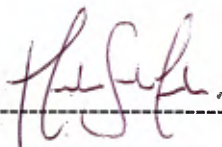
Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "Epidemiología y aspectos clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017", tanto sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños. con el código CEC-HNN-040-2017.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dra. María Montserrat Sanabria Calvo
Cédula: 11430-0562
Código Médico: 12605

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

“Epidemiología y aspectos clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.”

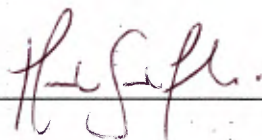
Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dra. Lydiana Ávila De Benedictis
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Neumología
Pediátrica
Coordinadora Posgrado Pediatría



Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez
Especialista en Pediatría
Especialista en Radioterapia
Sub-especialista en Radioterapia
Pediátrica
Sub-especialista en Oncología
Pediátrica
Tutor académico



Dra. María Montserrat Sanabria Calvo
Autor principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Hoja de aprobación	6
Resumen	8
Lista de abreviaturas	10
Lista de tablas y gráficos	11
Introducción	19
Justificación	25
Objetivos	26
Pacientes y métodos	27
Aspectos éticos	30
Fuentes de financiamiento	31
Resultados	32
Discusión	42
Conclusiones	48
Limitaciones y sesgos del estudio	49
Recomendaciones	50
Gráficos y Tablas	51
Anexo. Hoja de recolección de datos	99
Bibliografía	103

RESUMEN

Introducción

Las leucemias agudas son el cáncer más común en la niñez y comprenden aproximadamente el 30% de las malignidades en esta etapa de la vida. Siendo la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) el tipo más común y con una incidencia que se sabe va en aumento.

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento de la LLA en múltiples escenarios. Entre ellos, para casos en los que haya diseminación a SNC, testículos o médula espinal, para reducir dolor en invasión ósea de la leucemia, o bien, puede ser necesaria previa a un trasplante de médula ósea.

Las modalidades de esta terapia han ido cambiando a lo largo del tiempo, buscando optimizar el tratamiento de los pacientes y disminuir los efectos secundarios.

En Costa Rica se han publicado múltiples estudios acerca de la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la leucemia en población pediátrica. Y pocos estudios acerca de la radioterapia como parte del manejo de enfermedades oncológicas en niños. Sin embargo, no existe ningún estudio acerca del tratamiento de la leucemia con radioterapia en nuestro país, de ahí la importancia de este trabajo.

Métodos y materiales

Este es un estudio observacional retrospectivo descriptivo.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes (N=58 pacientes) con diagnóstico de Leucemia Linfocítica aguda, atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.

Resultados

El 79.3% de la población era del sexo masculino. Con un promedio de edad de $7,3 \pm 2,6$ años. 84.2% fueron clasificados como L1 y 84.2% según la clasificación inmunofenotípica, como B común. La mayoría de pacientes eran del grupo de alto riesgo al diagnóstico. Y el principal motivo de la radiación fue por recaídas (67.7%). El 100% de la población se trató con quimioterapia y radioterapia. Aproximadamente la mitad de los pacientes se irradiaron a SNC y la otra mitad a nivel testicular. Y los principales efectos adversos encontrados fueron en piel y luego los testiculares.

Conclusión

Se logró caracterizar la población en estudio, obteniendo resultados comparables con lo reportado por la literatura.

Al ser este el primer estudio acerca de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa, se deben continuar con los esfuerzos para ampliar las investigaciones acerca del tema a nivel nacional.

ABREVIATURAS

- SNC: Sistema nervioso central
- HNN: Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.
- LLA: Leucemia linfocítica aguda
- Gy: Gray
- LLA: Leucemia linfocítica aguda.
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- CEC: Comité Ético Científico
- GB: Glóbulos blancos
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- MO: Médula ósea
- EBRT: Radioterapia con rayo externo
- IMRT: Terapia de radiación con intensidad modulada
- IGRT: Terapia de radiación guiada por imágenes
- RT: Radioterapia

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Sexo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)	52
Gráfico 2: Estadísticas descriptivas de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes).....	53
Gráfico 3: Histograma de frecuencias de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes).....	54
Gráfico 4: Provincia de residencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)	55
Gráfico 5: Clasificación morfológica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes).....	56
Gráfico 6: Clasificación morfológica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, por edad durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes).....	57

Gráfico 7: Clasificación Inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según sexo. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes).....58

Gráfico 8: Clasificación Inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según edad. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes).....59

Gráfico 9: Grupo de riesgo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes).....60

Gráfico 10: Motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)61

Gráfico 11: Relación entre el grupo de riesgo y el motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)62

Gráfico 12: Tratamiento suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 61 pacientes)63

Gráfico 13: Número de sitios anatómicos irradiados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica.64

Gráfico 14: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos).....65

Gráfico 15: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos).....66

Gráfico 16: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por grupos de edad durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 60 casos).....67

Gráfico 17: Relación entre el grupo de riesgo y la localización anatómica irradiada en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)68

Gráfico 18: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según localización anatómica y número de campos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)69

Gráfico 19: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)70

Gráfico 20: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación y localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)71

Gráfico 21: Efectos adversos presentados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes).....72

Gráfico 22: Efectos adversos presentados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)73

Gráfico 23: Número de efectos adversos presentados por paciente, en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes).74

Gráfico 24: Relación entre la dosis promedio (Gy) suministrada y el número total de efectos adversos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)75

Gráfico 25: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos neurológicos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes)76

Gráfico 26: Relación entre los efectos adversos neurológicos con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron

tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes).....	77
Gráfico 27: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada y la localización anatómica, según efectos adversos en la piel. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes).....	78
Gráfico 28: Relación entre los efectos adversos en la piel con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes).....	79
Gráfico 29: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos en el área testicular. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 30 pacientes)	80
Gráfico 30: Tipo de efecto adverso presentados en los pacientes con efectos secundarios agudos asociados al tratamiento con radioterapia externa de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica (N = 37 pacientes).....	81
Gráfico 31: Protocolo al inicio del tratamiento en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes).....	82
Gráfico 32: Relación entre el protocolo al inicio del tratamiento y el motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con	

radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 18 pacientes) 83

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)	85
Cuadro 2: Clasificación morfológica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes).....	86
Cuadro 3: Clasificación inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según sexo. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes).....	87
Cuadro 4: Clasificación inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según grupos de edad. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes).....	88
Cuadro 5: Relación entre el grupo de riesgo y el motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)	89
Cuadro 6: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)	90
Cuadro 7: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de	

Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por grupos de edad durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 60 casos) 91

Cuadro 8: Relación entre el grupo de riesgo y la localización anatómica en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)..... 92

Cuadro 9: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según localización anatómica y número de campos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos) 93

Cuadro 10: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos) 94

Cuadro 11: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación y localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos) 95

Cuadro 12: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos neurológicos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes) 96

Cuadro 13: Relación entre los efectos adversos neurológicos con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes) 96

Cuadro 14: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada y la localización anatómica, según efectos adversos en la piel. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)..... 97

Cuadro 15: Relación entre los efectos adversos en la piel con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)..... 98

Cuadro 16: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos testiculares. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 30 pacientes)..... 99

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas son el cáncer más común en la niñez. Entre estas, la leucemia linfocítica aguda (LLA) es 5 veces más común que la mieloide aguda (LMA). ¹

Siendo entonces la leucemia linfocítica aguda es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los niños. ^{2,3}

En Costa Rica, se reportan 50 casos nuevos de LLA por año. Lo que corresponde a 31% de todos los diagnósticos de cáncer en la población menor de 13 años atendida en el Hospital Nacional de Niños.

El pico de incidencia ocurre entre los 2 y los 5 años de edad. Acontece con más frecuencia en varones que en niñas.

Inmunofenotipo: los marcadores CD (Cluster de diferenciación), son los mismos usados en la leucemia linfocítica aguda de los adultos y el subtipo inmunológico de las células tumorales es usado para establecer el grupo de riesgo del niño. Aproximadamente del 70 al 80% de los casos de la leucemia linfocítica aguda en niños son del linaje de los precursores de la línea B, estos son positivos por el CD10+ CD19+ y a veces por el CD20+.

Los casos de leucemia linfocítica aguda de células T que comprenden entre el 15% y el 17% de todos los casos de LLA, son positivos por CD2, 3, 4, 5, y 8. ⁴

A los niños con leucemia linfoblástica aguda se les trata, según sus grupos de riesgo definidos tanto por características clínicas como de laboratorio. ⁵ Esto se hace para que pacientes con características favorables, que los harán más susceptibles a algún tratamiento, no deban ser sometidos a terapias demasiado agresivas, y que reciban solo la dosis apropiada de tratamiento. Y aquellos individuos cuyas características tanto clínicas como de laboratorio los hagan más propensos a fallas terapéuticas, reciban desde un inicio una dosis de tratamiento adecuada para reducir este riesgo o sean tratados de manera más intensiva.

Para determinar la intensidad de la inducción del tratamiento, con variaciones entre un protocolo de tratamiento y otro, se utilizan criterios como el inmunofenotipo, la

presencia o ausencia de enfermedad extramedular, el pretratamiento con esteroides, la cantidad de leucocitos al diagnóstico y la clasificación por grupo de riesgo.

Ciertos sitios extramedulares se consideran sitios santuario, ya que son espacios anatómicos en los que no penetran de igual manera los fármacos quimioterapéuticos de administración oral e intravenosa que habitualmente se usan para tratar la LLA.

Los dos sitios santuario más importantes en la LLA infantil son el sistema nervioso central (SNC) y los testículos. Para un tratamiento exitoso de la LLA se requiere una terapia integral que tome en cuenta la enfermedad tanto clínica o subclínica de la leucemia.

Por eso, se han buscado nuevas formas de terapia para estos sitios “santuario extramedulares” que mejoren la respuesta a la enfermedad en los lugares donde la terapia “tradicional” no es tan exitosa.^{6,7} Entre ellas está la radioterapia, como centro de esta investigación.

Sistema nervioso central (SNC): Aproximadamente el 3% de los pacientes tienen compromiso del SNC al momento del diagnóstico (definido como líquido cefalorraquídeo con ≥ 5 glóbulos blancos/ μl , con linfoblastos o presencia de parálisis de los nervios craneales).⁹

La presencia o ausencia de leucemia en el SNC tiene importancia pronóstica. Los pacientes sometidos a una punción lumbar diagnóstica no traumática se pueden asignar a una de tres categorías según el número de glóbulos blancos/ μl y la presencia o ausencia de blastocitos de la siguiente manera:

- SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastocitos independientemente del recuento de glóbulos blancos (GB).
- SNC2: LCR con menos de 5 GB/ μl y blastocitos.
- SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 o más GB/ μl y blastocitos.

Los tratamientos dirigidos al SNC son la quimioterapia intratecal, la quimioterapia sistémica dirigida al SNC y la irradiación craneal.⁴

Testículos: El compromiso testicular al momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente el 2 % de los niños. En los primeros ensayos de LLA, el compromiso testicular en el momento del diagnóstico era un factor pronóstico adverso. Sin embargo, no está clara la importancia pronóstica del compromiso testicular inicial con un tratamiento inicial más intensivo. Por eso, investigaciones como esta, se suman a la bibliografía actual y sumarán más casos para la estadística y análisis de la terapia en estos sitios.⁹

La radioterapia juega un papel importante para:⁸

1. Casos en los que haya diseminación a SNC (ya sea por infiltración inicial o por recaída), o a testículos (por recaída).
2. Para reducir el dolor en invasión ósea de la leucemia.
3. Para condicionamiento previo a un trasplante de MO.

En la elección del tratamiento con radioterapia participan diferentes factores, como el pronóstico del paciente de acuerdo a la clasificación al diagnóstico, la respuesta al tratamiento inicial y, si existe enfermedad residual o recaída luego de la terapéutica utilizada. Una combinación de las modalidades de estas terapias, podría ser necesaria para mejorar el cuidado individual de cada paciente.⁸

En Costa Rica se han utilizado, durante el periodo de tiempo del estudio, diversos protocolos para el manejo y tratamiento de estos pacientes.

Al diagnóstico inicial, se utilizó de 1997 al 2009, el protocolo de Dallas Fort Worth II (Dallas 99) y luego del 2009 al 2016 el protocolo de AHOPCA 2008.⁹

Con ambos protocolos estaba indicada la radioterapia para casos de:

- Infiltración a SNC al diagnóstico (SNC 3)
- LLA del inmunofenotipo T, con más de 100 000 leucocitos al diagnóstico
- Presencia del cromosoma Philadelphia, es decir la traslocación 9,22.

En el primer caso (SNC 3) se estaría realizando una radiación terapéutica y en los dos últimos, una radiación profiláctica por el riesgo aumentado que tienen estos pacientes de recaída a SNC.

Sin embargo, con el protocolo de AHOPCA 2008 se incluían algunas indicaciones de radiación profiláctica más: ⁹

- LLA T con mala respuesta a la prednisona.
- Hipodiploidías (Menos de 45 cromosomas)
- Presencia de la traslocación t(4,11)

Con respecto a los protocolos utilizados para recaídas. Se usó el protocolo de LLA – 90, en caso de recaídas hematológicas aisladas o asociadas a SNC o testículos. O el protocolo de recaída meníngea, en caso de recaída a SNC aislada.

Existe en la actualidad una gran variedad de técnicas que han sido desarrolladas para la terapia con radiación: ⁸

- La radioterapia con rayo externo (EBRT) que actualmente usa técnicas de radioterapia conformacional en tres dimensiones (3D-CRT) para maximizar la dosis de radiación al tumor y minimizar la exposición de tejido normal. Con el advenimiento de nuevo conocimiento en el campo de la física y avances en el campo de la informática, existen variantes de las técnicas tridimensionales como la IMRT (terapia de radiación con intensidad modulada) y la IGRT (terapia de radiación guiada por imágenes) que han sido introducidas mejorando esta modalidad de radioterapia.
- Técnicas estereotácticas como la radiocirugía estereotáctica y la terapia de radiación estereotáctica corporal utilizan una fracción única o un número limitado de fracciones de radiación para la ablación tumoral. Estas técnicas se basan en dar a una localización tumoral un tratamiento muy avanzado y preciso usando imágenes de resonancia magnética o tomografía computarizada combinadas con la inmovilización del paciente.

- La braquiterapia es una fuente de radiación colocada dentro o contigua al área que requiere tratamiento. Es particularmente importante en el manejo del cáncer de próstata y malignidades ginecológicas.

El mecanismo de acción de cómo la radioterapia daña el ADN, se basa primariamente en ionizar los átomos que componen las cadenas de ADN. Esto resulta en la ruptura de uniones moleculares y atómicas, la ruptura de la doble hélice, lo que es considerado como la causa mayor de letalidad celular.¹⁰

La eficacia terapéutica se basa en la capacidad incrementada de reparación que tiene el ADN de las células normales en comparación con las células tumorales posterior a la exposición a la radiación. Por lo que la dosis total de radiación es entregada en pequeñas fracciones en un período de semanas para permitir que el tejido normal sane y se repare más en comparación al tejido tumoral, acumulando este el daño mayor.¹⁰

Los efectos secundarios de la radiación incluyen tantos efectos agudos que se deben al edema en y, alrededor de los tejidos que se irradian y, efectos secundarios que pueden no aparecer hasta años o décadas después del tratamiento.

Los efectos secundarios experimentados por los pacientes durante o después de un curso de radioterapia (RT), dependen en gran manera del área anatómica de tratamiento (la cual está disminuida en pacientes pediátricos) y están relacionados con factores de tratamiento como la dosis acumulada, la dosis por fracción, la proximidad de tejidos y órganos sensibles y el efecto de otros tratamientos del cáncer como la cirugía y la quimioterapia.¹¹

La mayoría de sus efectos secundarios son predecibles y se limitan al área tratada del paciente. Cuando el edema del tejido baja posterior a la finalización del tratamiento, los efectos agudos se resuelven. Sin embargo, puede haber secuelas de la radioterapia debido a fibrosis.^{11,12}

Las toxicidades específicas a largo plazo están relacionadas con los órganos expuestos y la dosis de radiación, por ejemplo:

- La infertilidad, que en pacientes pediátricos y jóvenes adultos es un efecto adverso de la radiación a los ovarios y testículos, los cuales son altamente sensibles a la radiación. ¹³
- La aparición de tumores secundarios relacionados con radioterapia previa ¹⁴, es un riesgo que se debe tener muy presente en la población pediátrica.

Aproximadamente, el 98 % de los niños con LLA alcanzan la remisión y se prevé que cerca del 85 % de los pacientes entre 1 y 18 años con LLA recién diagnosticada tratados con los regímenes actuales sean sobrevivientes sin complicaciones a largo plazo, y que 90 % estarán vivos a los 5 años. ¹⁵

A pesar de los avances logrados en el tratamiento de la LLA infantil, todavía hay numerosas interrogantes biológicas y terapéuticas por responder antes de que se logre el objetivo de curar a cada niño con LLA con la menor toxicidad relacionada.

En la investigación sistemática de estas interrogantes, es donde reside la importancia del presente estudio, sin olvidar que, en Costa Rica, el 100% de los pacientes menores de 13 años se concentra en el HNN, ya que es el centro nacional de tratamiento de estos padecimientos en las edades pediátricas mencionadas, lo que aumenta aún más la importancia de trabajos como este.

JUSTIFICACIÓN

La importancia de este estudio es que es el primero en realizarse sobre, propiamente el uso de la radioterapia externa en la población pediátrica con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en nuestro país.

Se propone recolectar la información de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con este diagnóstico, los tratamientos, en especial la radioterapia y los efectos secundarios agudos y crónicos asociados, durante el periodo de tiempo señalado para este estudio.

Esta información puede ayudar también a determinar si la terapia con radiaciones ionizantes en estos pacientes fue con carácter curativo o paliativo, y acorde con el protocolo utilizado.

Al darse la radioterapia externa de los pacientes del Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, únicamente en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, se estarían evaluando la totalidad de pacientes en el período establecido para esta investigación.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.

Objetivos específicos:

- a) Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
- b) Identificar las características clínicas presentadas por los pacientes de acuerdo con el diagnóstico inicial y el grupo de riesgo.
- c) Determinar el esquema terapéutico utilizado en la población en estudio según el grupo de riesgo del paciente.
- d) Describir el tipo de tratamiento con radioterapia realizado en cada paciente.
- e) Enumerar los efectos secundarios agudos de los pacientes durante la aplicación de la radioterapia externa.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio es de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo. Para su realización se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes. Además se revisaron los registros de los servicios de Radioterapia, Hematología y del laboratorio de investigación. La información fue recopilada basándose en una hoja de recolección previamente estructurada.

Se tomaron datos demográficos, tales como sexo, edad y provincia de residencia. También tipo de LLA, grupo de riesgo que se le dio al paciente al diagnóstico, sitio anatómico de la irradiación, el tratamiento recibido, asociado a la radioterapia. La técnica de radioterapia empleada, la dosis utilizada, el número de campos y los efectos secundarios que se observaron asociados a la radioterapia.

Un mismo paciente pudo haber recibido radioterapia en más de una ocasión, por diferentes recaídas.

Población del estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.

Esta población constituye la totalidad a nivel nacional, debido a que el HNN, es el único centro nacional de referencia para pacientes menores de 13 años, con dicho diagnóstico.

Criterios de inclusión

- Rango de edad: 0 a 13 años.
- Sexo: Sin restricción.

- Etnia: Sin reserva.
- Centro de atención: HNN, servicio de Radioterapia del Departamento de Hemato-oncología.
- Diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda
- Tratados con radioterapia
- Periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos expedientes clínicos no aportaran al menos el 50% de la información necesaria.

Tamaño de la muestra

Se utilizó el total del universo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.

Se revisaron 66 expedientes clínicos. Excluyéndose posteriormente 8 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión:

- 2 por no haber sido irradiados por causa diferente de la LLA.
- 1 por haber recibido radioterapia en una fecha fuera del periodo estipulado.
- 3 por ser mayores de 13 años
- 2 por no contar con el mínimo de información requerida.

Para obtener finalmente con un total de 58 pacientes.

Análisis de los datos

Se utilizó una hoja de recolección de datos y, se confeccionó una base de datos con el programa Epi Info versión 3.1.

Posteriormente se realizó un análisis de la información obtenida utilizando los programas: Excel 2007 y Stata versión 14. Se emplearon métodos estadísticos tales como: tablas de frecuencias simples y/o asociación, valores promedios, mínimos, máximos, cuartiles, desviación estándar, valores observados y porcentajes, en muchos casos se dejaron los valores absolutos y los valores relativos para contextualizar más la información.

ASPECTOS ETICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-040-2017.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont.

El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito. El principio de beneficencia no fue alterado.

El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos.

Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

1. Caracterización de la población en estudio

La población en estudio consta de 58 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, menores de 13 años, atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.

1.1 Características de los pacientes

El 79,3% de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017, fueron hombres. (Gráfico 1)

El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fue $7,3 \pm 2,6$ años, el paciente más joven tenía 2,6 años y el mayor 12,9 años, el 50% de los pacientes (observaciones centrales) tenía edades entre los 5,2 años y 9,6 años, el 25% de los pacientes tenía 9,6 años o más. (Gráfico 2) (Cuadro 1)

El promedio de edad de las pacientes femeninas con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fue $5,3 \pm 2,3$ años, con un rango de edad de entre 2,6 años y 11,1 años, el 75% de las pacientes tenía 6,3 años o menos. (Gráfico 2) (Cuadro 1)

El promedio de edad de los pacientes masculinos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fue $7,9 \pm 2,5$ años, con un rango de edad de entre 3,7 años y 12,9 años, el 75% de las pacientes tenía 9,9 años o menos. (Gráfico 2) (Cuadro 1)

En general, los pacientes hombres con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa eran mayores que las mujeres en promedio.

La variable edad (años) presenta una asimetría positiva; es decir, que el 78,5% de los pacientes tienen edades entre 4,0 años y 10,0 años. (Gráfico 3)

Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa residían principalmente en las provincias de San José, Alajuela y Limón (67,3%). (Gráfico 4)

1.2 Clasificación Morfológica

1.2.1 Clasificación Morfológica por Sexo

El 84,2% de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fueron clasificados con morfología L1 y a su vez fueron más hombres que mujeres en las dos clasificaciones morfológicas. (Gráfico 5)

1.2.2 Clasificación Morfológica por Edad

El 80,8% de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa clasificada con morfología L1 tenían entre 4,0 y 10,0 años de edad. (Gráfico 6) (Cuadro 2)

1.3 Clasificación Inmunofenotípica

1.3.1 Clasificación Inmunofenotípica por Sexo

La clasificación inmunofenotípica más frecuente en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, es la B común (48 pacientes; 84,2%). La segunda más frecuente, fue la T cortical (5 pacientes; 8.8%). En el grupo de otras clasificaciones inmunofenotípicas se encuentran dos pacientes Pre-T, una paciente femenina de 7,5 años y otro paciente masculino de 9,6 años; así mismo, un paciente masculino de 6,3 años con clasificación inmunofenotípica Pre B tardía y un paciente masculino de 7,0 años clasificado como B Nula. (Gráfico 7) (Cuadro 3)

1.3.2 Clasificación Inmunofenotípica por Edad

La clasificación inmunofenotípica más frecuente en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fue la B común y se presentó principalmente en los pacientes entre los 4,0 y 6,0 años. (Gráfico 8) (Cuadro 4)

1.4 Grupo de Riesgo

Más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa se catalogaron dentro del grupo de riesgo alto. (Gráfico 9)

1.5 Motivo de la Radiación

En el 67,7% de los casos y no pacientes (porque tres de los pacientes tuvieron más de un motivo de radiación) el motivo de la radiación fue la recaída. (Gráfico 10)

1.5.1 Relación entre el grupo de riesgo y el motivo de la radiación

En los grupos de riesgo estándar e intermedio el motivo de la radiación fue únicamente por recaída. En el grupo de riesgo alto este motivo fue tanto por recaída, como también por profilaxis e infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC). (Gráfico 11) (Cuadro 5)

1.6 Tratamiento

La quimioterapia y la radioterapia se aplicaron al total de pacientes en estudio. La cirugía sólo se aplicó a un paciente. (Gráfico 12)

1.7 Localización anatómica

En el 94,8% de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa, la localización anatómica donde recibieron la radiación fue en un solo sitio. (Gráfico 13)

En porcentajes muy similares, los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fueron irradiados a nivel de SNC o en el área testicular. (Gráfico 14)

1.7.1 Localización anatómica en relación con el sexo

En aproximadamente la mitad de los casos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa, la radiación fue a nivel de SNC y en la otra mitad a nivel testicular.

En los pacientes en los que se irradió a SNC, el sexo masculino fue el predominante. (Gráfico 15) (Cuadro 6)

1.7.2 Localización anatómica por grupos de edad

Tanto los pacientes irradiados a SNC, como los irradiados a testículos, fueron principalmente pacientes entre los 4,0 años y 10,0 años de edad. (Gráfico 16) (Cuadro 7)

1.7.3 Relación entre el grupo de riesgo y la localización anatómica

En todos los grupos de riesgo (Estándar, Intermedio y Alto) se encontraron pacientes que recibieron radioterapia a Sistema Nervioso Central (SNC) y a testículos. Siendo mayor el número de pacientes en el riesgo alto. (Gráfico 17) (Cuadro 8)

1.7.4 Dosis de irradiación por localización anatómica y número de campos

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en Sistema Nervioso Central (SNC) y en un campo fue $16,0 \pm 3.5$ Gy, con un rango entre 12,0 Gy y 18 Gy (tres casos). (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en Sistema Nervioso Central (SNC) y en dos campos fue $15,1 \pm 3,0$ Gy, con un rango entre 12,0 Gy y 18 Gy. (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en Sistema Nervioso Central (SNC) y en tres campos fue $18,0 \pm 0,0$ Gy (un caso). (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en Sistema Nervioso Central (SNC) y en cuatro campos fue $15,3 \pm 3,1$ Gy, con un rango entre 12,0 Gy y 18 Gy. (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en el área testicular y en un campo fue $24,0 \pm 0,0$ Gy, (18 casos). (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en el área testicular y en dos campos fue $22,9 \pm 3,6$ Gy, con un rango de entre 12,0 Gy a 24,0 Gy. (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en el área testicular y cuatro campos fue $22,0 \pm 0,0$ Gy, (1 caso). (Gráfico 18) (Cuadro 9)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa en forma de irradiación nodal total y sin campo especificado fue $8,0 \pm 0,0$ Gy (un caso). (Gráfico 18) (Cuadro 9)

1.7.5 Dosis de irradiación según el motivo de la radioterapia

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa debido a infiltración del SNC fue de $17,0 \pm 2,4$ Gy, con un rango de dosis de 12,0 Gy a 18,0 Gy. A un solo paciente se le aplicó 12 Gy. (Cuadro 10) (Gráfico 19)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa por Irradiación Nodal Total previo a trasplante de médula ósea fue $8,0 \pm 0,0$ Gy, (un caso). (Cuadro 10) (Gráfico 19)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa de manera profiláctica por ser de alto riesgo, fue de $12,5 \pm 1,7$ Gy, con un rango de dosis entre 12,0 Gy a 18,0 Gy. A un solo paciente se le aplicó 18 Gy. (Cuadro 10) (Gráfico 19)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa por una recaída fue $21,9 \pm 3,2$ Gy, con un rango de dosis entre 12,0 Gy a 24,0 Gy. (Cuadro 10) (Gráfico 19)

1.7.6 Dosis de irradiación según el motivo de la radioterapia y la localización anatómica.

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa por recaída a SNC fue $17,8 \pm 0,6$ Gy, con un rango de dosis entre 16,0 Gy a 18,0 Gy. (Gráfico 20) (Cuadro 11)

El promedio de dosis suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa por recaída testicular fue $23,5 \pm 2,2$ Gy, con un rango de dosis entre 12,0 Gy a 24,0 Gy. (Gráfico 20) (Cuadro 11)

1.8 Efectos adversos

El 63,8% de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa, presentaron al menos un efecto adverso con la radioterapia. (Gráfico 21)

En este estudio no se presentaron efectos adversos de tipo hematológicos, infecciosos, gástricos o pulmonares asociados a la radioterapia. Los dos principales efectos adversos, que presentaron los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fueron los relacionados con la piel y el área testicular. (Gráfico 22)

El 48,3% de los pacientes con efectos secundarios asociados al tratamiento con radioterapia externa de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, presentó un único efecto adverso, a partir del inicio del tratamiento. (Gráfico 23)

1.8.1 Relación entre la dosis y los efectos adversos

Teniendo el número de efectos individuales por paciente y la dosis promedio suministrada por paciente (en solo tres pacientes hubo dos o tres dosis), se relaciona el número de efectos secundarios totales con la dosis promedio por paciente. Encontrándose que las dosis suministradas no están relacionadas con el número de efectos adversos totales presentados, porque tanto en los pacientes que no tuvieron efectos adversos, como en los pacientes que tuvieron al menos un efecto adverso, las dosis estuvieron entre los 12 Gy a los 24 Gy. (Gráfico 24)

1.8.2 Relación entre la dosis de radiación y los efectos adversos neurológicos

Todos los pacientes con localización anatómica en el Sistema Nervioso Central (SNC, 31 pacientes) pueden presentar efectos adversos neurológicos, el 29,0% de los pacientes presentaron efectos neurológicos y las dosis de radiación suministradas fueron 12 Gy (1 paciente) y el resto 18 Gy, el 71,0% de los pacientes no presentó efectos adversos neurológicos. (Gráfico 25) (Cuadro 12)

1.8.3 Relación entre el motivo de la radiación, la localización anatómica y los efectos adversos neurológicos

El 29,0% de los pacientes presentaron efectos neurológicos y el motivo principal para la radiación fue la recaída; en los pacientes que no presentaron efectos adversos neurológicos el principal motivo de la radiación fue la profilaxis. (Gráfico 26) (Cuadro 13)

1.8.4 Relación entre la dosis de radiación, la localización anatómica y los efectos adversos en piel

El 34,5% de los pacientes en estudio presentaron efectos adversos en la piel, estos fueron localizados mayoritariamente en el SNC con 12 Gy y 18 Gy como las dosis de radiación más frecuentes; en el área testicular la dosis más frecuente fue 24 Gy. (Gráfico 27) (Cuadro 14)

1.8.5 Relación entre el motivo de la radiación, la localización anatómica y los efectos adversos en piel

El 34,5% de los pacientes en estudio presentaron efectos adversos en la piel, estos fueron localizados principalmente en el SNC seguidos por el área testicular y los motivos de la radiación en el SNC fueron por recaída y profilaxis y en el área testicular por recaída. (Gráfico 28) (Cuadro 15)

1.8.6 Relación entre la dosis de radiación y los efectos adversos en el área testicular

El 60,0% de los pacientes presentaron efecto adverso en el área testicular y a todos los pacientes les suministraron una dosis de radiación de 24 Gy, en los que no presentaron efectos adversos en el área testicular les suministraron principalmente dosis de radiación de 24 Gy. (Gráfico 29) (Cuadro 16)

Todos estos pacientes tuvieron como motivo de la radiación la recaída y en el área anatómica testicular.

DISCUSIÓN

El Hospital Nacional de Niños (HNN), es el único centro de Costa Rica que cuenta con un Departamento de Hemato-oncología pediátrico, por lo que el 100% de la población pediátrica menor de 13 años, con malignidades se atiende en este centro y por lo tanto este estudio es reflejo de la realidad nacional en esta población.

Es por esto, que se optó por todo paciente menor de 13 años, ya que esta es la edad de corte que atiende este hospital. Pacientes adolescentes no se incluyeron en el estudio, por que si se diagnostican a una edad mayor de los 13 años, probablemente serán atendidos en alguno de los centros hospitalarios terciarios de adultos y no en el HNN. Cosa que podría sesgar el número total de casos del estudio y no se tendría el 100% de la población.

En Costa Rica existen 3 estudios previos, en relación a la radioterapia recibida por la población pediátrica, en los que se menciona a los pacientes con diagnóstico de LLA. Cerdas publicó en el 2014, el análisis de la población menor de 18 años que recibió radioterapia con acelerador lineal en el Hospital México del 2008 al 2010.¹⁶ Morales en el 2017 estudió los efectos secundarios de la radioterapia en pacientes con enfermedades malignas del 2015 al 2016.¹⁷ Y Acuña también en el 2017, analizó los pacientes con enfermedad oncológica que recibieron radioterapia del 2015 al 2016.¹⁸

Es decir que, en nuestro país, la radioterapia pediátrica es un tema que recientemente se comienza a investigar. Y no existe ningún estudio acerca de esta terapia, exclusivo en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). De ahí radica entonces la importancia de esta investigación, que se trata del primero a realizarse en Costa Rica acerca de la radioterapia específicamente en los pacientes con la malignidad más frecuente de la población pediátrica.

Este trabajo de investigación recolectó 58 pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2017.

Estos finalmente se convierten en 62 casos, ya que dos de los pacientes recibieron radioterapia en dos ocasiones diferentes, por dos recaídas diferentes y uno en tres

ocasiones y situaciones diferentes, por dos recaídas y una irradiación nodal total, como parte de la preparación para un trasplante de médula ósea.

La mayoría de pacientes de este estudio son del género masculino, específicamente un 79.3% (46 pacientes). Resultado que concuerda con lo reportado en la literatura tanto nacional (Cerdas¹⁶, Morales¹⁷, Acuña¹⁸), como internacional (Selo¹⁹, Halperin²⁰, Ward²).

Sin embargo, es importante recalcar que como en este estudio se recolectó solamente la población de LLA que recibió tratamiento con radioterapia externa, casi la mitad de los pacientes son niños irradiados a nivel testicular, lo que podría aumentar todavía más el porcentaje de la población masculina.

El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa fue de $7,3 \pm 2,6$ años. El paciente más joven tenía 2,6 años y el mayor 12,9 años. El 50% de los pacientes tenía edades entre los 5,2 años y 9,6 años.

Con respecto a la paciente de menor edad, de 2,6 años. Se debe recalcar que fue una paciente irradiada por LLA de alto riesgo, por infiltración a SNC al diagnóstico. Quien posteriormente, presenta una recaída hematológica aislada 14 meses fuera de quimioterapia. La paciente no logra la remisión en esta ocasión y fallece a los 6 años de edad. Por lo que es un caso al que no se le pudo dar seguimiento para evaluar las posibles secuelas neurocognitivas de la radioterapia.

Chen et al. publicaron en el 2017, acerca de las diferencias en talla y peso en pacientes con LLA irradiados. Documentando una edad media del inicio de radioterapia a los 7 años (rango, 2-14 años). Y analizándolo según el sexo: las mujeres tenían una edad media de inicio de radioterapia de 6 años versus 9 años para los hombres.²¹ Esto concuerda y es muy similar a lo encontrado en nuestro estudio, en el que la edad promedio del inicio de la radioterapia fue de $7,3 \pm 2,6$ años. Y desglosándolo por género, el promedio de edad de las pacientes femeninas fue de $5,3 \pm 2,3$ años, versus $7,9 \pm 2,5$ años para los pacientes masculinos.

En cuanto a la clasificación inmunofenotípica, en este estudio se encontró que el tipo más común, en un 87.7% (50 pacientes), era el de linaje de células B, siendo el más frecuente el subtipo B-común. Este hallazgo se explica fácilmente, porque el inmunofenotipo más frecuente de las LLA es el Pre-B temprano o B común y por lo tanto, es el más observado también en los pacientes que requirieron radioterapia incluidos en este trabajo.

Con respecto al inmunofenotipo de linaje de células T, se encontró un 12.3% (7 pacientes), siendo el subtipo más frecuente el T-cortical.

Esto se describe de manera similar en la literatura. Por ejemplo, Halperin et al. reportan leucemias de precursores B en un 85% y de precursores T en 11%.²⁰ También, Moghrabi encuentra un 88% del primer tipo mencionado y un 15% del segundo.²²

La clasificación de riesgo de los pacientes con LLA usualmente se divide en riesgo estándar, intermedio y alto. En este estudio el mayor porcentaje de pacientes tenían un riesgo alto al diagnóstico (56.9%). Esto porque como se trata de un estudio exclusivo de los pacientes que recibieron radioterapia, una gran parte de los participantes reclutados requirieron radiación profiláctica o por infiltración a SNC al diagnóstico y por ende, eran de alto riesgo desde el inicio.

En segundo lugar, estaban los pacientes con riesgo estándar (25.9%).

Con respecto a esto, es importante recordar que no todos los pacientes recibieron el mismo protocolo de tratamiento. Y por lo tanto, la definición de los riesgos varía entre un protocolo y otro. De los pacientes incluidos, al diagnóstico 11 pacientes (18.9%) se trataron con el protocolo Dallas DFW II y 46 pacientes (79.3%) con el protocolo AHOPCA 2008.⁹

Curiosamente, al analizar la relación entre el motivo de la radiación y el riesgo inicial, sin tomar en cuenta el protocolo utilizado, se encuentra que los pacientes que más recibieron tratamiento con radioterapia externa debido a una recaída son los del riesgo estándar inicial.

Esto probablemente debido a que los pacientes que inicialmente eran de riesgo alto recibieron protocolos de tratamiento más agresivos y por lo tanto, finalmente recayeron menos.

En este estudio se encontró en porcentajes casi iguales, la localización anatómica de la irradiación en Sistema Nervioso Central (SNC) (50%) y en testículos (48.4%), diferencia de un solo paciente. Esto porque el principal motivo de la radioterapia en un 67.7% de los casos fue por recaída.

Sin embargo, hay que tomar en cuenta, que en SNC también existen los motivos de irradiación de profilaxis e infiltración de SNC al diagnóstico (SNC3). Entonces esto nos traduce que los 28 pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia en testículos, fue por recaída, pero de los 29 pacientes que se irradiaron a SNC, solo 10 fue por recaída, ya que en 13 pacientes fue por profilaxis y en 6 pacientes fue por infiltración al diagnóstico. Es decir, en este estudio se encontró un mayor porcentaje de recaída a testículos, que a SNC.

El tratamiento utilizado en el 100% de los pacientes fue tanto la radioterapia, que era criterio de inclusión para el estudio, como la quimioterapia. Solo un paciente recibió cirugía como parte del manejo de la recaída testicular. Este porcentaje de tratamiento quirúrgico es mucho menor al reportando por otros estudios (Morales¹⁷). Probablemente porque este estudio es específico de pacientes con LLA y por lo tanto las cirugías son menos frecuentes en comparación con los tumores sólidos oncológicos.

Al analizar las dosis de radioterapia, encontramos que los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que se trataron con radioterapia externa en el SNC, recibieron dosis en un rango entre 12,0 Gy y 18 Gy.

Con respecto a las dosis a nivel testicular, la mayoría de pacientes recibieron una dosis de 24 Gy, con un único paciente que recibió 12 Gy, por tratarse de irradiación a un único testículo, por haber requerido previamente una orquidectomía unilateral por atrofia testicular severa.

Las dosis varían según el protocolo de tratamiento utilizado, según las características del paciente, variando además el número de campos utilizado.

Lo descrito es comparable con lo reportado en la literatura, en donde se describe que para SNC se utiliza una dosis de 12-18 Gy para profilaxis y de 18 Gy para tratamiento y para testículos una dosis de 20-24 Gy (Locatelli²³, Halperin²⁰).

De los 58 pacientes incluidos en este estudio, el 63.8% (37 pacientes) presentaron al menos un efecto adverso a la radioterapia.

Al estudiar estos, en relación con la dosis promedio suministrada por paciente, se observa que no parece haber una relación entre el número de efectos adversos totales y la dosis. Lo anterior se explica, porque tanto los pacientes que tuvieron al menos un efecto secundario, como los que no tuvieron ningún dato de toxicidad, ambos grupos recibieron radioterapia con las mismas dosis entre 12 Gy y 24 Gy. Esto es comparable con lo reportado en el único estudio acerca de los efectos adversos de la radioterapia en población pediátrica de nuestro país, por Morales.

Cabe destacar que se cree que los expedientes podrían tener un subregistro de datos acerca de los efectos adversos de la radioterapia. Igualmente se observa que estos no son registrados según las clasificaciones de toxicidad que se reportan en la literatura. (Sourati²⁴).

Los efectos adversos encontrados en este estudio fueron principalmente a nivel de la piel en un 34.5%, seguido de las manifestaciones a nivel testicular en un 31% y en tercer lugar los efectos neurológicos en 15.5%.

La literatura indica que la radioterapia afecta principalmente los tejidos con mayor recambio celular, razón por lo que la piel y mucosas se afectan con mayor frecuencia (FitzGerald²⁵). Siendo entonces la radiodermatitis uno de los efectos adversos más comunes de la radioterapia (Sourati²⁴).

Esto concuerda con nuestro estudio, en el que los efectos secundarios en piel son los más frecuentes. Asimismo, coincide con el estudio de Morales et al, en el que el mayor

número de pacientes que correspondían a niños con diagnóstico de LLA, los principales efectos secundarios encontrados fueron también en piel.

Al desglosar los efectos adversos específicos según la localización de la radioterapia, encontramos que 29% de los pacientes irradiados a SNC presentaron efectos adversos neurológicos. 34.5% de los pacientes que recibieron radioterapia tanto a SNC como a testículos tuvieron efectos secundarios en piel. Y de los pacientes irradiados a testículos, el 60% presentó algún efecto adverso testicular.

De este 29% de efectos neurológicos, el principal fue la cefalea en un 50% de los pacientes. Los efectos adversos en piel más encontrados fueron la alopecia en un 41% de los pacientes y las radiodermatitis de escroto (quemaduras) en un 31.8%.

De los efectos testiculares el efecto observado con mayor frecuencia fue la hipotrofia testicular (66.7%), seguido de la complicación endocrinológica crónica por la toxicidad a nivel testicular, el hipogonadismo (27.8%). Hay que recalcar que se debe considerar que de ese 31.8% de casos con radiodermatitis escrotal y ese 66.7% de niños con hipotrofia testicular, al darles seguimiento, son pacientes que probablemente van a terminar desarrollando también hipogonadismo y, por lo tanto, al final el porcentaje de pacientes con esta complicación terminaría siendo mucho mayor.

Thorp describe en el 2012, las dosis umbrales de radioterapia, para toxicidad tardía en órganos de riesgo. Entre estos, describe que para testículos, la dosis umbral de 1 -2 Gy llevará al paciente a presentar infertilidad. Como se describió nuestros pacientes se irradian con dosis de 24 Gy (como descrito también por la literatura^{20,23}), es decir con una dosis de 2 Gy por fracción en 12 fracciones. Y es por esto que se explica este número tan alto de efectos secundarios testiculares. Esperando probablemente al dar seguimiento, un número alto también de efectos crónicos, como lo son el hipogonadismo y la infertilidad.

CONCLUSIONES

La radioterapia ha sido parte importante del tratamiento de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda en nuestro país. Tanto en el abordaje inicial como terapia profiláctica en ciertos pacientes de alto riesgo, o en caso de infiltración a SNC al diagnóstico, como también en casos de recaída testicular y a SNC.

Se encontró en este estudio que el sexo masculino fue predominante. Con un promedio de edad al momento de la radiación de $7,3 \pm 2,6$ años. La mayor cantidad de pacientes eran del inmunofenotipo B común y del grupo de alto riesgo al diagnóstico. El principal motivo de la radioterapia fue por recaídas. El 100% de la población se trató con quimioterapia y radioterapia y aproximadamente la mitad de los pacientes se irradiaron a SNC y la otra mitad a nivel testicular. Los principales efectos adversos encontrados fueron en piel y luego los testiculares.

Con estos resultados se puede concluir que se logró caracterizar la población en estudio, obteniendo resultados comparables con lo reportado por la literatura internacional.

Al ser este el primer estudio en el país, acerca de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron tratamiento con radioterapia externa, se deben continuar los esfuerzos por ampliar las investigaciones acerca del tema a nivel nacional, desarrollando bases de datos, que contemplen distintas variables relacionadas con este tema y así poder llegar a comparar resultados con el fin de optimizar dicho tratamiento en esta población vulnerable.

LIMITACIONES Y SEGOS

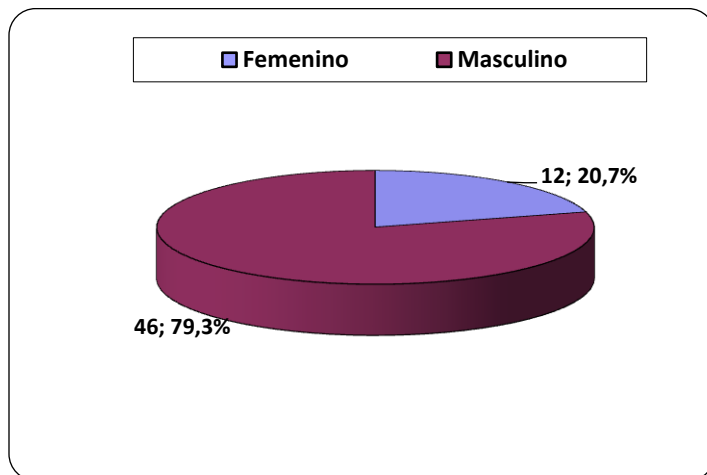
Este estudio tiene las limitaciones propias a las del diseño del mismo. Al ser retrospectivo se encuentran datos incompletos en los expedientes, lo que a su vez puede llevar a un sesgo de información.

RECOMENDACIONES

- Impulsar la creación de nuevos estudios en el tema, para aumentar el conocimiento de esta terapia en la población pediátrica con diagnósticos hemato-oncológicos y así mejorar cada día más el tratamiento y el abordaje que se les brinde.
- Se debe de ser más específico a la hora de realizar las notas médicas. Anotando mayores detalles acerca de los efectos secundarios a la radioterapia. Por ejemplo, con respecto a los grados o clasificaciones de los efectos adversos descritos en la literatura, los cuales se encuentran actualmente muy poco en los expedientes clínicos. Esto con el fin de poder brindar un mejor tratamiento y seguimiento a los pacientes, según el grado de afectación.
- Al haber demostrado que existe un porcentaje de efectos adversos asociados a la radioterapia tan alto como el 63.8%, se deben de buscar medidas de prevención para evitar o disminuir estos efectos. Por ejemplo, observando que las quemaduras radio-inducidas se dan principalmente a nivel testicular, valorar la compra de tratamientos tópicos que se utilizan en otras latitudes, con el fin de reducir la radiodermatitis en estos pacientes, y por consiguiente, o bien, enviar tempranamente estos pacientes a otras especialidades como endocrinología y urología para tratar de disminuir también el número de secuelas crónicas como el hipogonadismo y valorar posteriormente la infertilidad en estos pacientes.

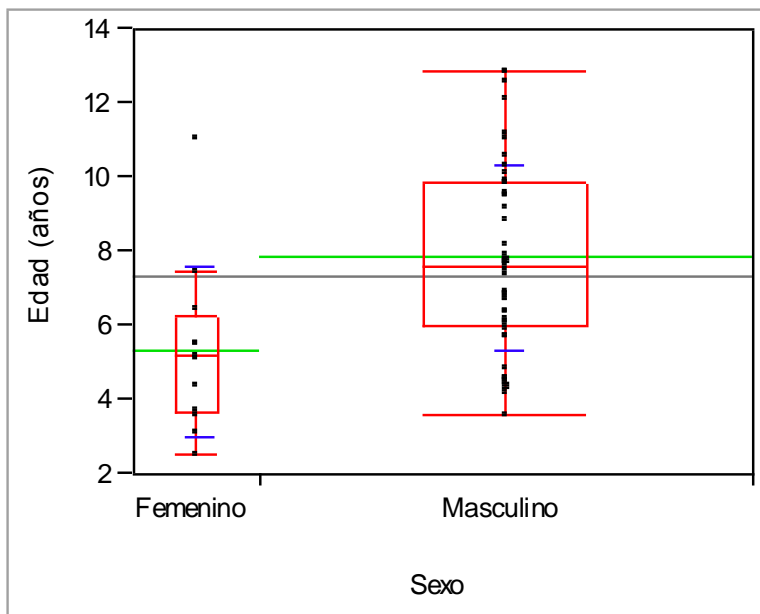
GRÁFICOS

Gráfico 1: Sexo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



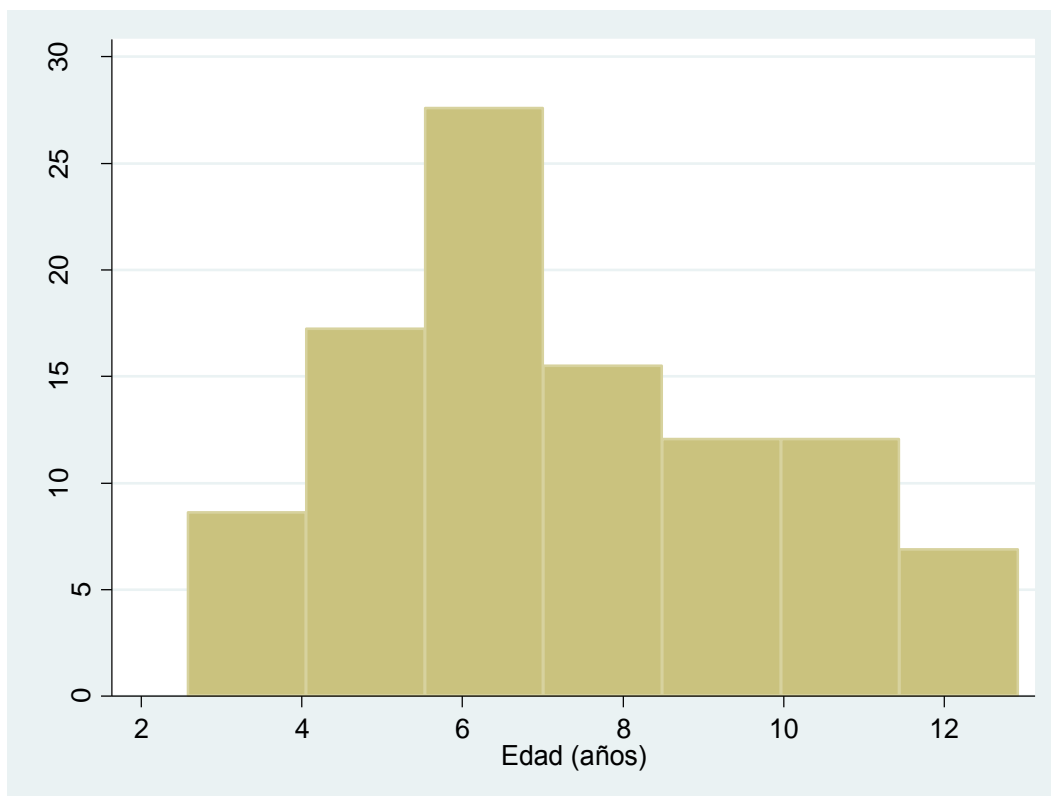
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 2: Estadísticas descriptivas de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



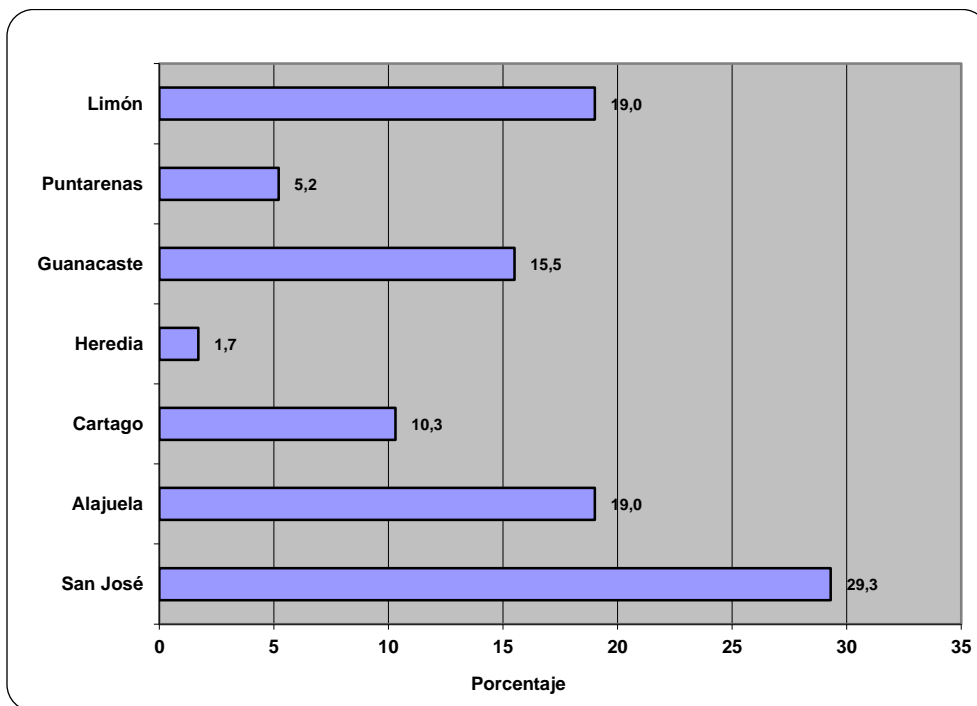
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 3: Histograma de frecuencias de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



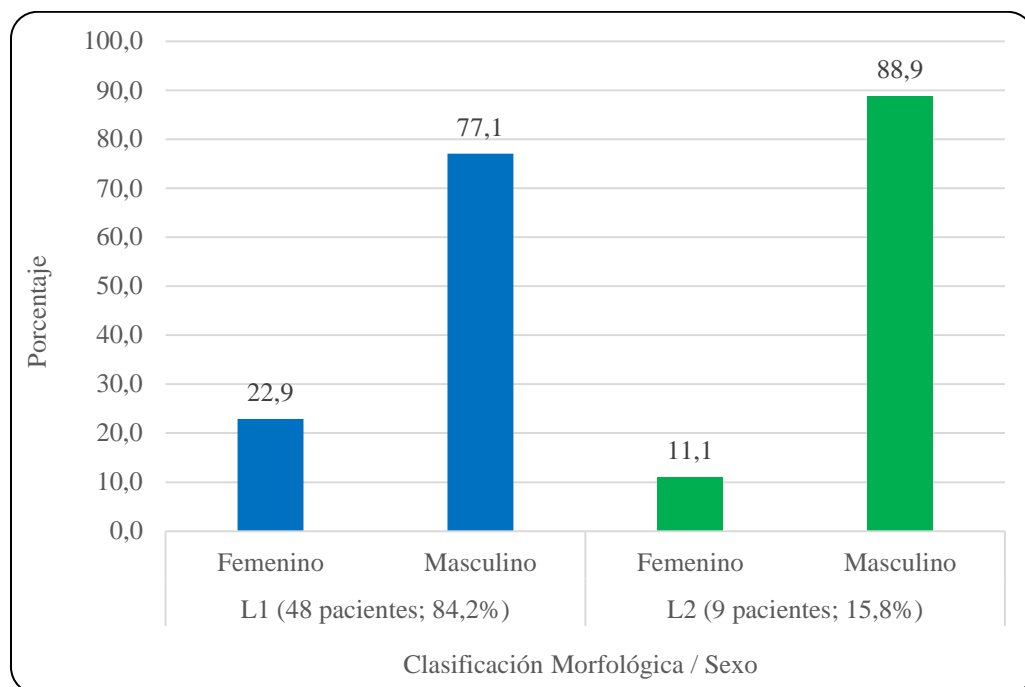
Fuente: Expedientes pacientes HNN

Gráfico 4: Provincia de residencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



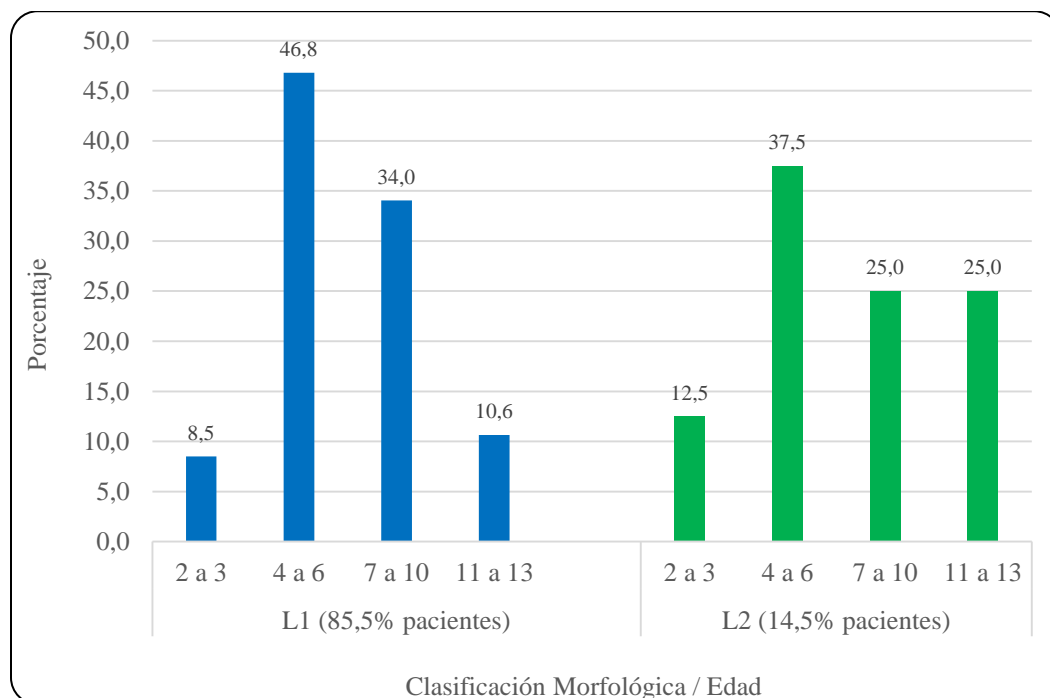
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 5: Clasificación morfológica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes)



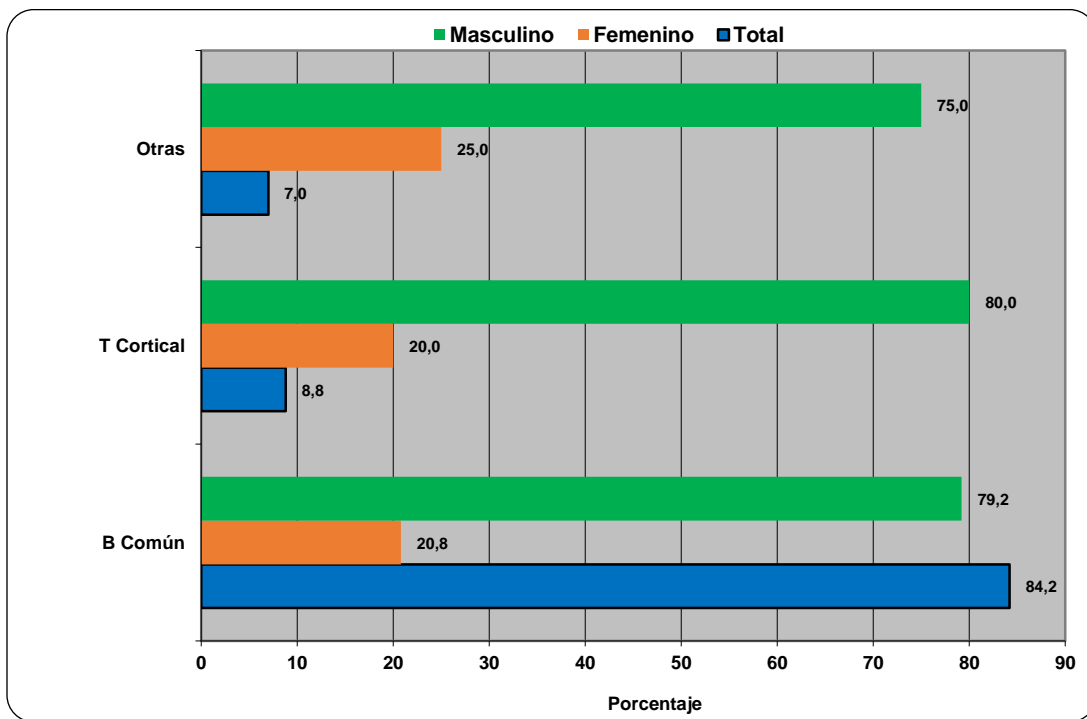
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 6: Clasificación morfológica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, por edad durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)



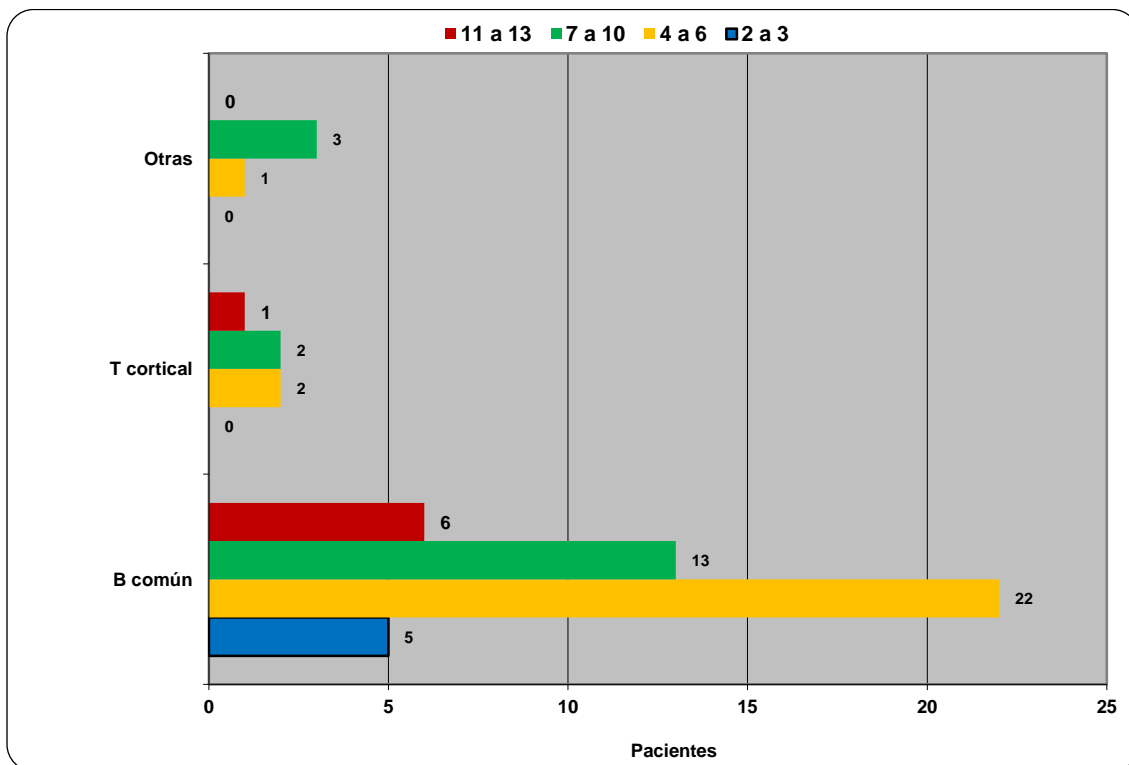
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 7: Clasificación Inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según sexo. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes)



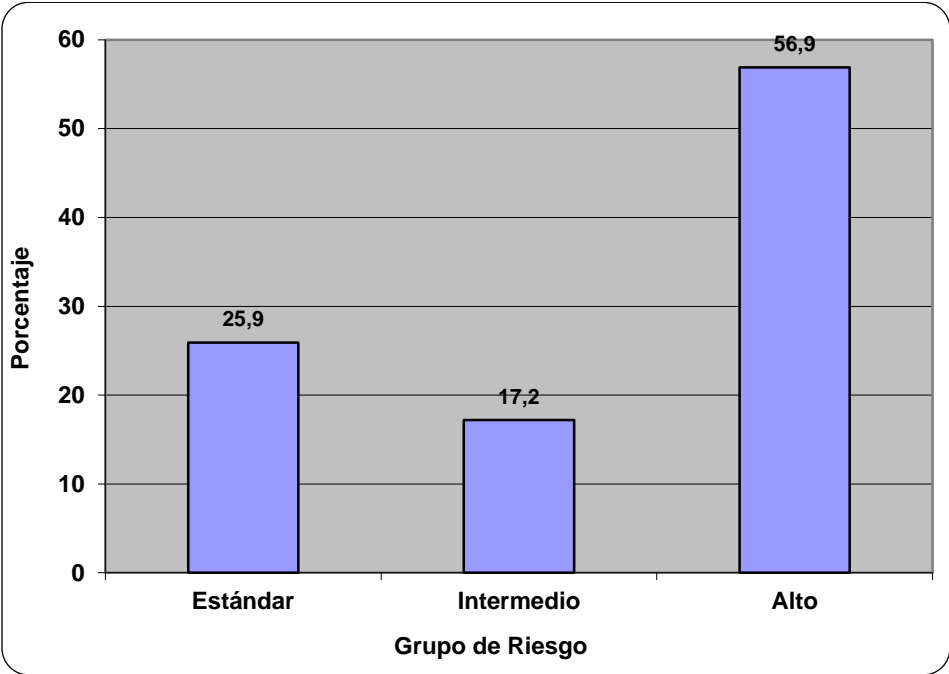
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 8: Clasificación Inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según edad. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)



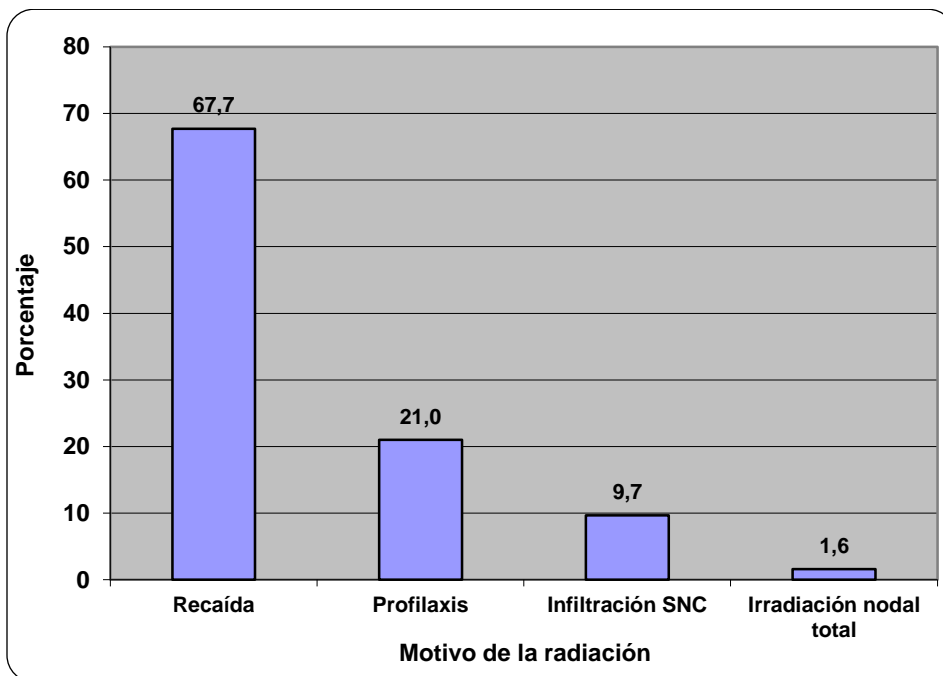
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 9: Grupo de riesgo de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



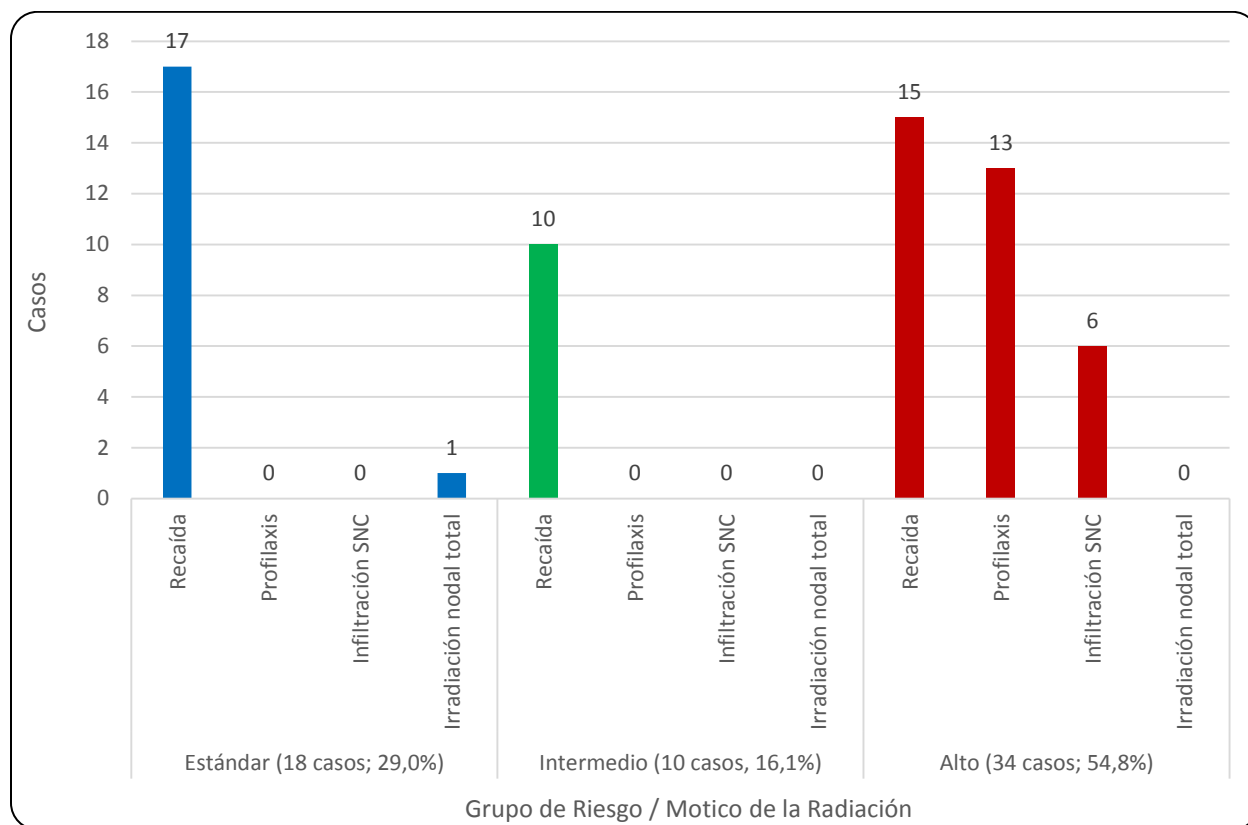
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 10: Motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



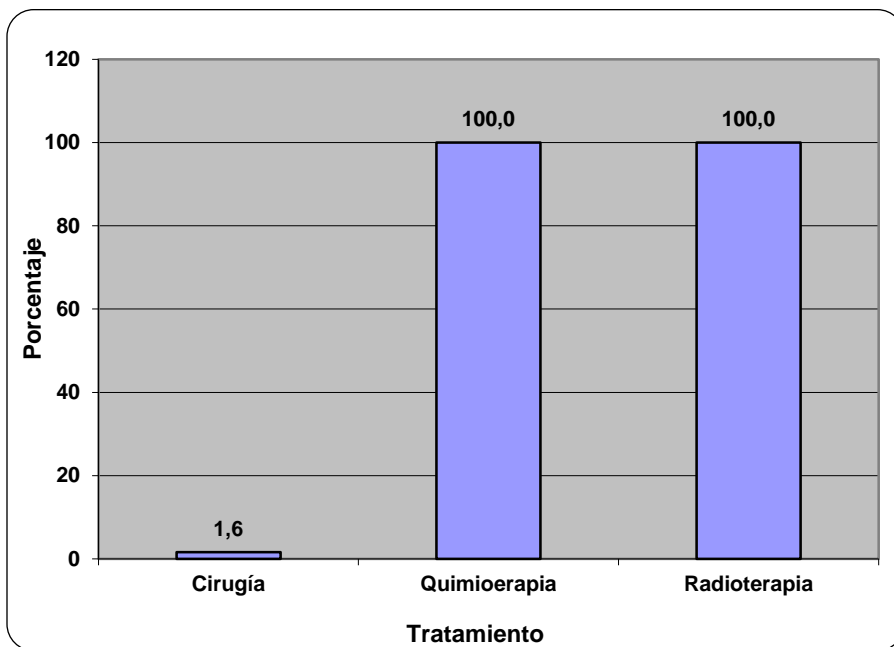
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 11: Relación entre el grupo de riesgo y el motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



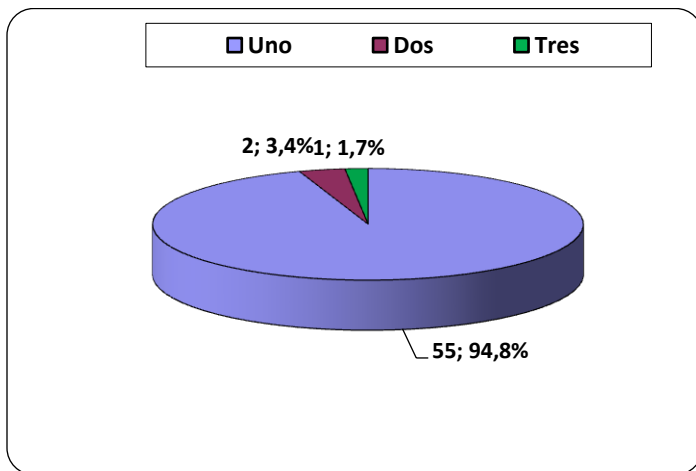
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 12: Tratamiento suministrado a los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 61 pacientes)



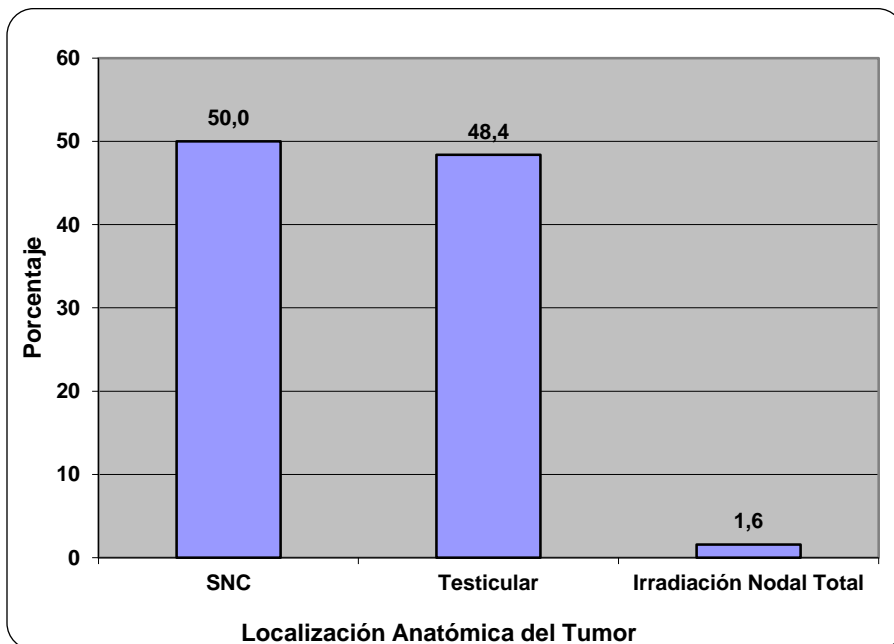
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 13: Número de sitios anatómicos irradiados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica



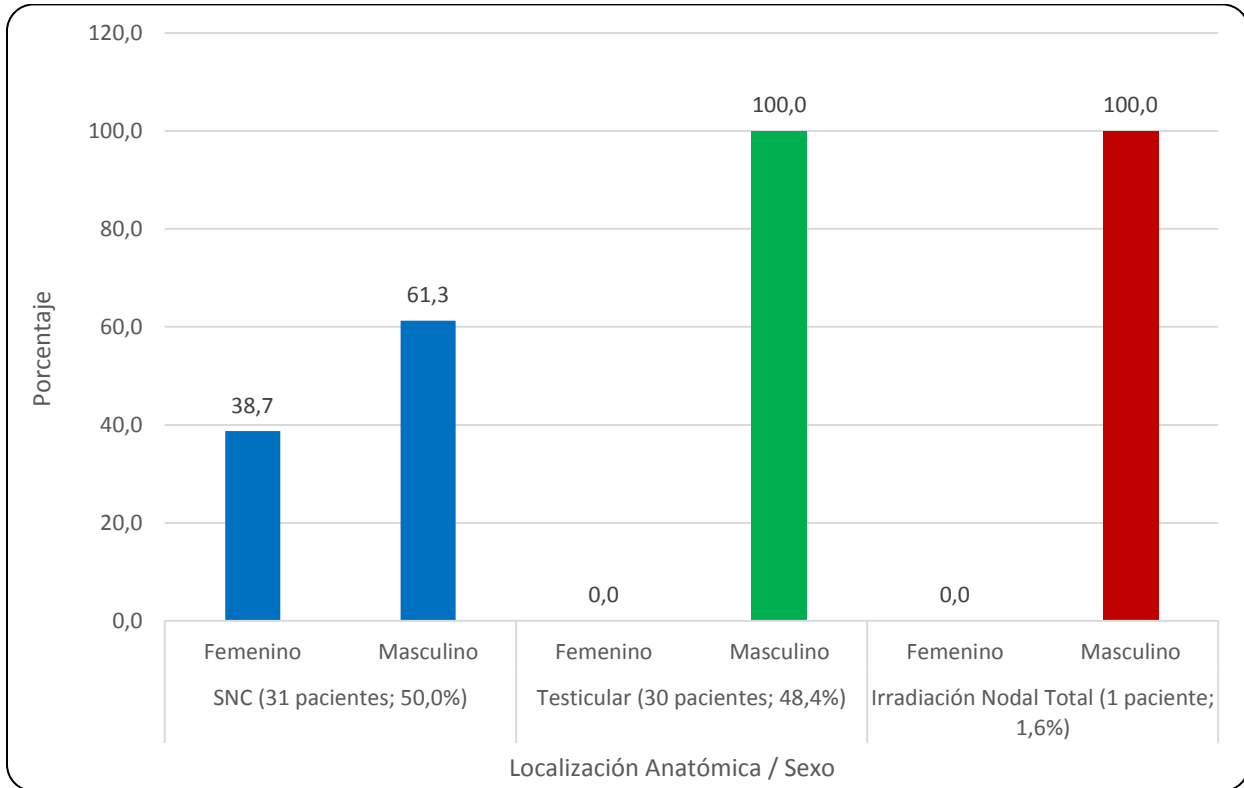
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 14: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



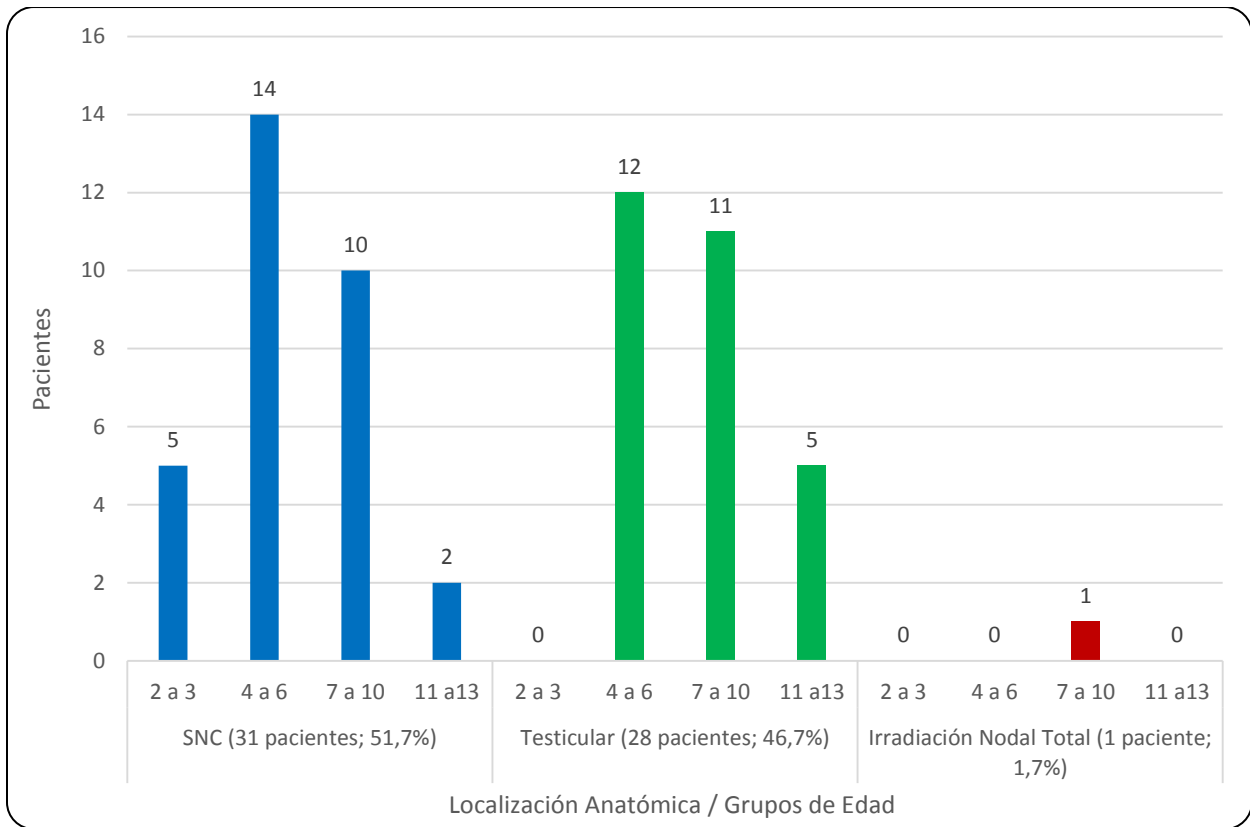
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 15: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



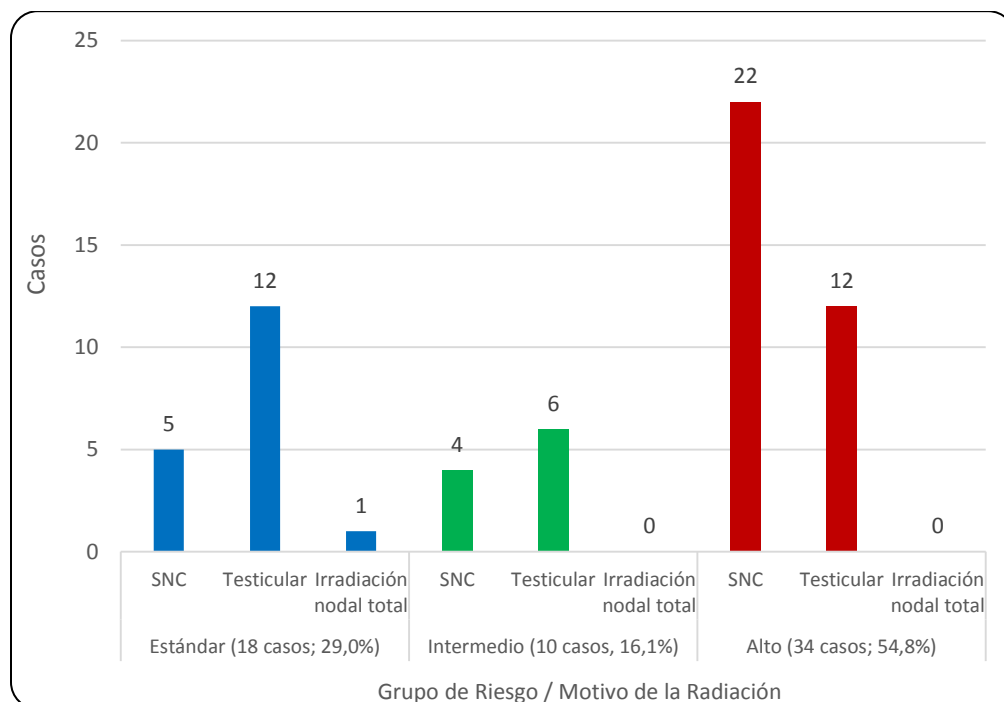
Fuente: Expedientes pacientes. HN

Gráfico 16: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por grupos de edad durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 60 casos)



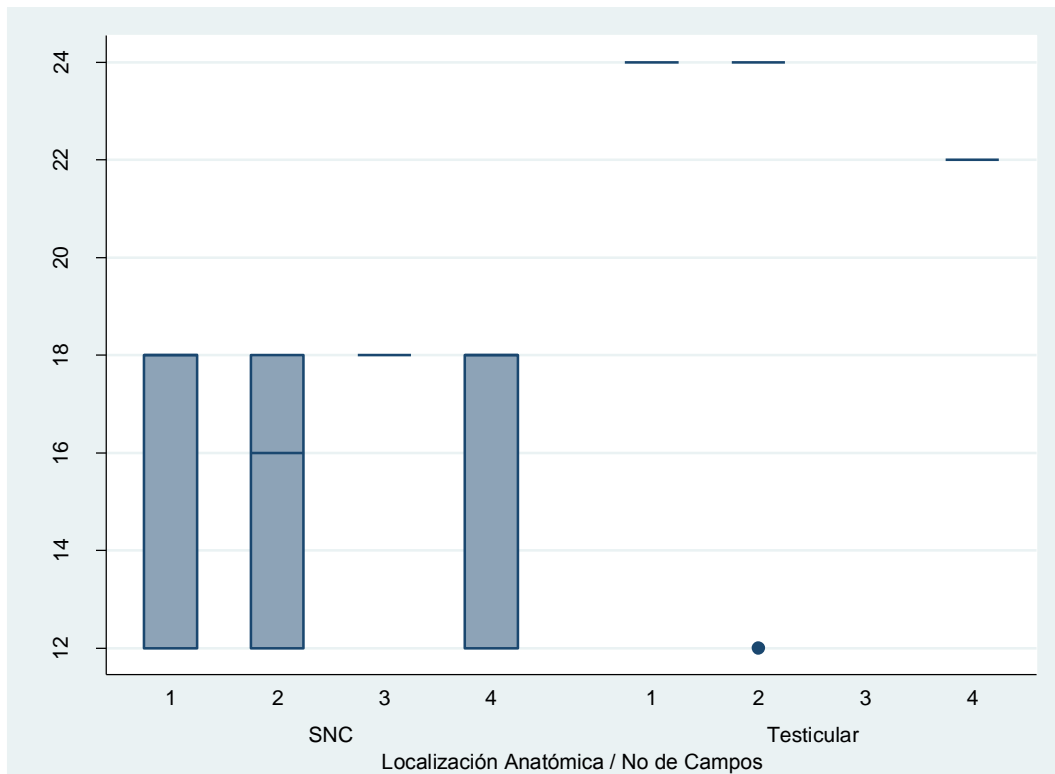
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 17: Relación entre el grupo de riesgo y la localización anatómica irradiada en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



Fuente: Expedientes pacientes. HNN

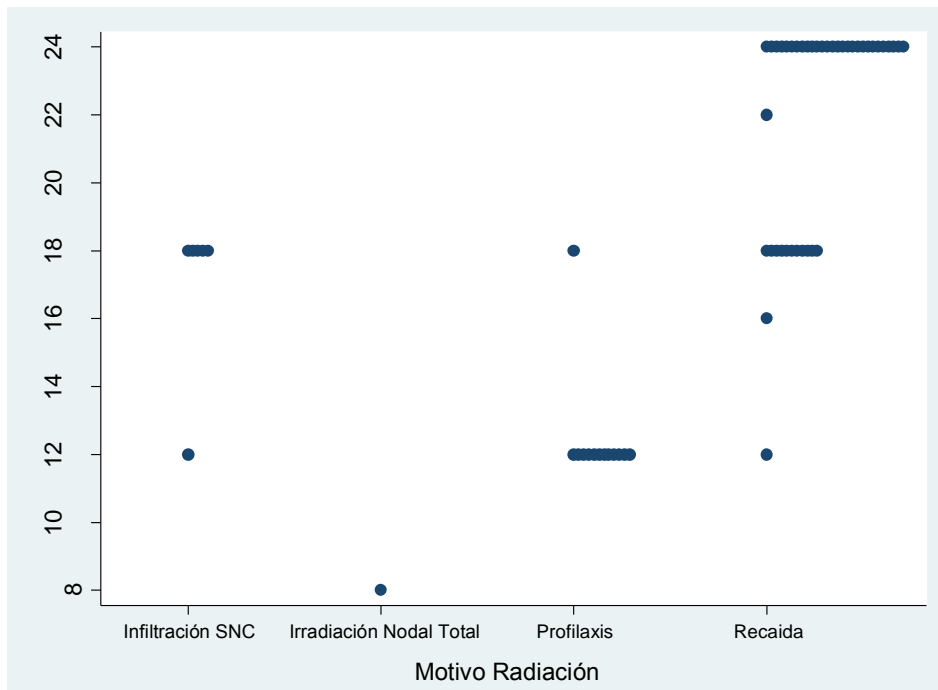
Gráfico 18: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según localización anatómica y número de campos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



Fuente: Expedientes pacientes. HNN

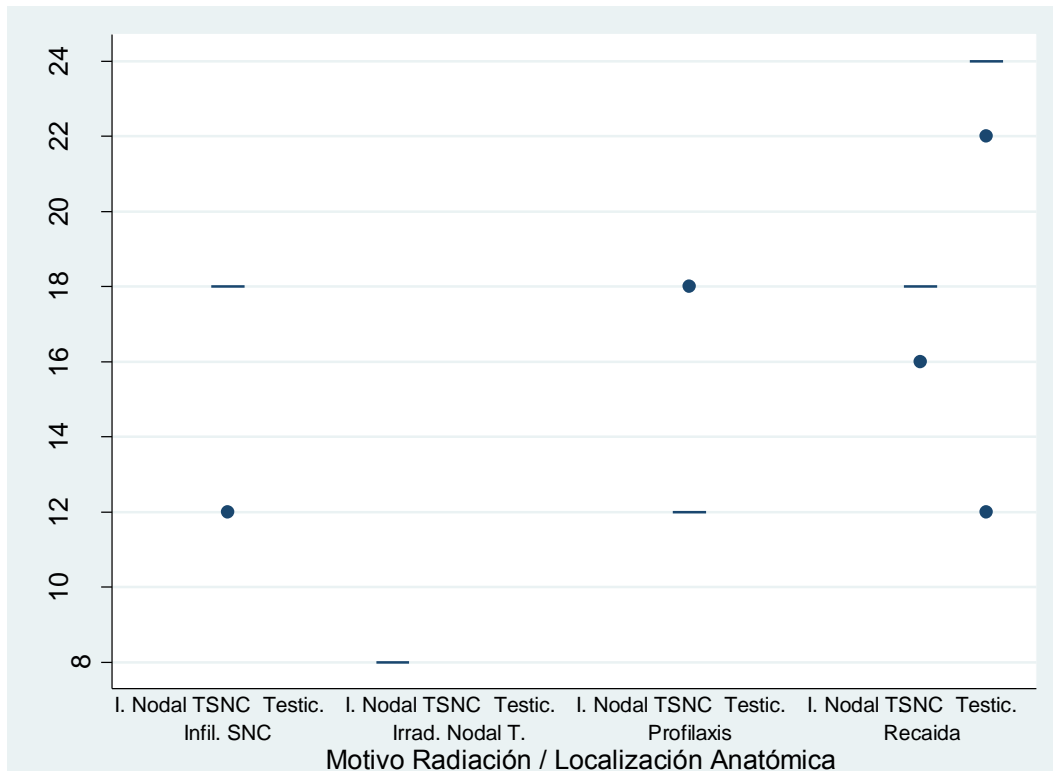
Nota: Cada punto en las gráficas 18 al 20 son un paciente.

Gráfico 19: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



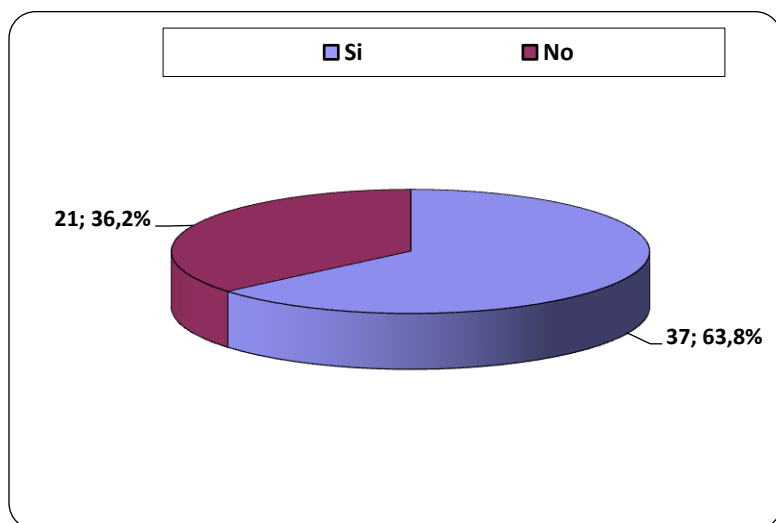
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 20: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación y localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)



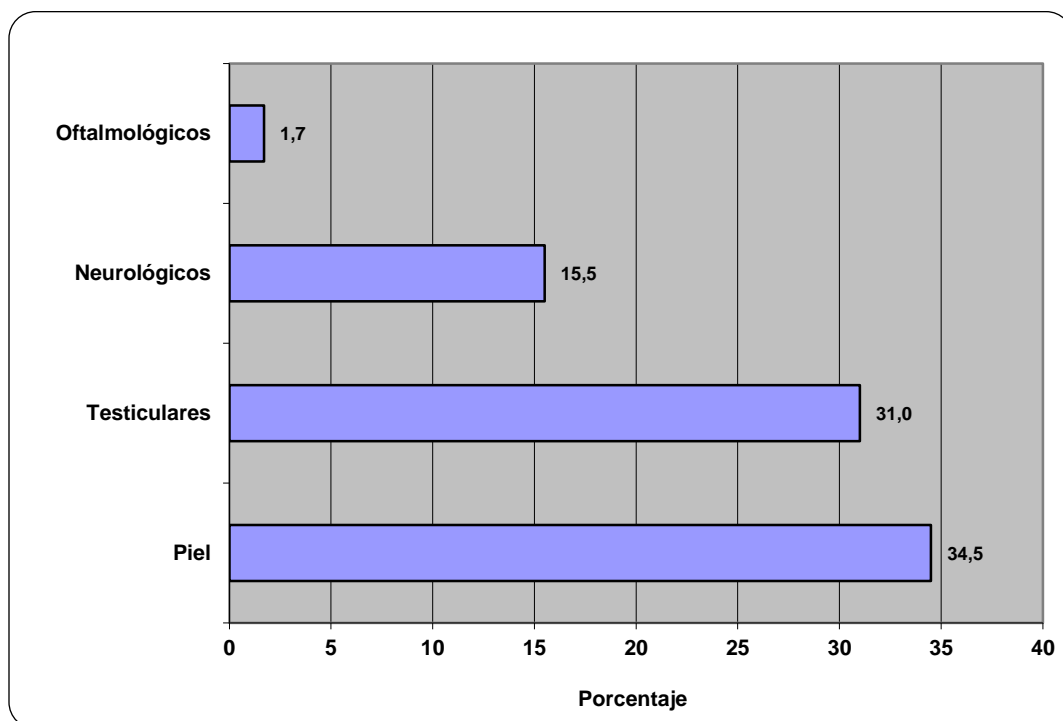
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 21: Efectos adversos presentados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



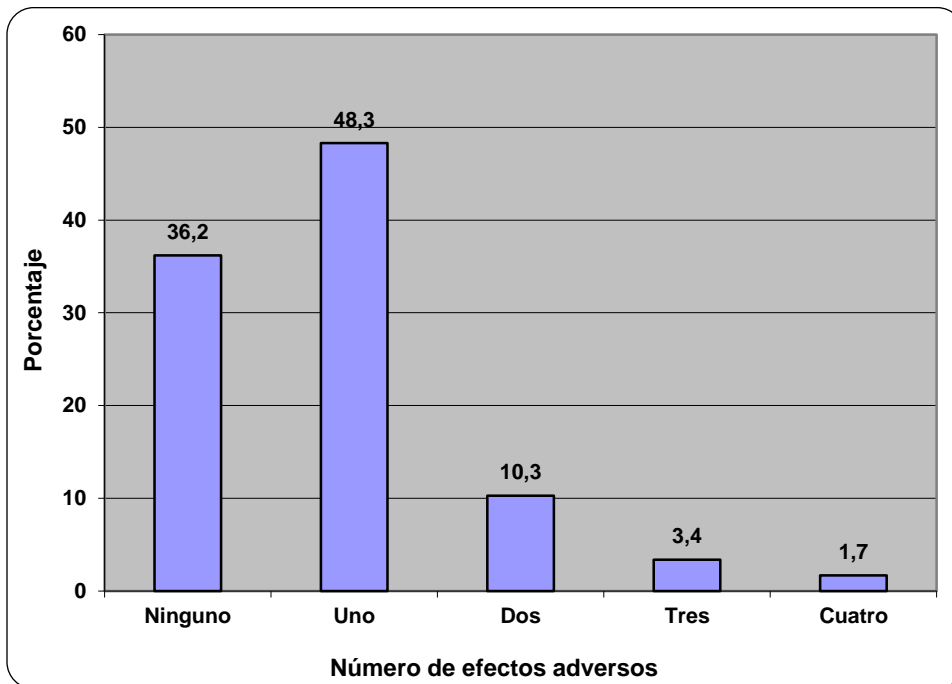
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 22: Efectos adversos presentados en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HNN

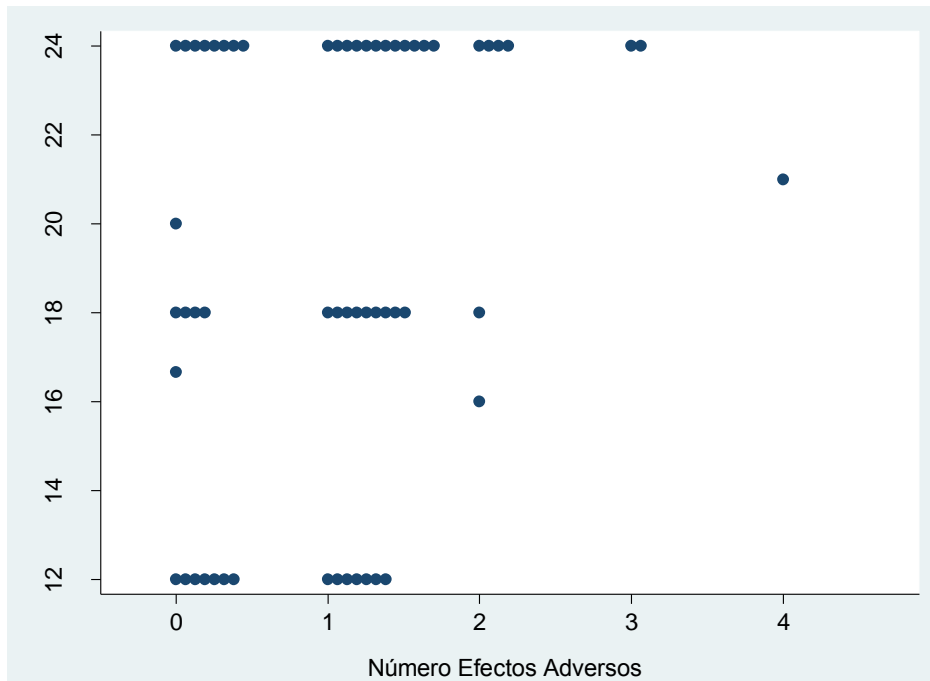
Gráfico 23: Número de efectos adversos presentados por paciente, en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HNN

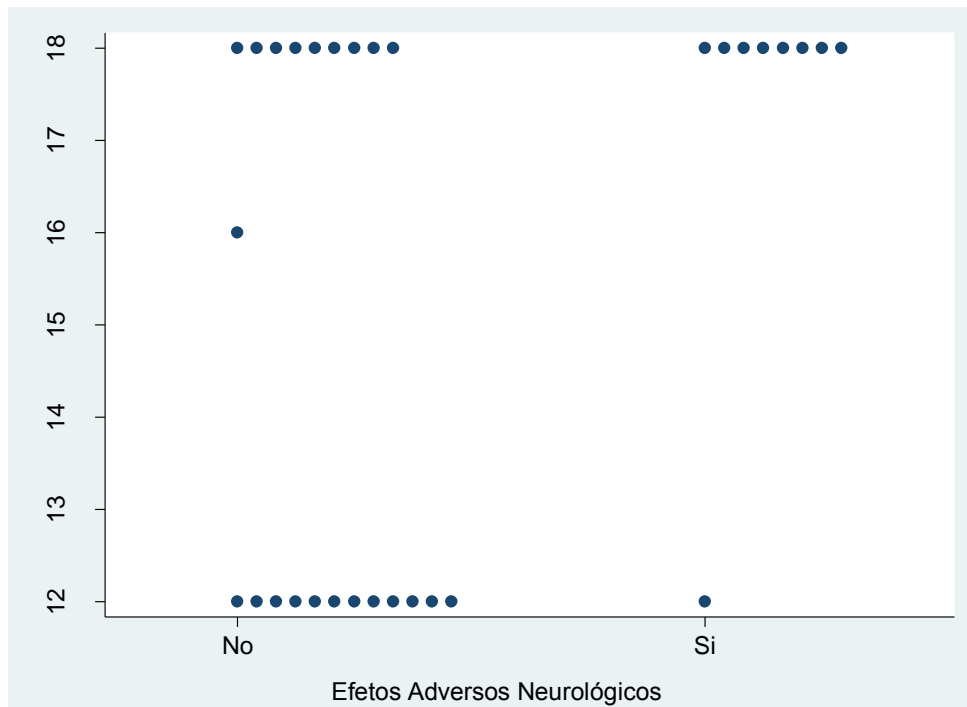
Nota: Cada punto en los gráficos del 24 al 26 es un paciente.

Gráfico 24: Relación entre la dosis promedio (Gy) suministrada y el número total de efectos adversos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)



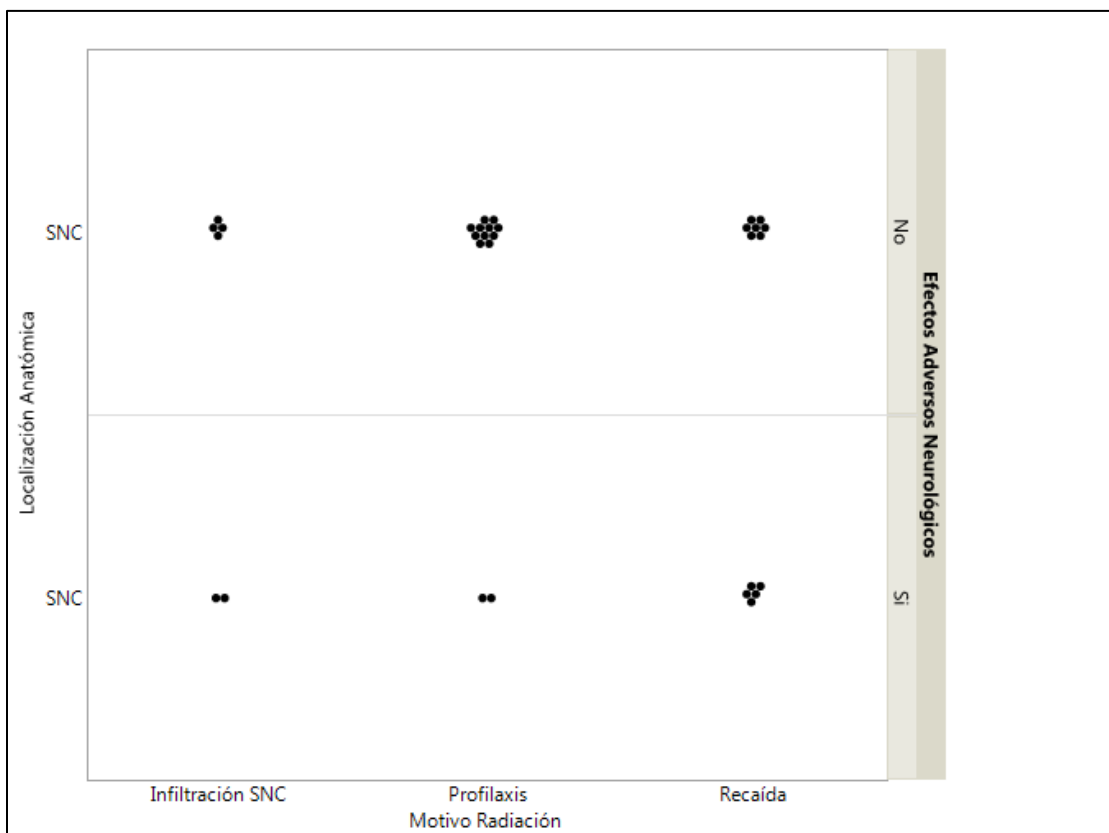
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 25: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos neurológicos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes)



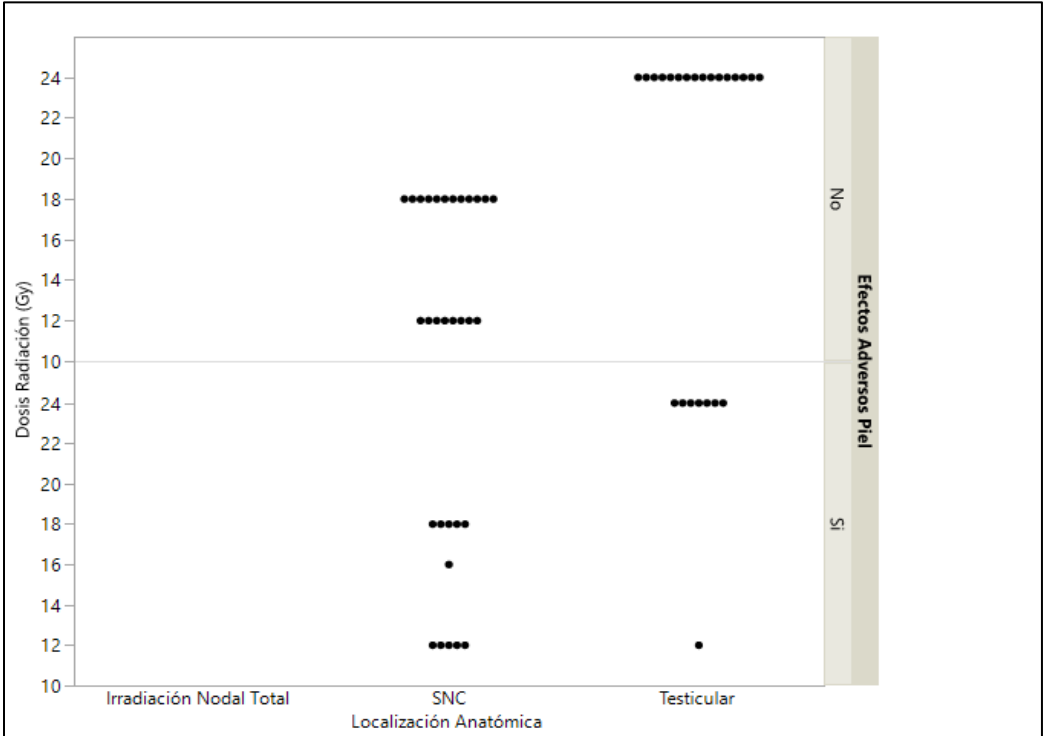
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 26: Relación entre los efectos adversos neurológicos con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes)



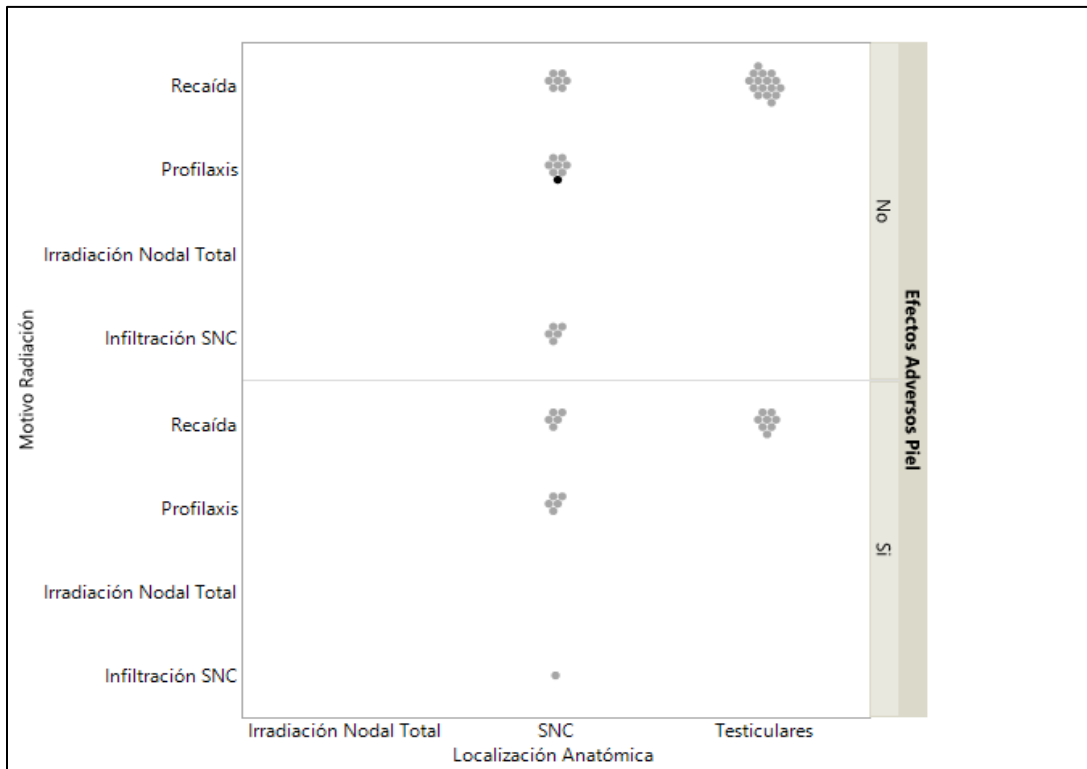
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 27: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada y la localización anatómica, según efectos adversos en la piel. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)



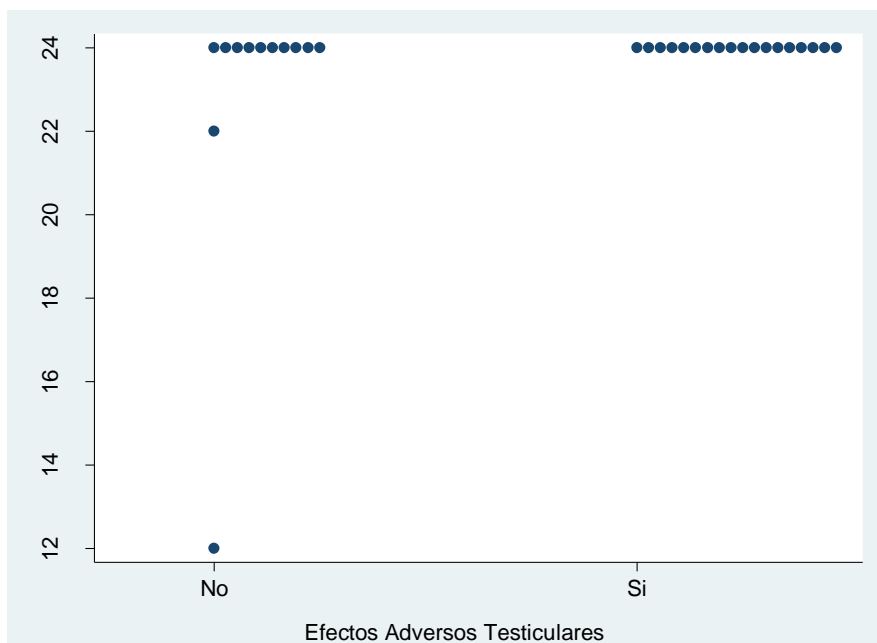
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 28: Relación entre los efectos adversos en la piel con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)



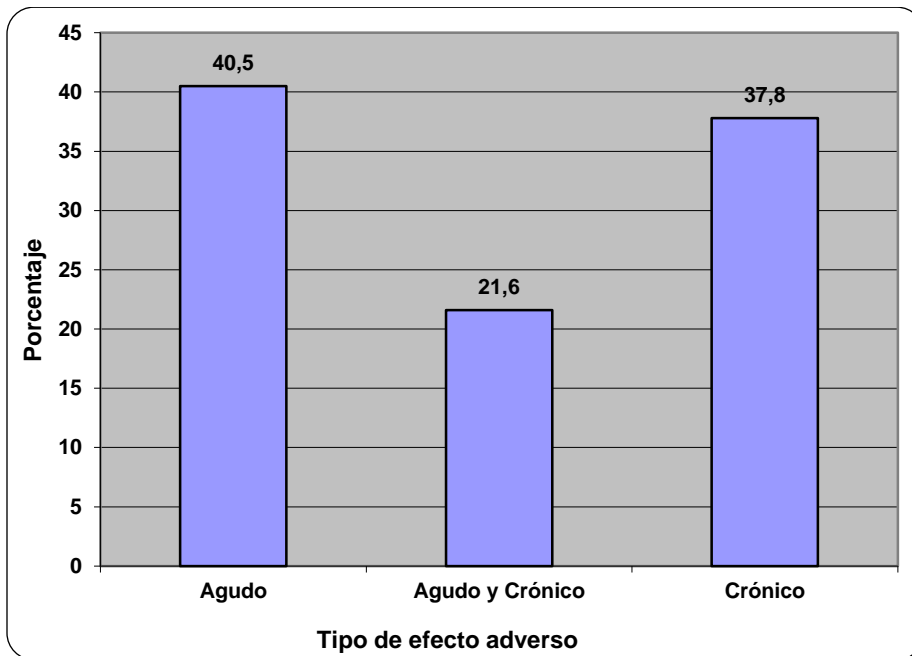
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 29: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos en el área testicular. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 30 pacientes)



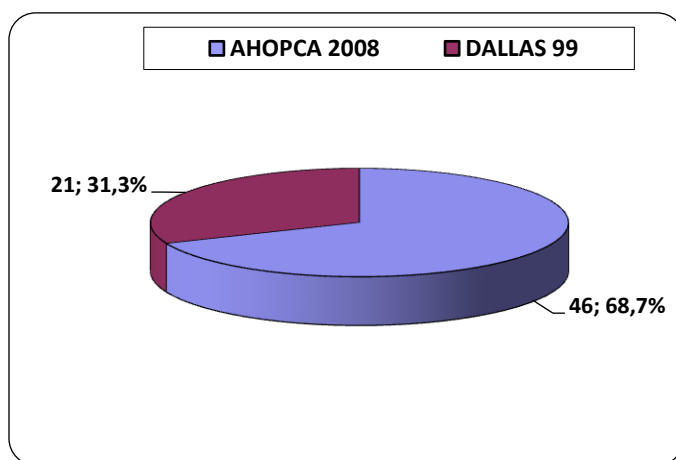
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 30: Tipo de efecto adverso presentados en los pacientes con efectos secundarios agudos asociados al tratamiento con radioterapia externa de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica (N = 37 pacientes)



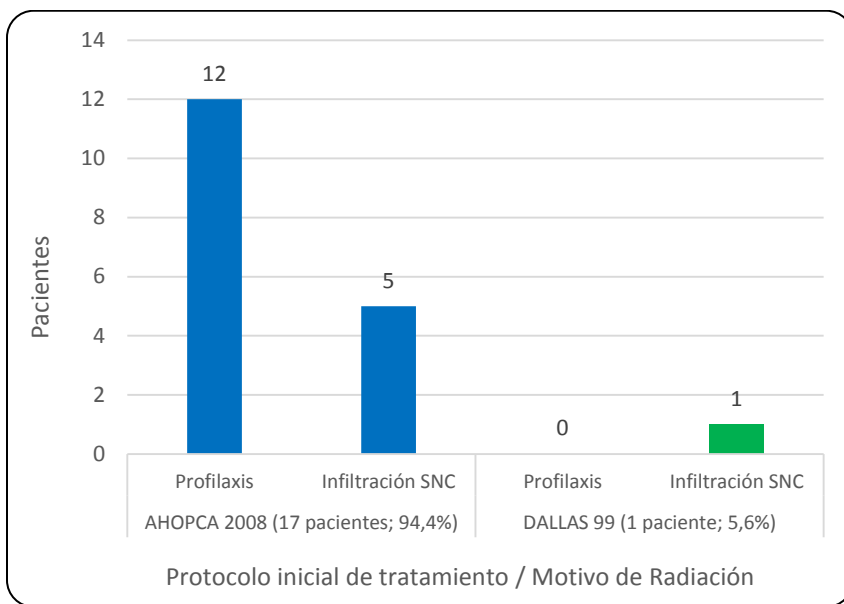
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 31: Protocolo al inicio del tratamiento en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes)



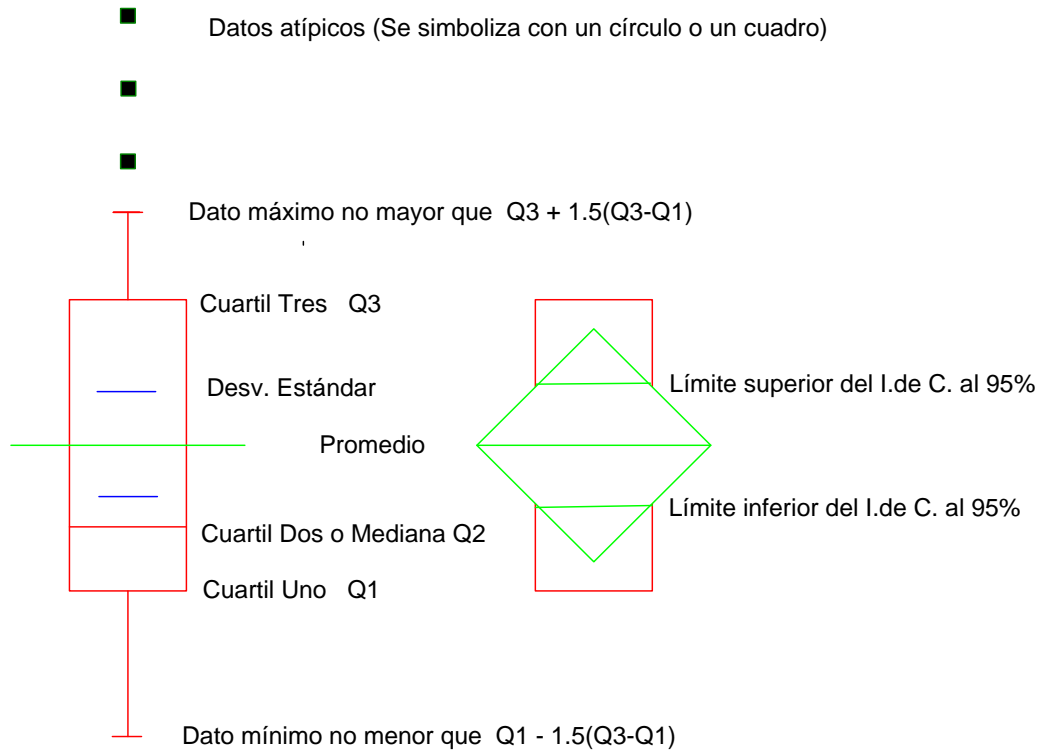
Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Gráfico 32: Relación entre el protocolo al inicio del tratamiento y el motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 18 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Componentes del gráfico de caja (Box Plot)



CUADROS

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 58 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Total	58	7,3	2,6	2,6	12,9	5,2	6,9	9,6
Femenino	12	5,3	2,3	2,6	11,1	3,7	5,2	6,3
Masculino	46	7,9	2,5	3,7	12,9	6,1	7,6	9,9

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 2: Clasificación morfológica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)

Clasificación Morfológica	Edad Agrupada	Pacientes	Porcentaje
L1 (85,5% pacientes)	2 a 3	4	8,5
	4 a 6	22	46,8
	7 a 10	16	34,0
	11 a 13	5	10,6
Subtotal		47	100,0
L2 (14,5% pacientes)	2 a 3	1	12,5
	4 a 6	3	37,5
	7 a 10	2	25,0
	11 a 13	2	25,0
Subtotal		8	100,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 3: Clasificación inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según sexo. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 57 pacientes)

Clasificación Histológica	Sexo		Total	
	Femenino	Masculino		
B común	Pacientes	10	38	48
	Porcentaje fila	20,8%	79,2%	100,0%
	Porcentaje columna	83,3%	84,4%	84,2%
	Porcentaje con el total	17,5%	66,7%	84,2%
T cortical	Pacientes	1	4	5
	Porcentaje fila	20,0%	80,0%	100,0%
	Porcentaje columna	8,3%	8,9%	8,8%
	Porcentaje con el total	1,8%	7,0%	8,8%
Otras	Pacientes	1	3	4
	Porcentaje fila	25,0%	75,0%	100,0%
	Porcentaje columna	8,3%	6,7%	7,0%
	Porcentaje con el total	1,8%	5,3%	7,0%
Total	Pacientes	12	45	57
	Porcentaje fila	21,1%	78,9%	100,0%
	Porcentaje columna	100,0%	100,0%	100,0%
	Porcentaje con el total	21,1%	78,9%	100,0%

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 4: Clasificación inmunofenotípica de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, según grupos de edad. Periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)

		Grupos de Edad				Total
		2 a 3	4 a 6	7 a 10	11 a 13	
B común	Pacientes	5	22	13	6	46
	Porcentaje fila	10,9%	47,8%	28,3%	13,0%	100,0%
	Porcentaje columna	100,0%	88,0%	27,2%	85,7%	83,6%
	Porcentaje del total	9,1%	40,0%	23,6%	10,9%	83,6%
T cortical	Pacientes	0	2	2	1	5
	Porcentaje fila	0,0%	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%
	Porcentaje columna	0,0%	8,0%	11,1%	14,3%	9,1%
	Porcentaje del total	0,0%	3,6%	3,6%	1,8%	9,1%
Otras	Pacientes	0	1	3	0	4
	Porcentaje fila	0,0%	25,0%	75,0%	0,0%	100,0%
	Porcentaje columna	0,0%	4,0%	16,7%	0,0%	7,3%
	Porcentaje del total	0,0%	1,8%	5,5%	0,0%	7,3%
Total	Pacientes	5	25	18	7	55
	Porcentaje fila	9,1%	45,5%	32,7%	12,7%	100,0%
	Porcentaje columna	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Porcentaje del total	9,1%	45,5%	32,7%	12,7%	100,0%

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 5: Relación entre el grupo de riesgo y el motivo de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)

Grupo de riesgo	Motivo de radiación	de Casos	Porcentaje
Estándar (18 casos; 29,0%)	Recaída	17	94,4
	Profilaxis	0	0,0
	Infiltración SNC	0	0,0
	Irradiación nodal		
	total	1	5,6
Intermedio (10 casos, 16,1%)	Recaída	10	100,0
	Profilaxis	0	0,0
	Infiltración SNC	0	0,0
	Irradiación nodal		
	total	0	0,0
Alto (33 casos; 54,8%)	Recaída	15	44,1
	Profilaxis	13	38,2
	Infiltración SNC	6	17,6
	Irradiación nodal		
	total	0	0,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 6: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por sexo durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)

Localización Anatómica	Sexo	Casos	Porcentaje
SNC (31 pacientes; 50,0%)	Femenino	12	38,7
	Masculino	19	61,3
Testicular (30 pacientes; 48,4%)	Femenino	0	0,0
	Masculino	30	100,0
Irradiación Nodal Total (1 paciente; 1,6%)	Femenino	0	0,0
	Masculino	1	100,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 7: Localización anatómica de la radiación en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa por grupos de edad durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 60 casos)

Localización Anatómica	Edad	Casos	Porcentaje
SNC (31 pacientes; 51,7%)	2 a 3	5	16,1
	4 a 6	14	45,2
	7 a 10	10	32,3
	11 a13	2	6,5
Testicular (28 pacientes; 46,7%)	2 a 3	0	0,0
	4 a 6	12	42,9
	7 a 10	11	39,3
	11 a13	5	17,9
Irradiación Nodal Total (1 paciente; 1,7%)	2 a 3	0	0,0
	4 a 6	0	0,0
	7 a 10	1	100,0
	11 a13	0	0,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 8: Relación entre el grupo de riesgo y la localización anatómica en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)

Grupo de riesgo	Motivo de radiación	de	Casos	Porcentaje
Estándar (18 casos; 29,0%)	SNC		5	27,8
	Testicular		12	66,7
	Irradiación total	nodal	1	5,6
Intermedio (10 casos, 16,1%)	SNC		4	40,0
	Testicular		6	60,0
	Irradiación total	nodal	0	0,0
Alto (34 casos; 54,8%)	SNC		22	64,7
	Testicular		12	35,3
	Irradiación total	nodal	0	0,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 9: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según localización anatómica y número de campos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)

Localización Anatómica	Campos	Casos	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Sistema Nervioso Central (SNC)	1	3	16,0	3,5	12,0	18,0	12,0	18,0	-
	2	7	15,1	3,0	12,0	18,0	12,0	16,0	18,0
	3	1	18,0	0,0	18,0	18,0	-	-	-
	4	20	15,3	3,1	12,0	18,0	12,0	18,0	18,0
Testicular	1	18	24,0	0,0	24,0	24,0	-	-	-
	2	11	22,9	3,6	12,0	24,0	24,0	24,0	24,0
	4	1	22,0	0,0	22,0	22,0	-	-	-
Irradiación Nodal Total	-	1	8,0	0,0	8,0	8,0	-	-	-

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 10: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)

Motivo Rx	Casos	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Infiltración SNC	6	17,0	2,4	12,0	18,0	16,5	18,0	18,0
Irradiación Nodal		8,0	0,0	8,0	8,0	-	-	-
Total	1							
Profilaxis	13	12,5	1,7	12,0	18,0	12,0	12,0	12,0
Recaída	42	21,9	3,2	12,0	24,0	18,0	24,0	24,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 11: Estadísticas descriptivas de la dosis (Gy) suministrada, según motivo de la radiación y localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 62 casos)

Motivo Rx	Localización Anatómica	Casos	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Infiltración SNC	SNC	6	17,0	2,4	12,0	18,0	16,5	18,0	18,0
Irradiación Nodal Total	Irradiación Nodal Total	1	8,0	0,0	8,0	8,0	-	-	-
Profilaxis	SNC	13	12,5	1,7	12,0	18,0	12,0	12,0	12,0
Recaída	SNC	12	17,8	0,6	16,0	18,0	18,0	18,0	18,0
	Testicular	30	23,5	2,2	12,0	24,0	24,0	24,0	24,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 12: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos neurológicos. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes)

Efecto Adverso	Dosis de radiación (Gy)			Total		
	12,0	16,0	18,0			
Neurológicos	Si	Pacientes	1	0	8	9
	(29,0%)	Porcentaje	11,1	0,0	88,9	100,0
	No	Pacientes	12	1	9	22
	(71,0%)	Porcentaje	54,5	4,5	40,9	100,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 13: Relación entre los efectos adversos neurológicos con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 31 pacientes)

Efecto Adverso	Motivo de la Radiación	Pacientes	Porcentaje	
Neurológicos	Si (29,0%)	Infiltración SNC	2	22,2
		Profilaxis	2	22,2
		Recaída	5	55,6
	No (71,0%)	Infiltración SNC	4	18,2
		Profilaxis	11	50,0
		Recaída	7	31,8

Fuente: Expedientes pacientes. HNN.

Cuadro 14: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada y la localización anatómica, según efectos adversos en la piel. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)

Efecto Adverso	Localización Anatómica		Dosis de radiación (Gy)				Total	
			12,0	16,0	18,0	24,0		
Piel	Si (34,5%)	SNC	Pacientes	5	1	5	-	11
		(57,9%)	Porcentaje	45,5	9,1	45,5	-	100,0
		Testicular	Pacientes	1,0	-	-	7,0	8
		(42,1%)	Porcentaje	12,5	-	-	87,5	100,0
	No (65,5%)	SNC	Pacientes	8	-	12	-	20
		(55,6%)	Porcentaje	40,0	-	60,0	-	100,0
		Testicular	Pacientes	-	-	-	16	16
		(44,4%)	Porcentaje	-	-	-	100,0	100,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 15: Relación entre los efectos adversos en la piel con el motivo de la radiación y la localización anatómica. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 55 pacientes)

Efecto Adverso	Localización Anatómica	Motivo de la Radiación	Pacientes	Porcentaje	
Piel	Si (34,5%)	Infiltración			
		SNC	1	9,1	
		Profilaxis	5	45,5	
			Recaída	5	45,5
		Testiculares (42,1%)	Recaída	8	100,0
	No (65,5%)	SNC (55,6%)	Infiltración		
			SNC	5	25,0
			Profilaxis	8	40,0
			Recaída	7	35,0
	Testiculares (44,4%)	Recaída	16	100,0	

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

Cuadro 16: Relación entre la dosis de radiación (Gy) suministrada, según efectos adversos testiculares. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa, durante el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2017. Costa Rica. (N = 30 pacientes)

Efecto Adverso			Dosis de radiación (Gy)			Total
			12,0	22,0	24,0	
Testicular	Si	Pacientes	-	-	18	18
	(60,0%)	Porcentaje	-	-	100,0	100,0
	No	Pacientes	1	1	10	12
	(40,0%)	Porcentaje	8,3	8,3	83,3	100,0

Fuente: Expedientes pacientes. HNN

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja de Recolección de datos

Epidemiología y aspectos clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Nacional de Niños, que recibieron tratamiento con radioterapia externa durante el periodo del 2009 al 2017.

Investigador principal: Montserrat Sanabria Calvo,

Subinvestigadores: Carlos Rodríguez Rodríguez, Jéssica Esquivel González

Criterios de inclusión de los participantes:

- Edad de 0 a 13 años.
- Diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda.
- Tratados con radioterapia.
- Dentro del periodo del 2009 al 2017.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyos expedientes clínicos no aporten al menos el 50% de la información necesaria

Paciente se puede reclutar en el estudio SI No

1. # código paciente: _____

2. Sexo: 1. Masculino _____ 2. Femenino _____

3. Edad del paciente (años y meses) _____

4. Provincia de residencia

1. San José

2. Alajuela

3. Cartago

4. Heredia

5. Guanacaste

6. Puntarenas

7. Limón

5. Tipo histológico:

a. LLA

Tipo _____

6. Grupo de riesgo

1. Riesgo estándar

2. Riesgo intermedio

3. Riesgo alto

7. Localización anatómica

1. SNC
2. Testicular
3. Cráneoespinal
4. Otro: _____

8. Tratamiento recibido (único o asociado)

- a. Cirugía
- b. Quimioterapia
- c. Radioterapia
- d. Otro: _____

9. Técnica de radioterapia

- a. 2D
- b. 3DC
- c. Otra: _____

10. Dosis de radioterapia: _____ Gy

11. Número de campos de radioterapia

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5
- e. Otro: _____

12. Efectos secundarios (identificar y describir tipo(s))

- a. Hematológicos: _____
- b. Infecciosos: _____
- c. Neurológicos: _____
- d. Gástricos: _____
- e. Oftalmológicos: _____
- f. Piel: _____
- g. Pulmonares: _____
- h. Otros: _____

Tipo: _____

Nombre de recolector:

Firma:

Fecha de recolección de datos:

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries LG, Smith MA, Gurney JG, et al. (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH. Bethesda : s.n., 1999.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin.* 2014;64:83-103.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. Childhood cancer. In: : SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. s.l. : Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013. Section 28. Also available online. Last accessed January 27, 2017.
4. Zipf, TF, Berg, SL, Roberts, WM, et al. Childhood Leukemias. In: *Clinical Oncology* 2nd ed. New York, 2000. p.2402 : s.n.
5. Kharazmi E, da Silva Filho MI, Pukkala E, Sundquist K, Thomsen H, Hemminki K. Familial risks for childhood acute lymphocytic leukaemia in Sweden and Finland: far exceeding the effects of known germline variants. *Br J Haematol.* 2012 Dec;159(5):585-8. Epub 2012 Oct.
6. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. [*Cancer Invest.* 2005;23(1):60.]
7. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016 Oct;101(10):894-901.
8. Cameron, Alexander Thomas. Radium and Radioactivity, Society for promoting Christian knowledge. 1912, p. 171.
9. Centroamerica AHOPCA LLA-2008. Primer protocolo centroamericano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes recién diagnosticados. Abril 2008.
10. SH., Revell. Relationship between chromosome damage and cell death, Liss A (Ed). New York City : s.n., 1983. p.113.

11. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. Vol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1213.
12. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. s.l. : *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1257.
13. Thorp N. Basis principles of paediatric radiotherapy. *Clinical Oncology*. 2013;25:3-10.
14. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, Wong W, Paganetti H. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. s.l. : *Radiat Res*. 2007 Jan;167(1):12-42.
15. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al.: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. [*Pediatr Blood Cancer*] 2013. Vol. 60 (6).
16. Cerdas B, Rodríguez C. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes menores de 18 años tratados con acelerador lineal. *Acta pediátrcostarric*. 2014;23:29-35
17. Morales, A. Rodríguez C. Efectos secundarios agudos asociados al tratamiento con radioterapia externa de los pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna oncológica del Departamento de Hemato-oncología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", del 1 enero del año 2015 al 30 de junio del año 2016. Universidad de Costa Rica. 2017.
18. Acuña M. J, Rodríguez C. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de enfermedad oncológica atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", que recibieron tratamiento con radioterapia externa con acelerador lineal, durante el periodo del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016". Universidad de Costa Rica. 2017.
19. Selo N, Bölling T, Ernst I, Pape H, Martini C, Rube C, et al. Acute toxicity profile of radiotherapy in 690 children and adolescents: RiSK data. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;97:119-126.

20. Halperin E, et al. Pediatric Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 5th Edition; Philadelphia, 2011.
21. Chen A. et al. Comparison of height and weight after 12 vs. 18 Gy cranial radiation therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. *Advances in Radiation Oncology* (2017) 2, 228-234.
22. Moghrabi A. et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007. Vol 109 (3).
23. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14)
24. Sourati A, Ameri A, Malekzadeh M. Acute side effects of Radiation therapy. Springer International Publishing AG; 2017. DOI 10.1007/978-3-319-55950-6.
25. FitzGerald TJ, Aronowitz J, Cicchetti MG, Fisher G, Kadish S, Lo YC, et al. The Effect of Radiation Therapy on Normal Tissue Function. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2006;20:141-163. 1999;44(3):587-591.