



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA



**Frecuencia de las alteraciones cromosómicas secundarias e
impacto en el pronóstico de los pacientes con Leucemia
Mieloide Aguda y traslocación $t(8;21)(q22;q22)$;
RUNX1/RUNX1T1 del Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas entre los años 2005-2013**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA - BIOLOGÍA**

AUTOR:

Bach. RICHARD JUNIOR ZAPATA DONGO

ASESOR:

Dr. JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ DELFÍN

LAMBAYEQUE – PERÚ

2018



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLOGICAS



TESIS

**Frecuencia de las alteraciones cromosómicas secundarias
e impacto en el pronóstico de los pacientes con Leucemia
Mieloide Aguda y traslocación $t(8;21)(q22;q22)$;
RUNX1/RUNX1T1 del Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas entre los años 2005-2013**

AUTOR:

Bach. Richard Junior Zapata Dongo.

APROBADO POR:

.....
PRESIDENTE DEL JURADO

.....
MIEMBRO SECRETARIO

DRA. ADELA CHAMBERGO LLONTOP LIC. ROSA AMAYA ARRUNATEGUI

.....
MIEMBRO VOCAL

.....
PATROCINADOR

MSC. JHON GARCÍA LOPEZ

DR. LUIS RODRÍGUEZ DELFÍN

Dedicatoria

Este trabajo de investigación esta dedicado a todos los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que se incluyeron en este estudio, cuya información obtenida son de suma importancia, lo que permitirá a los nuevos pacientes de este centro ser orientados hacia un mejor pronóstico.

Agradecimientos

A mi Asesor Dr. Luis Rodríguez Delfín por el apoyo, revisión y elaboración del proyecto de investigación, y desarrollo de la tesis de pregrado.

A mis mentoras: Blga. Gina Rosas Aguirre y Blga. Yesica Llimpe por ser partícipe de mi formación profesional en el mundo de la citogenética e investigación, y a todo el grupo del laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas conformado por: Blgo. Manuel Alccaco Solís, Blgo. Paulo Santayada Rengifo, Blgo. José Ronceros, Blga. Mónica Retuerto Quepuy, TM. Carlos Llanos y Dr. Abelardo Áreas Velásquez por su apoyo y asesoramiento durante mi estancia en el laboratorio.

A Dr. Eduardo Tejada, Lic. Rosa Amaya, Srta. Rosita Otiniano y señor Felix Cobeñas por la orientación de la parte logística, documentación y resoluciones que condujeron a la presentación del trabajo de investigación.

A el Dr. Julio Poterico por sus consejos y amistad.

A mi familia: Mis padres, abuelos, tíos y hermano por el apoyo incondicional que me han brindado desde muy pequeño hasta hoy.

INDICE DE TABLAS

Tabla 01: clasificación de la LMA según OMS.....	14
Tabla 02. Alteraciones cromosómicas y moleculares secundarias en pacientes con t(8;21).....	17
Tabla 03: Pacientes con LMA, t(8;21) y ACSs.....	18 y 21
Tabla 04: Leucemia es uno de los tipos de cáncer comunes en el INEN.....	20
Tabla 05: Pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs.....	25 y 26
Tabla 06: Supervivencia en meses de los pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs.....	30
Tabla 07: Pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs con supervivencia no determinada.....	31

INDICE DE FIGURAS

Figura 01: Representación esquemática de la traslocación t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	15
Figura 02. Análisis citogenético de un paciente con LMA y t(8;21)(q22;q22).....	22
Figura 03. Análisis citogenético de un Paciente mujer con t(8;21)(q22;q22) y Pérdida del cromosoma sexual X.....	23
Figura 04. Análisis citogenético de una paciente mujer con t(8;21)(q22;q22) y ACS numérica (trisomía del cromosoma 4).....	24
Figura 05. Análisis citogenético de una paciente varón con t(8;21)(q22;q22) y ACS estructural (deleción del brazo largo del cromosoma 9).....	24
Figura 06. ACSs descritas en 50 pacientes diagnosticados con LMA y t(8;21)(q22;q22).....	27
Figura 07. ACS frecuentes: pérdida del cromosoma sexual y del9q22.....	28
Figura 08. Mortalidad según presencia de ACSs.....	29
Figura 09. Supervivencia de los pacientes del INEN según presencia de las ACSs.....	32
Figura 10. Supervivencia de los pacientes del INEN según la pérdida de los cromosomas sexuales.....	33
Figura 11. Supervivencia de los pacientes del INEN según pérdida de los cromosomas sexuales y presencia de otras ACSs.....	34
Figura 12. Supervivencia de los pacientes del INEN según presencia de ACSs numéricas y estructurales.....	34
Figura 13. Supervivencia de los pacientes del INEN según presencia de cariotipos > 2 clonas y cariotipo complejo.....	35

INDICE DE ANEXOS

Anexo 01: Ficha de recolección de datos.....	43
Anexo 02: Pacientes con t(8;21) fallecidos después del tratamiento.....	44
Anexo 03: Pacientes con t(8;21) – sobrevivientes.....	45
Anexo 04: Distribución geográfica de los pacientes del INEN (2005-2013).....	46

INDICE

RESUMEN	8
ABSTRACT	9
I. Introducción	10
II. Bases teóricas	12
II.1 Antecedentes bibliográficos	12
II.2 Conceptos principales	13
II.2.1 Leucemia mieloide aguda (LMA)	13
II.2.2 Traslocación t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1/RUNX1T1</i>	15
II.2.3 Tratamiento estándar	16
II.2.4 Alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs)	16
III. Materiales y métodos	18
III.1 Población	18
III.2 Muestra	18
III.3 Unidad de análisis	19
III.4 Análisis citogenético	19
III.5 Análisis estadístico	19
IV. Resultados	20
IV.1 La leucemia mieloide aguda es uno de los tipos de cáncer frecuentes en los pacientes del INEN entre los años 2005 y 2013.....	20
IV.2 La traslocación t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1/RUNX1T1</i> se describe sola y acompañada de otras alteraciones cromosómicas en pacientes con LMA	21
IV.3 Pérdida de un cromosoma sexual y delección del9q22 son las ACSs más frecuentes en los pacientes del INEN	23
IV.4 Las ACSs exhiben un impacto en el pronóstico según la edad de los pacientes y la complejidad de las alteraciones	29
V. Discusión	36
VI. Conclusiones	38
VII. Recomendaciones	39
VIII. Referencias bibliográficas	40
IX. Anexos	43
Anexo 04: Distribución geográfica de los pacientes del INEN (2005-2013)	46

RESUMEN

Los pacientes con leucemia mieloide aguda y traslocación citogenética t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1* se les asocia clínicamente con pronóstico favorable. Sin embargo, se ha descrito que esta traslocación está acompañada con otras alteraciones cromosómicas denominadas alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs), se cree que estas alteraciones pueden empeorar el pronóstico en los pacientes. En nuestro estudio se eligieron a 50 pacientes con ACSs, mostrando mayor frecuencia la pérdida de los cromosomas sexuales (PCS) y delección del(9)(q22), y con menor frecuencia encontramos las trisomías de los cromosomas 4;5;7 y 8, y delecciones en los cromosomas 7;9;11;15 y 21. El impacto de la presencia de las ACSs en los pacientes relacionado al pronóstico se observó que los pacientes ≤ 15 años y ≥ 60 años con ACSs el pronóstico se vuelve vulnerable para ellos, mientras que los pacientes entre 31 y 45 años con ACSs el pronóstico en ellos no se les observa algún impacto. Se describió que aquellos pacientes que mostraron cariotipos complejos y ACSs numéricas (no incluidas la PCS) mostraron un pronóstico adverso, mientras aquellos que presentaron PCS, ACSs estructurales y cariotipos con ≥ 2 clonas no interfieren en el pronóstico. Nuestros resultados sugieren que la presencia de las ACSs influye en el pronóstico de los pacientes según edad y la complejidad de estas alteraciones.

ABSTRACT

Patients with Acute myeloid leukemia and translocation $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1/RUNX1T1* is clinically associated with good prognosis. However, have been described other abnormalities accompanying to this translocation named secondary chromosomal alterations (SCAs) and it is believed that could modified the prognosis of patients. In our study we selected 50 patients with SCAs, exhibiting the loss of sex chromosomes (LSC) and deletion $del(9)(q22)$ between the most frequency SCAs, and other less common such as trisomy of chromosomes 4;5;7 and 8, deletions on chromosomes 7;9;11;15 and 21. The impact of the SCAs presence related to prognosis exhibited that patients ≤ 15 years and ≥ 60 years with SCAs, the prognosis persist vulnerable, whether patients between 31 and 45 years with SCAs the prognosis not exhibited some impact. Patients with complex karyotypes, numerical SCAs (not LSC) exhibited adverse prognosis, whether patients with LSC, structural SCAs and karyotypes ≥ 2 clones not modified the prognosis. Finally, our results suggest that the presences of SCAs play an important role in the prognosis of patients according to age and complexity of chromosomal alterations.

I. Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer hematológico caracterizada por la expansión clonal de blastos mieloides en medula ósea (MO), sangre periférica y otros tejidos (1,2).

La LMA es el primer tipo de leucemia más común que afecta a nivel mundial. En los Estados Unidos (EU), la edad media de diagnóstico es de 65 años (1), estimándose 21 380 casos y 10 590 muertes en el año 2017; afectando más a varones que mujeres (ratio = 1.3) (3). Datos en el Perú entre los años 2000 y 2016 registrados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (<https://portal.inen.sld.pe/>) describen a 9,422 casos de leucemia, siendo uno de los cuatro principales tipos de cáncer que afecta a la población peruana.

En el 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasificó a las LMAs según anomalías genéticas recurrentes, las cuales destacan la traslocación (t) en las regiones q22 entre los cromosomas 8 y 21 $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, inversión del cromosoma 16 $Inv(16)(p13,q22)/CBFB-MYH11$, traslocación entre los cromosomas 15 y 17 $t(15;17)(q22;q12)/PML-RAR\alpha$, y finalmente otras anomalías que involucran al cromosoma 11 ($11q22-MLL$) (4).

La traslocación $t(8;21)(q22;q22)$, involucran a los genes *RUNX1* (runt-related transcription factor 1; translocated to, 1 (cyclin D-related)) y *RUNX1T1* (runt-related transcription factor 1 (acute myeloid leukemia 1; aml1 oncogene)), esta fusión es la encargada del desarrollo leucémico en los pacientes (4).

Los pacientes con LMA y $t(8;21)(q22;q22)$ con rearrreglos en los genes *RUNX1/RUNX1T1*, afectan el 7-8% de los adultos jóvenes (<60 años) y se asocia a buen pronóstico clínico (responden favorablemente al tratamiento) (1).

Actualmente, el tratamiento estándar y más utilizado en los pacientes con LMA es la combinación de 7 días de Citarabina (Ara-C) mas 3 días de daunorrubicina (Dau), logrando una remisión completa el 52 a 72% de los pacientes que presentaban la $t(8;21)(q22;q22)$ (5).

Por otro lado, se ha descrito que más del 70% de los pacientes con la $t(8;21)(q22;q22)$, presentan alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs), tales como la pérdida de un

cromosoma sexual o delección en el brazo largo del cromosoma 9 (del9q) (4), y se cree que pueden tener un impacto en el pronóstico (6).

Con respecto a la pérdida del cromosoma sexual. En mujeres, la pérdida del cromosoma X (-X) ocurre entre 30-40% de los pacientes. Mientras que en varones, la pérdida del cromosoma Y (-Y) ocurre aproximadamente en un 50% de los pacientes (6). Además, se ha descrito que la pérdida del cromosoma X no alteran el pronóstico de vida, mientras que la pérdida del cromosoma Y se asocia con buen pronóstico (7). También se describe a la trisomía del cromosoma 8 (+8), asociado a un pronóstico adverso (8).

Otra ACS frecuente es la delección en la región q22 del cromosoma 9. En un estudio se demostró que esta delección fue detectada en combinación con t(8;21) en 29 pacientes de 81, y el cariotipo indicó que el área de delección común era en la región 9q21-22, estuvo presente en más del 90% de los casos (9).

El Atlas de Genética y Citogenética en Oncología y Hematología, describe a la pérdida del brazo largo del cromosoma 7 (del7q)”, incluso monosomía del cromosoma 7 como ACSs. Asimismo, la presencia de trisomía en el cromosoma 8; los cuales están presentes en un 10% de los casos (10).

Reikvam H. et al., además de la trisomía en el cromosoma 8, también reportaron trisomía del cromosoma 4 y describen que estas alteraciones son poco comunes por lo que el impacto en el pronóstico queda aún por investigar (9).

La trisomía 4 también fue reportado en un caso de un paciente con t(8;21)(q22;q22), el cual menciona que la trisomía 4 confiere un pronóstico desfavorable en LMA, esto se basó en los resultados citotóxicos, morfológicos, citogenéticos y características clínicas. En el *Mitelman Database* (<https://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>) habían solo dos casos reportados hasta esa fecha, en la actualidad existen 18 casos reportados con trisomía 4 (11).

Finalmente, también se describen anomalías estructurales adicionales tales como: t(1;6)(p32;p10), t(1;7)(q10;p10), t(1;11)(q23;p15), t(3;11)(q23;p15), (3;21)(q21;q21), t(4;22)(q10;q10), t(11;17)(p10;q10), inv(16)(p12p21) y la t(18;20) (p11;q12) (12). Asimismo, se incluyen a las tetraploidías o clonas cercanas a una tetraploidía que generarían un pronóstico desfavorable (12).

En este estudio proponemos estudiar la frecuencia de las alteraciones cromosómicas secundarias e impacto en el pronóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda y traslocación $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1/RUNX1T1* del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2005-2013.

II. Bases teóricas

II.1 Antecedentes bibliográficos

La traslocación $t(8;21)(q22;q22)$ / *RUNX1-RUNX1T1* es una alteración cromosómica comúnmente encontrado en pacientes jóvenes con LMA, y se caracteriza por ser de pronóstico favorable, debido a que la mayoría de los pacientes responden al tratamiento, y se encuentra aproximadamente en un 8% a 20% de todos los pacientes con esta enfermedad (13,14) .

Sin embargo la presencia de algunas alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs) han sido descritas en pacientes con LMA y $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1/RUNX1T1* que podrían modificar el pronóstico favorable (15).

En el libro *clasificación OMS de tumores en los tejidos linfoides y hematopoyéticos*, menciona que más del 70% de los pacientes con LMA y $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1/RUNX1T1* presentan ACSs (13).

Con mayor frecuencia se han observado ACSs, tales como la pérdida de uno de los cromosomas sexuales. Grimwade D. et al. determinaron que la pérdida de uno de los cromosomas X , no tendría algún impacto en el pronóstico, mientras que la pérdida del cromosoma Y, describe una tendencia a mejorar el pronóstico (7,9)

En pacientes con LMA y $t(8;21)(q22;q22)$ se han determinado que la pérdida del cromosoma X, ocurre en un 30% a 40% de las mujeres, y la pérdida del cromosoma Y , ocurre aproximadamente en el 50% de los varones (9).

Otras de las ACS frecuentes es la deleción en la región q22 del cromosoma 9 (del9q22); Urioste M. et al. en un estudio demuestran que esta deleción fue detectada en combinación con la $t(8;21)$ en 29 pacientes de 81, y el cariotipo indicó que el área de deleción común era la región 9q21-22, y estuvo presente en más del 90% de los casos, no determinándose algún impacto en el pronóstico(9,13).

Por otro lado, las ACSs menos frecuentes son la deleción parcial o total del brazo largo del cromosoma 7, y la trisomía en el cromosoma 8; ambos hallazgos estuvieron presentes en un 10% de los casos (10). Mientras, Reikvam H. et al. no solamente han observado trisomía en el cromosoma 8, sino también en el cromosoma 4 y describen

que estas alteraciones son poco comunes por lo que su impacto en el pronóstico queda aún por investigar (9,16). Sin embargo, Trivedi et. al, también reportaron una trisomía 4 en un paciente con $t(8;21)(q22;q22)$, el cual mencionan que la trisomía 4 confiere un mal pronóstico en LMA, y concluyen basándose en los resultados citoquímicos, morfológicos, citogenéticos y características clínicas, que este es un caso raro en el que la presencia de esta alteración numérica podría definir un subtipo distinto. Además, su recopilación bibliográfica referencia que en *Mitelman Database* había solo dos casos reportados hasta esa fecha, en la actualidad existes 18 casos reportados con trisomía 4 (11).

Finalmente, entre otras ACAs, Zhijian Xiao, et al. encontraron anomalías estructurales adicionales que incluyen: la $t(1;6)(p32;p10)$, $t(1;7)(q10;p10)$, $t(1;11)(q23;p15)$, $t(3;11)(q23;p15)$, $(3;21)(q21;q21)$, $t(4;22)(q10;q10)$, $t(11;17)(p10;q10)$, $inv(16)(p12p21)$ y $t(18;20)(p11;q12)$, pero solo pudieron encontrar a cada una ellas en un solo caso, que aunque no es una cifra que apoye estadísticamente, aporta como datos referenciales (12).

Además de las ACSs con $t(8;21)(q22;q22)$ se incluyen a las tetraploidías o clonas cercanas a una tetraploidía que generarían un pronóstico desfavorable (12).

II.2 Conceptos principales

II.2.1 Leucemia mieloide aguda (LMA)

LMA es un tipo de cáncer hematológico, caracterizado por la proliferación descontrolada de células hematológicas mieloides, malignas e inmaduras (conocidos como blastos) en médula ósea (MO), sangre periférica (SP) hasta finalmente invadir otros tejidos. El criterio para ser considerado una LMA, según OMS, se requiere de la presencia del 20% de blastos mieloides en MO (17,18).

Para ser diagnosticado la LMA se requiere de una serie de estudios complementarios entre sí, abarca desde los estudios morfológicos (Hemogramas con *tinción May-Grunwald Giemsa*), inmunofenotipo (citometría de flujo), estudios citoquímicos, citogenética y biología molecular(18).

En los Estados Unidos (EU), en el 2017 se estimaron 21 380 casos de LMA entre ambos sexos, correspondiendo a una edad media de diagnóstico de 65 años de edad, fue más frecuente en varones (V) que en mujeres (M) (ratio V:M = 1.3), estimándose también a 10 590 muertes a causa de esta enfermedad (3). Zhijian Xiao, Zhijian Xiao, La LMA se manifiesta con pancitopenia e infiltración de algunos tejidos. El 80% de

los pacientes presenta anemia, algunos de los pacientes pueden presentar manifestaciones hemorrágicas (característico de la leucemia promielocítica aguda), también se ha observado que la mitad de los pacientes presenta fiebre atribuida a la infección relacionada por la neutropenia severa(18).

Durante estos últimos 10 años, para un mejor entendimiento, la LMA ha sido clasificada por la OMS según criterios citogenéticos y moleculares (ver tabla 1). Una de la principal clasificación es la relacionada a la presencia de anomalías genéticas recurrentes, de las que destacan: la traslocación (t) en la región q22 entre los cromosomas 8 y 21 que involucran a los genes *RUNX1/RUNX1T1* (t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*), inversión del cromosoma 16 entre los genes *CBFb-MYH11* (Inv(16)(p13;q22)/*CBFb-MYH11*), traslocación entre los cromosomas 15 y 17 (t(15;17)(q22;q12)/*PML-RARα*), y finalmente otras anomalías que involucran al cromosoma 11 (11q22-*MLL*) (4,19).

Tabla 01: clasificación de la LMA según OMS

LMA con anomalías genéticas recurrentes*
LMA con t(8;21)(q22;q22), <i>RUNX1 -RUNX1T1</i> o <i>AML1-ETO</i> LMA con eosinófilos anormales en médula ósea e inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22), <i>CBFb-MYH11</i> Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12), <i>PML-RARα</i> y variantes LMA con anomalías en 11q23, <i>MLL</i>
LMA con displasia multilínea
Secundaria a SMD/SMPC Sin antecedente de SMD/SMPC
LMA secundaria a tratamiento
Relacionados con tratamuentos alquilantes / radiaciones ionizantes Relacionados con inhibidores de la topoisoerasa II Otros
LMA no clasificable por los criterios anteriores
LMA mínimamente diferenciada LMA sin maduración LMA con maduración Leucemia aguda mielomonocítica Leucemia aguda monblástica y monocítica Leucemia aguda eritroide (eritroide / mieloide y eritroleucemia pura) Leucemia aguda megacarioblástica Leucemia aguda de basófilos Panmielosis aguda con mielofibrosis Sarcoma mieloide

* En cursiva se detalla el reordenamiento molecular correspondiente a la traslocación

II.2.2 Traslocación t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1*

Una de las anomalías genéticas recurrentes más frecuente en la LMA, es la traslocación cromosómica t(8;21)(q22;q22), que involucra a la fusión de los genes *RUNX1/RUNX1T1* quienes juegan un rol muy importante en la diferenciación celular mieloide y hematopoyesis (17).

La t(8;21)(q22;q22) es hallada entre el 5-10% de todos los casos con LMA, frecuente en niños y jóvenes, y poco frecuente en pacientes >60 años. Esta anomalía citogenética se encuentra asociado a un buen pronóstico, debido a que la mayoría de los pacientes (90%) responden al tratamiento estándar, alcanzando la remisión completa (RC) de la enfermedad (9,10).

El gen *RUNX1T1* está localizado en el brazo largo del cromosoma 8 en la región 8q22, y el gen *RUNX1* en el brazo largo del cromosoma 21 en la región 21q22. Ambos genes actúan como factores de transcripción para varios genes hematopoyéticos específicos, quienes enviarán señales que activarán la diferenciación celular mieloide. Mientras, la fusión de ambos genes *RUNX1/RUNX1T1* ocasionado por la traslocación t(8;21)(q22;q22), generará una proteína quimérica. Esta fusión impide la habilidad de reconocer la unión del *RUNX1* y dimerizar con el CBFβ (core binding factor β: factor de transcripción en leucemias), alterando la regulación transcripcional, dando como resultado el arrestamiento de la diferenciación celular (9,10).

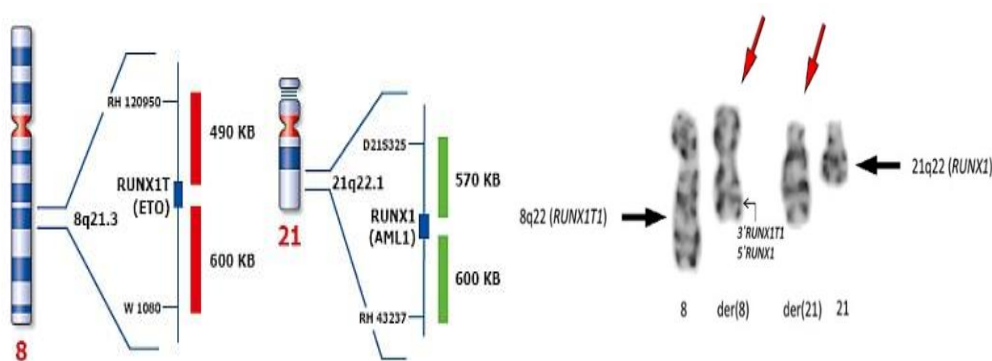


Figura 01 . Representación esquemática de la traslocación t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*.

Izquierda: Modelo esquemático de la t(8;21)(q22;q22) **Derecha:** Grafica real de los cromosomas 8 y 21 mostrando la traslocación.

II.2.3 Tratamiento estándar

El tratamiento estándar (quimioterapia) a pacientes con LMA está basado en la combinación de siete días de citarabina (Ara-C) a dosis de 100-200 mg/m², más tres días de daunorubicina (Dau) a dosis de 45-60 mg/m². Este protocolo es conocido como “3 + 7” (5,18).

La primera etapa del tratamiento es la **fase de Inducción**, consiste en aplicar el protocolo “3 + 7” hasta lograr reducir la cantidad de blastos en los pacientes. La segunda etapa es la **fase de Consolidación/ Intensificación**. Consolidación consiste en administrar quimioterapia a pacientes en RC post-inducción con dosis semejantes o reducidas a la fase de inducción, mientras Intensificación cuando se usa altas dosis de Ara-C. Finalmente, la **fase de mantención** consiste en continuar la quimioterapia durante 2-3 años. Se sugiere que la mejor consolidación de una LMA es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o también conocido como trasplante de MO (18).

II.2.4 Alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs)

La t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1* suele ser detectada junto a alteraciones citogenéticas y moleculares adicionales, y la mayoría de los pacientes parece tener alteraciones cromosómicas adicionales o secundarias (ACSs). Se han descrito que las ACSs suelen ser numéricas, pero otras alteraciones como deleciones y traslocaciones también pueden ser detectadas (4,9). Algunas ACSs, tales como las alteraciones en el cromosoma 9, se ha descrito la deleción del brazo largo (del9q22) y al parecer está presente entre el 15-35% de pacientes con LMA (9,20). Otras de las ACSs descritas, ha sido la pérdida de un cromosoma sexual, que al parecer no se ve relacionado que tenga algún pronóstico adverso (9,21). Finalmente, se han descrito ACSs menos frecuentes tales como la trisomía en los cromosomas 4 y 8, aunque su relación con el pronóstico aún queda por investigar. Mientras, otras alteraciones incluyen las tetraploidias o alteraciones cercanas a las tetraploidias, las cuales confieren un pronóstico adverso (9,12). (ver **tabla 02**)

Anomalías genéticas comúnmente detectadas en combinación con t(8;21)

Anomalía	frecuencia en t(8;21) LMA	Impacto en el pronóstico
Cromosómicas		
Pacientes mujeres (-X)	30%-40%	Ninguno
Pacientes varones (-Y)	50%-60%	Posible mejora
del(9)	15%-35%	Ninguno
trisomía 8	8%	Aún por investigar
cariotipos complejos	9%-23%	Pronóstico adverso
Moleculares		
Mutaciones en gen KIT	25%-50%	Posible pronóstico adverso
JACK2V617F	6%-8%	
Flt3-ITD	5%	Pronóstico adverso
Flt3 D853	3%-7%	

Tabla 02. Alteraciones cromosómicas y moleculares secundarias en pacientes con t(8;21)

Acute Myeloid Leukemia with the t(8;21) Translocation: Clinical Consequences and Biological Implications, Reikvam et al. (2011)

III. Materiales y métodos

III.1 Población

En este estudio se incluyeron un total de 895 pacientes diagnosticados con LMA, de ambos sexos y de todas las edades atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2005 y 2013, de los cuales $n = 308$ pacientes fueron los que presentaron la alteración citogenética traslocación $t(8;21)(q22;q22)$, *RUNX1/RUNX1T1*. Sin embargo, solamente $n = 50$ pacientes fueron elegidos para este estudio, debido a que estos fueron los que presentaron las alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs), quienes cumplen el objetivo de este estudio.

Tabla 03: Pacientes con LMA, $t(8;21)$ y ACSs

AÑOS DE ESTUDIO	ACSs	$t(8;21)$	LMA
2005	7	80	94
2006	5	70	114
2007	4	21	94
2008	2	19	89
2009	5	19	92
2010	12	21	94
2011	6	23	108
2012	3	26	90
2013	6	29	120
N° Pacientes	50	308	895

III.2 Muestra

En este estudio se colorearon los frotices de láminas portaobjetos guardadas por los operadores durante los años 2005-2013 en el laboratorio de citogenética del INEN para el análisis de las alteraciones genéticas. Las láminas fueron coloreadas por la técnica de bandeado G, Tripsina y Giemsa (GTG) y analizadas en el cariotipador CytoVision® Leyca Biosystems, para el ordenamiento de los cromosomas, donde se identificaron las alteraciones cromosómicas secundarias a la $t(8;21)(q22;q22)$ de los pacientes diagnosticados con LMA.

III.3 Unidad de análisis

La unidad de análisis en este estudio fue la identificación de las ACSs mediante el análisis citogenético de cada paciente diagnosticado con LMA y presencia de la traslocación t(8;21)(q22;q22).

III.4 Análisis citogenético

El análisis citogenético se realizó sobre los frotices de láminas portaobjetos guardadas por los operadores durante los años de estudio 2005-2013.

Las láminas de los pacientes en estudio fueron teñidos con la técnica de Bandeado GTG, el tiempo de digestión con tripsina estuvo comprendida entre 1 segundo a 2 minutos (tiempo de digestión depende de cada muestra), las cuales fueron analizadas en el cariotipador CytoVision® Leyca Biosystems, para el ordenamiento de los cromosomas (cariograma) y análisis.

Para el análisis citogenético, se observaron entre 10 y 20 metafases (Metafase: fase del ciclo celular óptimo para la observación de los cromosomas en el microscopio), seguidamente se determinó el cariograma de cada paciente, identificando las ACSs y captura de los mismos (fotografía digital), finalmente se procedió a describir el cariotipo de estos, utilizando como guía el libro de nomenclatura en citogenética denominado “*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN - 2013)*”.

III.5 Análisis estadístico

La colección de datos de todos los pacientes, fueron almacenados en hojas de cálculo de Microsoft office Excel, de la misma manera los cariotipos de cada uno de ellos.

El análisis estadístico y gráficas se realizaron por el programa GraphPad Prism versión 7, y las curvas de supervivencia de todos los pacientes en estudio fueron calculados por el modelo de Kaplan Meier.

IV. Resultados

IV.1 La leucemia mieloide aguda es uno de los tipos de cáncer frecuentes en los pacientes del INEN entre los años 2005 y 2013.

En el Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas (INEN) se admiten pacientes de ambos sexos y diferentes edades de distintas partes del Perú, diagnosticados con diversos tipos de cáncer. En este estudio se recolecta una data de pacientes diagnosticados con diversos tipos de cáncer entre los años 2005 y 2013, describiendo al cáncer de cérvix, mama, estómago y leucemia los más recurrentes en INEN.

La leucemia, es el cuarto tipo de cáncer más recurrente en INEN que afectó a 5135 pacientes entre los años 2005 y 2013, y representó el 5.62 % entre todos los tipos de cáncer. Uno de los tipos de leucemias que afectó a la población peruana atendida en el INEN entre los años 2005 y 2013, es la leucemia mieloide aguda (LMA), afectó a 895 pacientes durante esos años, representó < 1% de todos los tipos de cáncer, y el 17.5% de todos los pacientes diagnosticados con leucemia.

Estos hallazgos realzan a la Leucemia como uno de los cuatro tipos de cáncer frecuentes, donde destaca la LMA como una de las principales enfermedades hematológicas que ataca a los pacientes del INEN.

Taba 04: Leucemia es uno de los tipos de cáncer comunes en el INEN

Tipos de cáncer comunes en INEN		Casos reportados (2005-2013)	(%)
1	CERVIX	14021	15.34
2	MAMA	10756	11.77
3	ESTOMAGO	6946	7.60
4	LEUCEMIA	5135	5.62
-	-	-	-
-	Leucemia mieloide aguda	895	0.98

Se muestran los cuatro principales tipos de cáncer más frecuentes en el INEN, donde la leucemia es considerado una de ellas y la leucemia mieloide aguda uno de los subtipos recurrentes.

IV.2 La traslocación t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1* se describe sola y acompañada de otras alteraciones cromosómicas en pacientes con LMA

Fueron 895 pacientes los que presentaron LMA entre los años 2005 y 2013, mediante el análisis citogenético se describió a la traslocación t(8;21)(q22;q22) como una de las anomalías genéticas recurrentes (según clasificación OMS). 308 pacientes fueron los que presentaron esta traslocación y representó el 34% de todas las LMA. Esta alteración se observó sola y acompañado de otras alteraciones cromosómicas denominados alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs) n=50 (16.2%) (ver tabla 03).

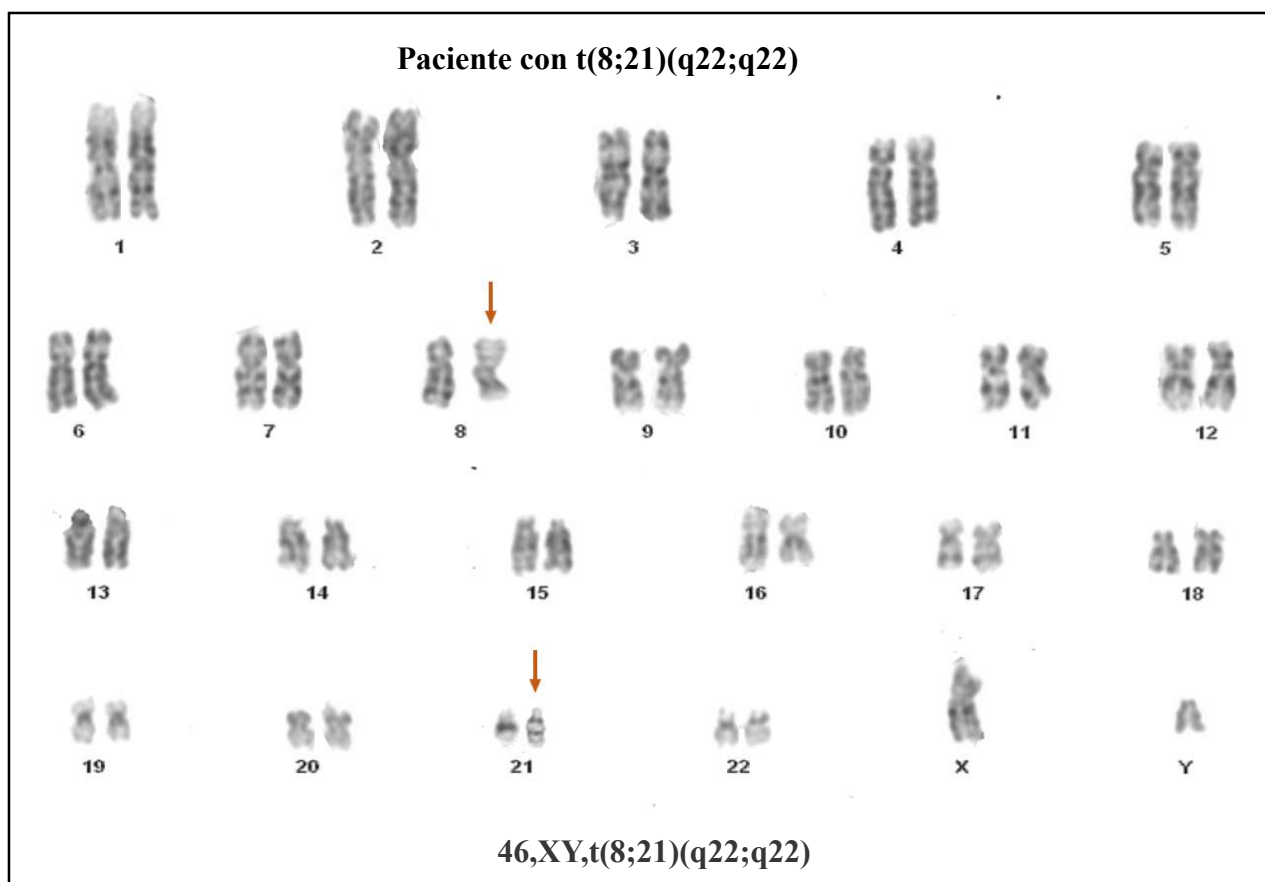
Taba 03: Pacientes del INEN con traslocación t(8;21) y ACSs por año

AÑOS DE ESTUDIO	LMA	t(8;21)	ACS
2005	94	80	7
2006	114	70	5
2007	94	21	4
2008	89	19	2
2009	92	19	5
2010	94	21	12
2011	108	23	6
2012	90	26	3
2013	120	29	6
Nº Pacientes	895	308	50
Frecuencia (%)	-	34.4%	16.2%

Data por años y frecuencia total de los pacientes del INEN diagnosticados con LMA, t(8;21) y ACSs entre los años 2005 y 2013.

En el 2005 de los 94 pacientes diagnosticados con LMA, fueron 80 a los que se le describieron la t(8;21), en el 2006 fueron 70 de 114, en el 2007 fueron 21 de 94, en el 2008 fueron 19 de 89, en el 2009 fueron 19 de 92, en el 2010 fueron 21 de 94, en el 2011 fueron 23 de 108, en el 2012 fueron 26 de 90 y finalmente en el 2013 fueron 29 de 120 pacientes diagnosticados con LMA a quienes se les describieron esta traslocación citogenética t(8;21)(q22;q22) (ver figura 02).

Figura 02. Análisis citogenético de un paciente con LMA y t(8;21)(q22;q22)



Cariograma de un paciente varón (XY) con traslocación t(8;21)(q22;q22) y cariotipo 46,XY,t(8;21)(q22;q22)

IV.3 Pérdida de un cromosoma sexual y delección del9q22 son las ACSs más frecuentes en los pacientes del INEN

Se describió un total de 50 pacientes diagnosticados con la presencia de ACSs (ver tabla 03). En el 2005 de los 80 pacientes a quienes se le describió la t(8;21), fueron 7 a los que se les observaron la presencia de ACSs, en el 2006 fueron 5 de 70, en el 2007 fueron 4 de 21, en el 2008 fueron 2 de 19, en el 2009 fueron 5 de 19, en el 2010 fueron 12 de 21, en el 2011 fueron 6 de 23, en el 2012 fueron 3 de 26 y finalmente en el 2013 fueron 6 de 29 pacientes los que presentaron ACS. Decidimos clasificarlas en ACSs numéricas (destacando la pérdida de cromosoma sexual) y estructurales (destacando la delección del cromosoma 9q22).

Se realizó un screening general de los 50 pacientes con ACSs y se determinaron ACS numéricas tales como : Pérdida de cromosoma sexual (**ver figura 03**), trisomía 4 (**ver figura 04**), trisomía en el cromosoma del grupo B, trisomía 5, trisomía 7, trisomía 8, pérdida 14 y trisomía 21; y ACS estructurales tales como: traslocación t(1;10), adición add(2), derivado der(3), traslocación t(6;13), delección del(7)(q22), delección del(9)(q22) (**ver figura 05**), Inserción Ins(9)(q13), delección del(11)(p15), delección del(11)(q23), delección del(15) y delección del(21)(q22). (screening general Ver tabla 04 y figura 06)

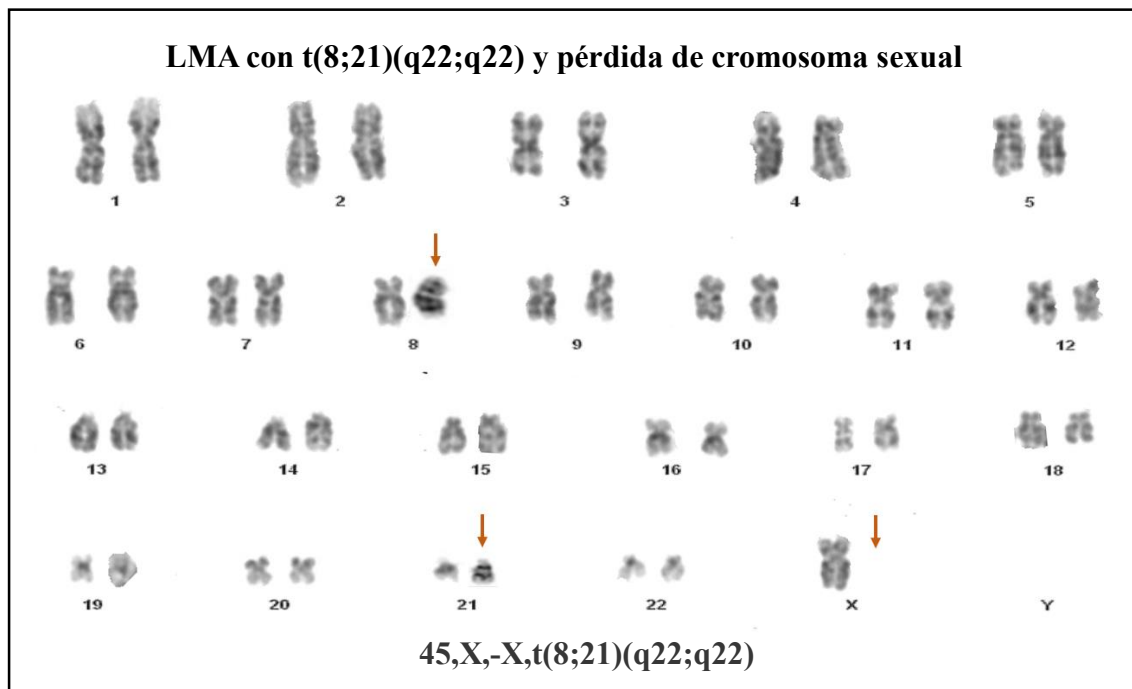


Figura 03. Análisis citogenético de un Paciente mujer con t(8;21)(q22;q22) y Pérdida del cromosoma sexual X.

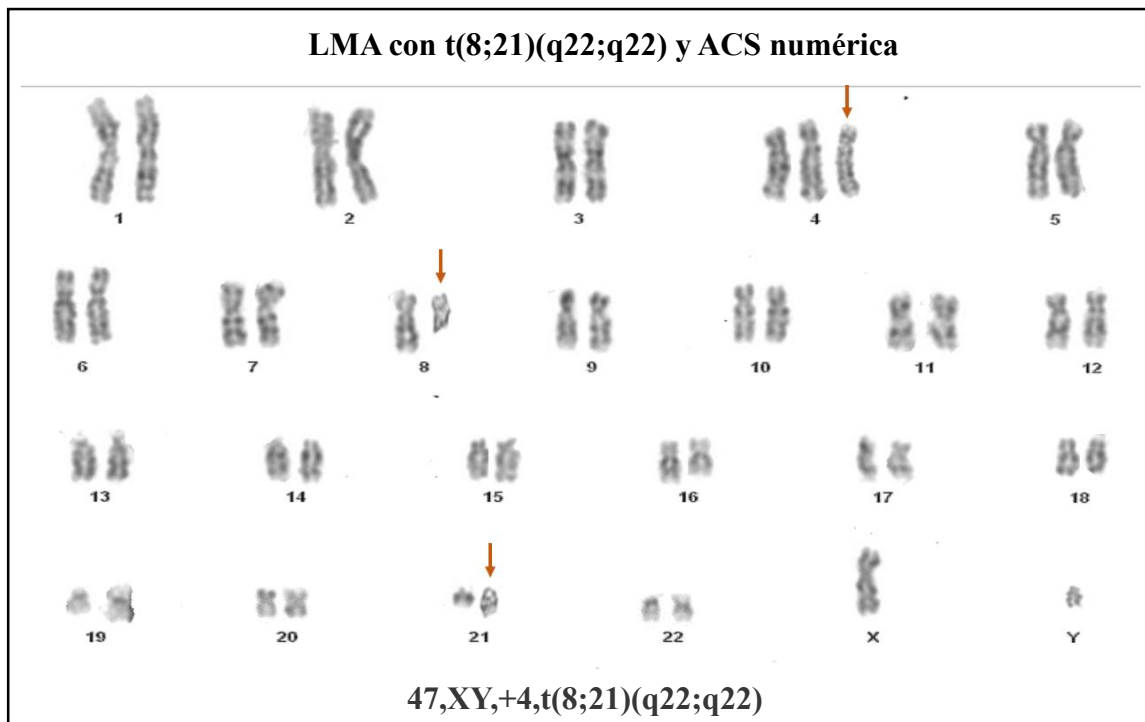


Figura 04. Análisis citogenético de una paciente mujer con t(8;21)(q22;q22) y ACS numérica (trisomía del cromosoma 4)

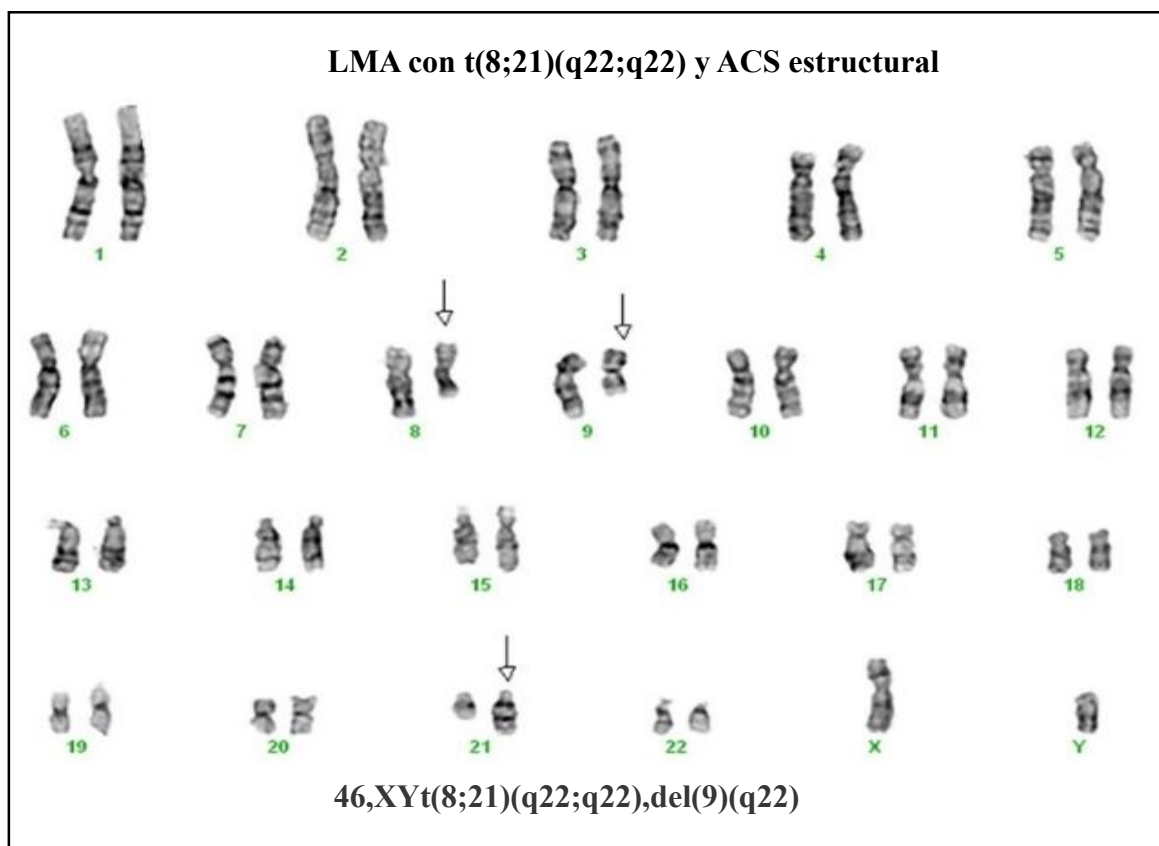


Figura 05. Análisis citogenético de una paciente varón con t(8;21)(q22;q22) y ACS estructural (delección del brazo largo del cromosoma 9)

Taba 05: Pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs

Paciente	sexo	EDAD	CARIOTIPO	Supervivencia (meses)
1	M	22	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	12
2	M	15	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(11)(p15)	N.D
3	F	50	45,X,-X,t(1;10)(q25,p13),t(8;21)(q22;q22)	56
4	M	24	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
5	M	23	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
6	F	18	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+mar	N.D
7	M	18	47,XY,+B,t(8;21)(q22;q22) **	1
8	M	25	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
9	M	37	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),16qh+ *	10
10	M	29	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
11	M	48	46,XYqh+,del(7)(q22),t(8;21)(q22;q22)	N.D
12	M	73	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	1
13	M	34	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY	N.D
14	M	20	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
15	F	19	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
16	M	22	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
17	M	42	46,XYqh+,1qh+,del(21)(q22),t(8;21)(q22;p11.?)	N.D
18	M	37	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
19	M	19	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
20	M	12	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	6
21	M	8	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	10
22	M	54	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
23	M	26	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	3
24	F	42	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D
25	F	25	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+ mar	N.D
26	F	15	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)	N.D
27	M	32	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
28	F	15	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
29	M	43	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
30	M	59	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/41~45,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XY	N.D
31	M	59	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
32	F	29	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D
33	F	15	92,XXXX,t(8;21)(q22;q22)/47,XX,+4,t(6;13)(q23;q22),t(8;21)(q22;q22),46,XX	N.D
34	F	48	47,XX,t(8;21)(q22;q22),+8	N.D
35	M	30	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D

Taba 05: Pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs

Paciente	sexo	EDAD	CARIOTIPO	Superviven cia (meses)
36	M	9	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),9qh+ *	11
37	M	17	45,X,-Y,(8;21)(q22;q22) 45,X,-	9
38	M	49	Y,add(2)(q?33),t(8;21)(q22;q22),ins(9)(q13),- 14,+21/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),?ins(9)(q13),- 14,+21	10
39	M	15	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	9
40	M	30	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	8
41	M	17	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	6
42	M	15	47,XY,+4,t(8;21)(q22;q22)/47,XY,+7,t(8;21)(q 22;q22)/48,XY,+4,+7,t(8;21)(q22;q22)	1
43	F	53	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D
44	F	2	46,XX,der(3),t(8;21)(q22;q22),del15 45,X,-	8
45	F	14	X,t(8;21)(q22;q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)	37
46	F	50	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	5
47	M	50	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(11)(q23)	11
48	M	29	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
49	F	55	46,XX,+5,t(8;21)(q22;q22)	13
50	F	29	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D

N.D : No se ha determinado actualmente su situación (Se considera en este estudio como sobrevivientes)

* qh+ : ganancia de heterocromatina en el brazo largo; no parece influir en el pronóstico

** Debido a la calidad de los cromosomas no se pudo identificar con precisión el cromosoma extra, sin embargo parece proceder del grupo B.

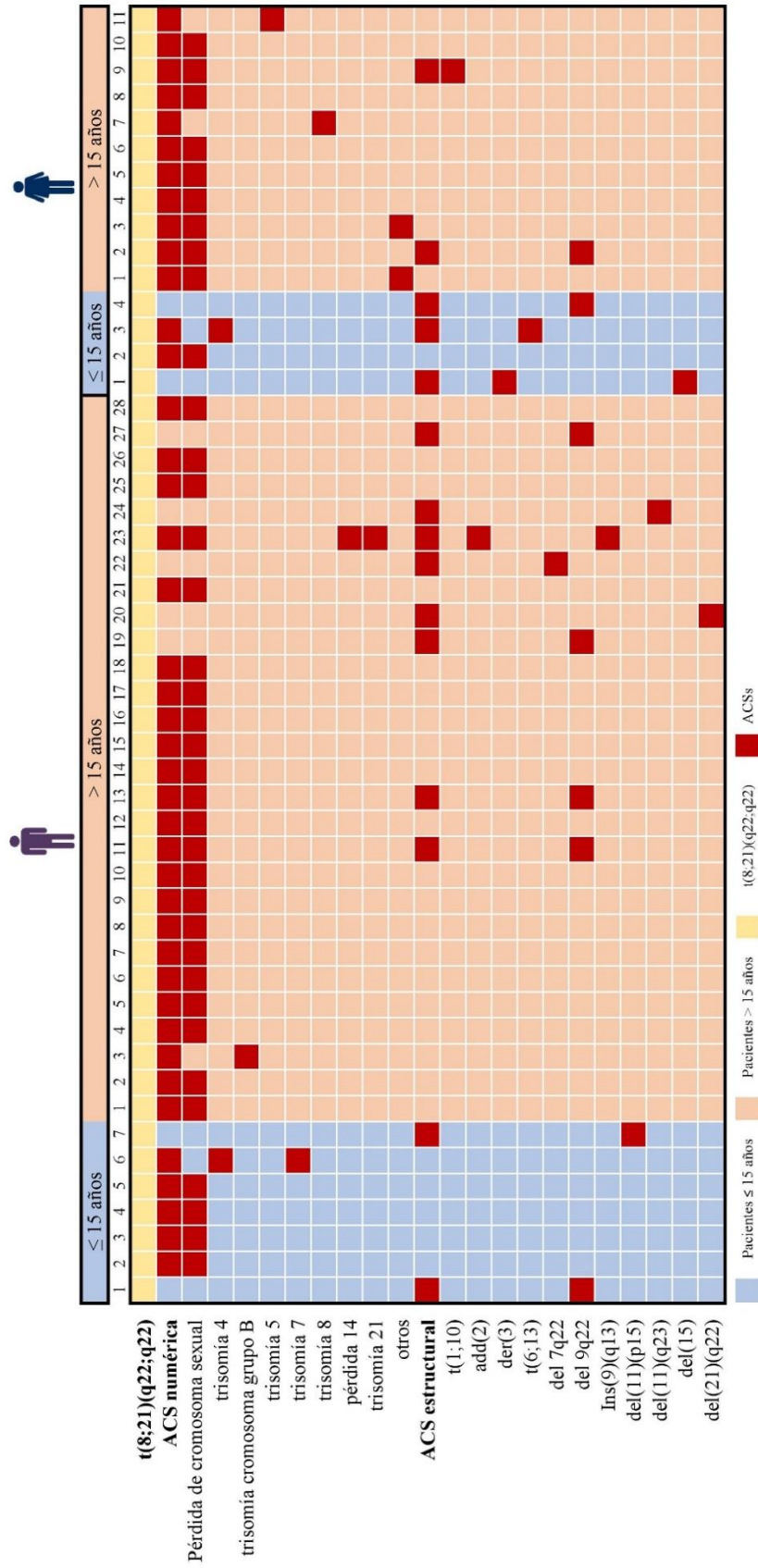


Figura 06. ACSs descritas en 50 pacientes diagnosticados con LMA y t(8;21)(q22;q22)

Distribución de las alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs) descritas en 50 pacientes diagnosticados con LMA y traslocación t(8;21)(q22;q22). Recuadro celeste: pacientes menores de 15 años, Recuadro rosado: pacientes mayores de 15 años, Recuadro naranja: pacientes con t(8;21)(q22;q22) y Recuadro rojo: ACSs.

De los pacientes con LMA (n= 895), el 34% (n= 308) presentaron la traslocación citogenética t(8;21)(q22;q22). En 50 pacientes (16%) con t(8;21)(q22;q22) se describieron ACSs, el 73% (n= 46) de los pacientes mostraron ACS numéricas, mientras que el 27% (n= 17) de los pacientes mostraron ACS estructurales.

Las ACSs fueron descritas mayormente en pacientes varones (70%, n= 35) que en mujeres (30%, n= 15), presentando estas alteraciones con mayor frecuencia los adultos (Varones=56%, Mujeres= 22%).

Las ACSs numéricas descritas en los pacientes fueron: pérdida de los cromosomas sexuales (-X,-Y) y del cromosoma 14 (-14), trisomía de los cromosomas 4, del grupo B, 5, 7, 8 y 21 (+4, +B, +5, +7, +8 y +21), entre otros. Mientras, las ACSs estructurales descritas en los pacientes fueron: traslocaciones entre los cromosomas 1 y 10 “t(1;10)” y cromosomas 6 y 13 “t(6;13)”, adición en el cromosoma 2 “add(2)”, cromosoma 3 derivado “der(3)”, deleciones en los cromosomas 7 “del(7)(q22)”, cromosoma 9 “del(9)(q22)”, cromosoma 11 “del(11)(p15) y del(11)(q23)”, cromosoma 15 “del(15)” y cromosoma 21 “del(21)(q22)”; y finalmente inserción del cromosoma 9 “Ins(9)(q13)”.

Las ACS numéricas comunes en estos pacientes fueron la pérdida de los cromosomas sexuales (n=36, 72%) . Pérdida del cromosoma X (-X) en mujeres (n=10, 20%) y pérdida del cromosoma Y (-Y) en varones (n=26, 52%). Mientras, la ACS estructural común en estos pacientes fue la deleción en el brazo largo del cromosoma 9 “del(9)(q22)” (n= 7, 14%).

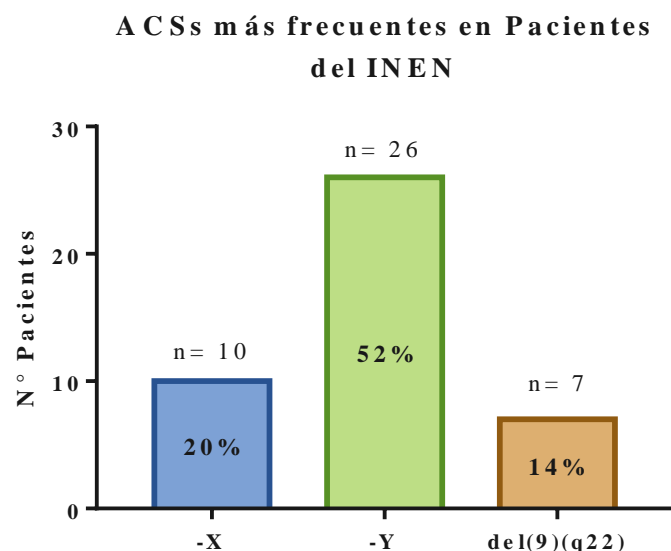


Figura 07. ACS frecuentes: pérdida del cromosoma sexual y del9q22

n=10 (20%) de los pacientes describieron t(8;21)(q22;q22) y pérdida del cromosoma sexual X, mientras n=26 (52%) describieron pérdida del cromosoma sexual Y, finalmente n=7 (14%) de los pacientes presentaron ACS estructural (del(9)(q22)).

IV.4 Las ACSs exhiben un impacto en el pronóstico según la edad de los pacientes y la complejidad de las alteraciones

Todos los pacientes con diagnóstico de LMA y alteración citogenética t(8;21)(q22;q22) son llevados a quimioterapia (tratamiento estandar), basado en la combinación de citarabina (Ara-C) y daunorubicina (Dau), la mayoría de los pacientes responden muy bien al tratamiento (esta alteración se relaciona a buen pronóstico). Sin embargo, aquellos pacientes que presentaron traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs, después del tratamiento se observó en algunos pacientes que la supervivencia disminuía, para ello se agrupó en intervalos de edades con una amplitud de 15 años, para exhibir la mortalidad en grupos por edades y comparar el porcentaje de mortalidad y supervivencia. Se describió que de 11 pacientes ≤ 15 años de edad, el porcentaje de mortalidad fue 64%, de 20 pacientes entre 15-30 años de edad la mortalidad fue 43%, de 7 pacientes entre 31-45 años de edad la mortalidad fue 14%, mientras que de 11 pacientes entre 46-60 años de edad la mortalidad fue 45% y finalmente el único paciente >60 años de edad que presentó ACS no sobrevivió (ver figura 08).

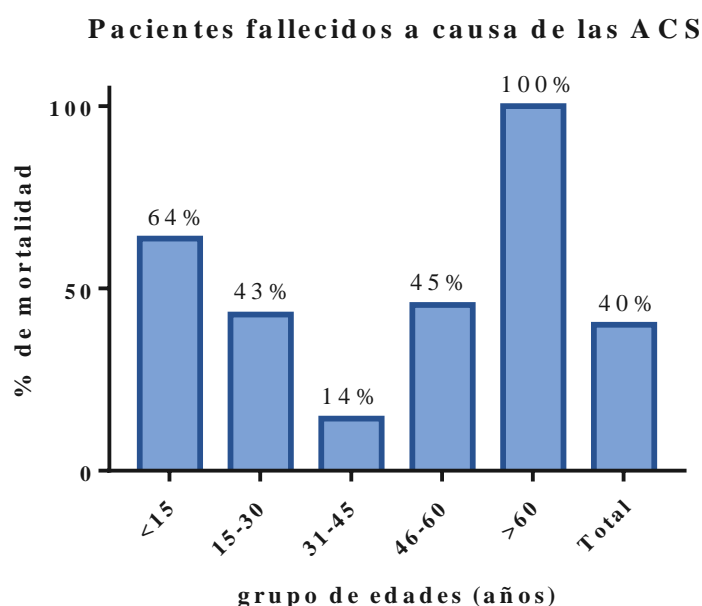


Figura 08. Mortalidad según presencia de ACSs

Pacientes ≤ 15 años y > 60 años son vulnerables a ser afectados por las ACSs, mientras que los pacientes jóvenes no se les observa alguna modificación en el pronóstico.

Por otro lado, de 23 pacientes que presentaron solamente pérdida del cromosoma sexual, el porcentaje de mortalidad fue 43.5%, de 6 pacientes que además de presentar pérdida de cromosoma sexual presentaron otras ACSs, la mortalidad fue 33.3%, de 3 pacientes que presentaron otras ACSs numéricas, la mortalidad fue 66.6%, de 7 pacientes que presentaron ACSs estructurales, la mortalidad fue 14.3%, mientras que de 10 pacientes que presentaron ≤ 2 clonas, la mortalidad fue 30% y finalmente 2 pacientes que presentaron cariotipos complejos no sobrevivieron.

Tabla 06: Supervivencia en meses de los pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs

Paciente	sexo	EDAD	CARIOTIPO	Supervivencia (meses)
7	M	18	47,XY,+B,t(8;21)(q22;q22) **	1
12	M	73	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	1
42	M	15	47,XY,+4,t(8;21)(q22;q22)/47,XY,+7,t(8;21)(q22;q22)/48,XY,+4,+7,t(8;21)(q22;q22)	1
23	M	26	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	3
46	F	50	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	5
20	M	12	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	6
41	M	17	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	6
40	M	30	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	8
44	F	2	46,XX,der(3),t(8;21)(q22;q22),del15	8
37	M	17	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	9
39	M	15	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	9
9	M	37	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),16qh+ *	10
21	M	8	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	10
38	M	49	45,X,-Y,add(2)(q?33),t(8;21)(q22;q22),ins(9)(q13),-14,+21/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),?ins(9)(q13),-14,+21	10
36	M	9	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),9qh+ *	11
47	M	50	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(11)(q23)	11
1	M	22	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	12
49	F	55	46,XX,+5,t(8;21)(q22;q22)	13
45	F	14	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)	37
3	F	50	45,X,-X,t(1;10)(q25;p13),t(8;21)(q22;q22)	56

* qh+ : ganancia de heterocromatina en el brazo largo; no parece influir en el pronóstico

** Debido a la calidad de los cromosomas no se pudo identificar con precisión el cromosoma extra, sin embargo parece proceder del grupo B.

Tabla 07: Pacientes del INEN con traslocación t(8;21)(q22;q22) y ACSs con supervivencia no determinada

Paciente	sexo	EDAD	CARIOTIPO	Supervivencia (meses)
2	M	15	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(11)(p15)	N.D
4	M	24	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
5	M	23	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
6	F	18	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+mar	N.D
8	M	25	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
10	M	29	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
11	M	48	46,XYqh+,del(7)(q22),t(8;21)(q22;q22)*	N.D
13	M	34	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY	N.D
14	M	20	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
15	F	19	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
16	M	22	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
17	M	42	46,XYqh+,lqh+,del(21)(q22),t(8;21)(q22;p11.?)*	N.D
18	M	37	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
19	M	19	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
22	M	54	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
24	F	42	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D
25	F	25	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+ mar	N.D
26	F	15	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)	N.D
27	M	32	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
28	F	15	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)	N.D
29	M	43	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
30	M	59	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/41~45,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XY	N.D
31	M	59	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
32	F	29	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D
33	F	15	92,XXXX,t(8;21)(q22;q22)/47,XX,+4,t(6;13)(q23;q22),t(8;21)(q22;q22),46,XX	N.D
34	F	48	47,XX,t(8;21)(q22;q22),+8	N.D
35	M	30	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
43	F	53	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D
48	M	29	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	N.D
50	F	29	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)	N.D

* qh+ : ganancia de heterocromatina en el brazo largo; no parece influir en el pronóstico

ND: Supervivencia no determinada

Nuestros resultados sugieren que los pacientes más vulnerables al efecto de la presencia de las ACSs son los adultos mayores y los niños. Mientras, aquellos que toleran el efecto de la presencia de las ACSs son los adultos entre 31-45 años de edad. Por otro lado, la segunda alteración genética más letal fueron el efecto que causaron las ACSs numéricas (mortalidad= 66.6%) después de aquellos pacientes que se les describieron cariotipo complejo (mortalidad= 100%). Mientras, el efecto de las ACSs estructurales fueron las más toleradas por los pacientes (mortalidad= 14.3%).

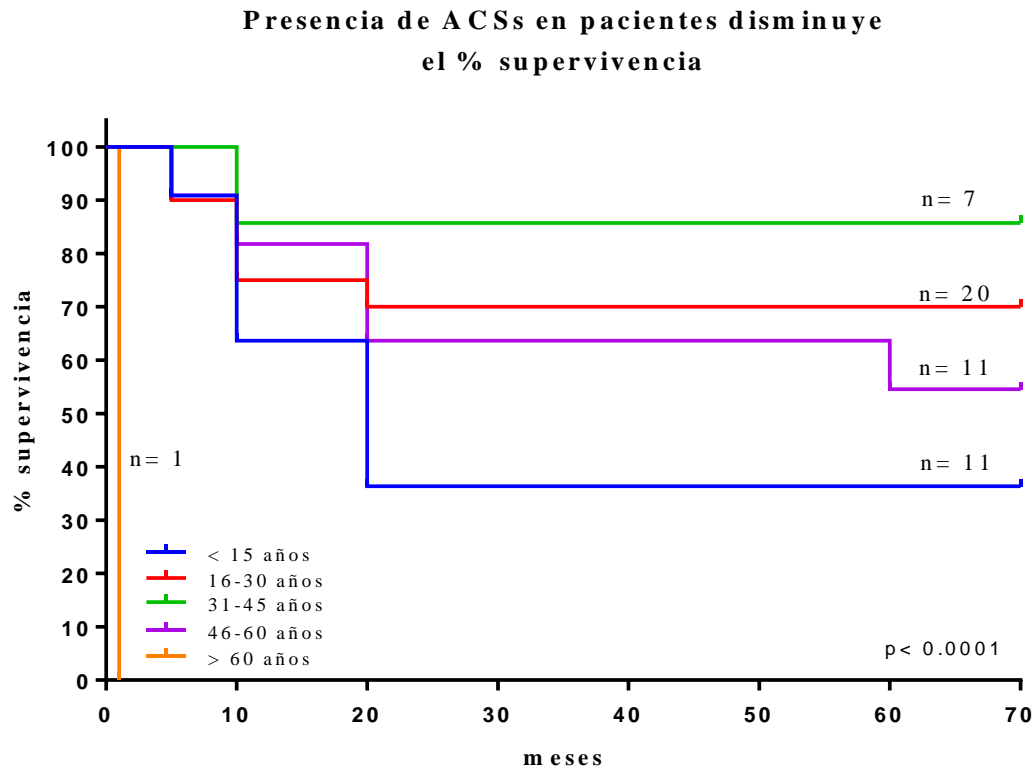


Figura 09. Supervivencia de los pacientes del INEN según presencia de las ACSs

El 46% (n=23) de los pacientes fueron los que presentaron solamente pérdida del cromosoma sexual (-X= 5; -Y= 18), nuestros hallazgos sugieren que la pérdida del cromosoma X (-X) tendería a ser asociado a buen pronóstico, debido a que el 80% (n=4) de los pacientes logra sobrevivir, mientras que la pérdida del cromosoma sexual Y (-Y) tendería ser asociado a un pronóstico intermedio debido a que el 50% (n=9) de los pacientes tolera el efecto de esta alteración. Sin embargo, el 12% (n=6) de los pacientes, además de presentar pérdida del cromosoma sexual presentaron otra alteración a la vez. 3 pacientes con t(8;21)(q22;q22) y delección del(9)(q22), el 66.6% (n=2) logra sobrevivir; sólo un paciente con cariotipo 45,X,t(1;10)(q25;p13),t(8;21)(q22;q22) no logra sobrevivir finalmente algunos pacientes (n=2) no se ven afectados.

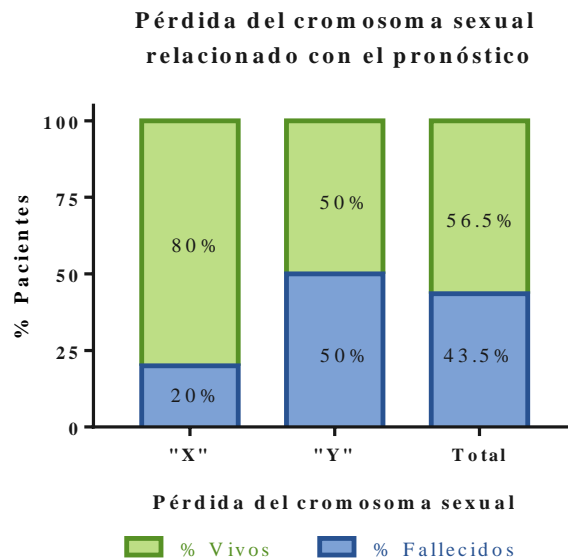
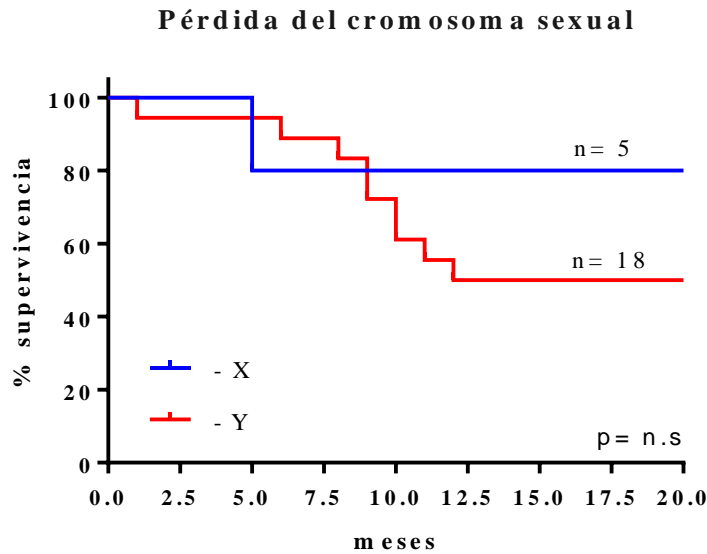


Figura 10. Supervivencia de los pacientes del INEN según la pérdida de los cromosomas sexuales.

Por otro lado, 7 pacientes solamente presentaron una ACS estructural, donde el 85% (n=6) de los pacientes logra sobrevivir, correspondiendo a pacientes (n=3) con del(9)(q22) y a pacientes (n=3) con otras ACSs tales como delección en el cromosoma 7 “del(7)(q22)”, delección en el cromosoma 11 “del(11)(p15)” y delección en el cromosoma 21 “del(21)(q22)” no se ven afectados. Mientras tanto, solamente fueron 2 los pacientes que presentaron únicamente alteraciones cromosómicas numéricas (pérdida del cromosoma sexual no fue considerado en este grupo), solo el 33% logró sobrevivir y presentó el cariotipo 47,XX,t(8;21)(q22;q22),+8. Sin embargo, hubo pacientes que mostraron cariotipos con ≤ 2 clonas y cariotipos complejos que influenciaron antagónicamente el pronóstico. Aquellos pacientes que tuvieron cariotipos con ≤ 2 clonas, el pronóstico suele ser favorable, debido a que el 70% (n=7) de los pacientes logran

sobrevivir, creemos que esto se debe a que clonas normales se encuentran en mayor número que las alteradas. Mientras que pacientes (n=2) que presentaron cariotipos complejos el pronóstico fue desfavorable debido a que ninguno sobrevivió.

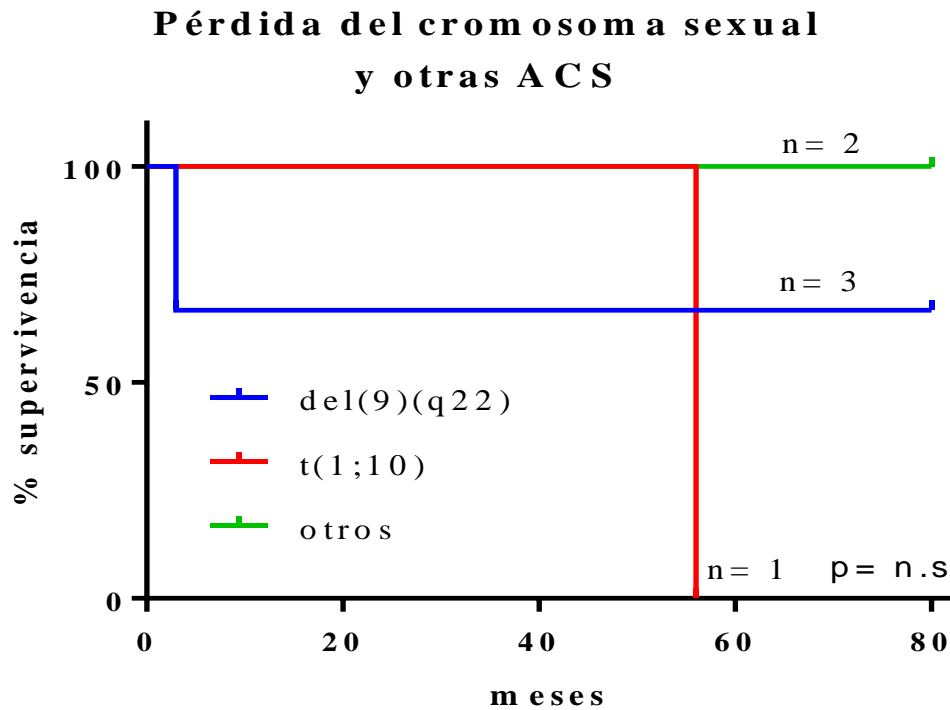


Figura 11. Supervivencia de los pacientes del INEN según pérdida de los cromosomas sexuales y presencia de otras ACSs

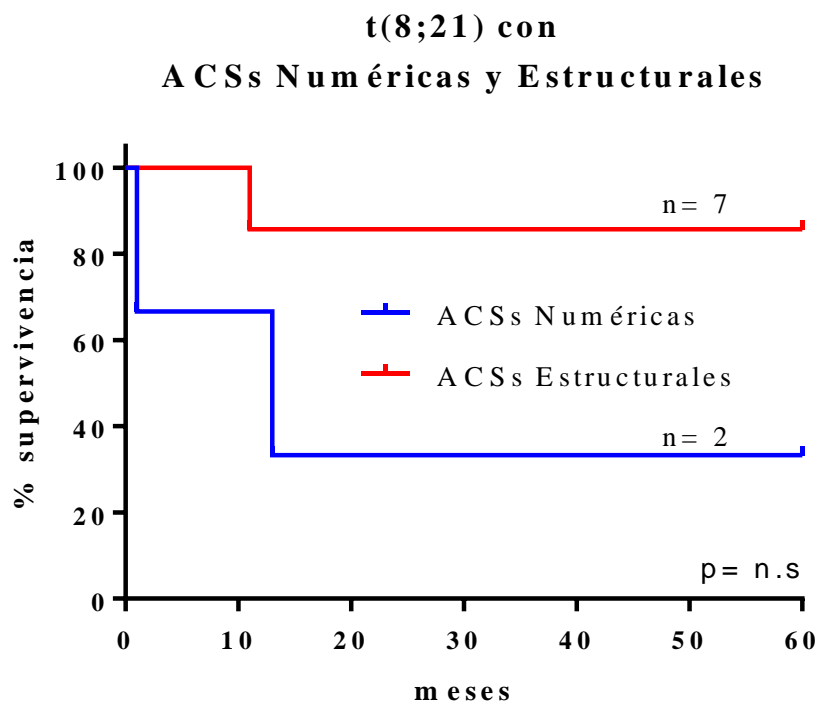


Figura 12. Supervivencia de los pacientes del INEN según presencia de ACSs numéricas y estructurales

Cariotipos complejos

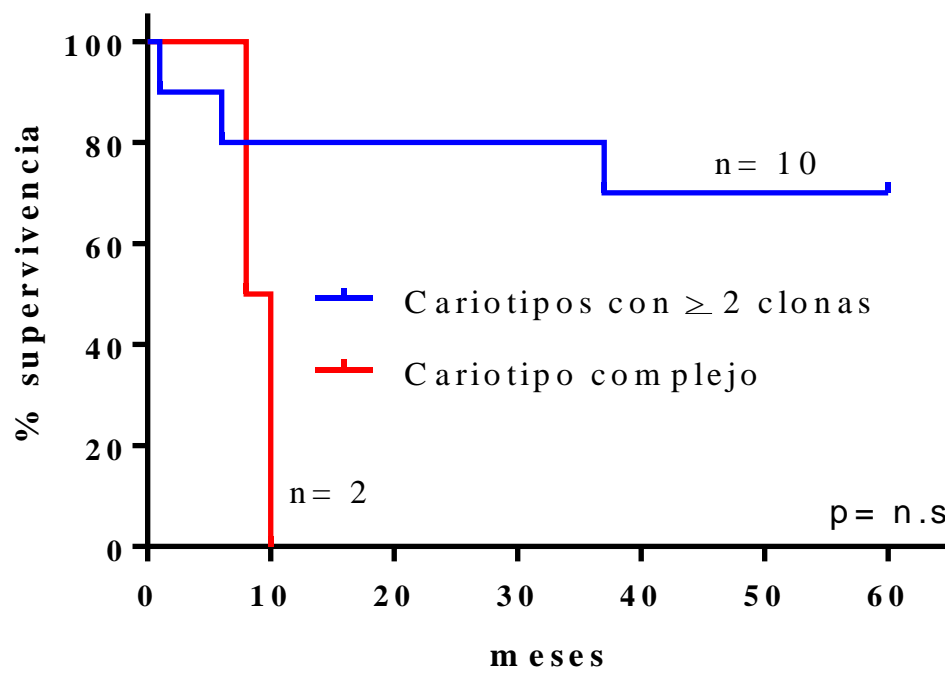


Figura 13. Supervivencia de los pacientes del INEN según presencia de cariotipos ≥ 2 clonas y cariotipo complejo.

V. Discusión

La traslocación $t(8;21)(q22;q22)$ es detectado en pacientes jóvenes y representa entre el 10-15% de todos los casos con LMA (17). En este estudio, la edad media de diagnóstico en nuestros pacientes fue de 31 años (2 – 73 años) y representó el 34% (n=308) de todos los casos con LMA, haciéndonos pensar que los pacientes con esta alteración genética atendidos en el INEN son tres veces más frecuentes a lo que se reporta a nivel mundial.

Asimismo, se ha descrito que más del 70% de los pacientes con $t(8;21)$, presentan alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs), y las más comunes son la pérdida de un cromosoma sexual (PCS) y la deleción del brazo largo del cromosoma 9 ($del9q22$) (9,17). Nuestra data reporta a un total de 50 pacientes con la presencia de ACSs y representa el 16% de todos los pacientes que se les describió la $t(8;21)$. Las ACSs más frecuentes en los pacientes del INEN fueron la PCS: PCS“X” (-X) en mujeres fue hallada en el 20% (n= 10) de los pacientes, mientras la PCS “Y” (-Y) fue hallada en el 52% (n= 26) y la deleción del brazo largo del cromosoma 9 ($del9q22$) fue hallada en el 14% (n= 7), concordando con los hallazgos de otros autores. Otras ACSs poco frecuentes y descritas en los pacientes del INEN fueron tales como pérdida del cromosoma 14 (-14), trisomía de los cromosomas 4, del grupo B, 5, 7, 8 y 21 (+4, +B, +5, +7, +8 y +21) (también reportadas por otros estudios), traslocaciones entre los cromosomas 1 y 10 “ $t(1;10)$ ” y cromosomas 6 y 13 “ $t(6;13)$ ”, adición en el cromosoma 2 “ $add(2)$ ”, cromosoma 3 derivado “ $der(3)$ ”, deleciones en los cromosomas 7 “ $del(7)(q22)$ ”, cromosoma 11 “ $del(11)(p15)$ y $del(11)(q23)$ ”, cromosoma 15 “ $del(15)$ ” y cromosoma 21 “ $del(21)(q22)$ ”; y finalmente inserción del cromosoma 9 “ $Ins(9)(q13)$ ”, éstas últimas no reportadas en otro estudio y descritas por primera vez en esta investigación.

En el impacto de las ACSs en el pronóstico de los pacientes, nuestros hallazgos indicaron que la PCS se asocia a buen pronóstico o no parece influenciar el pronóstico, así como mencionan Mohamed M. & Dun K.(6). Las ACSs numéricas tienden a tener un pronóstico adverso con respecto a las ACS estructurales. Finalmente, pacientes con cariotipos de ≥ 2 clonas tienden a tener un pronóstico favorable, con respecto al mal pronóstico que se describen en pacientes con cariotipo complejo.

Los pacientes niños (mortalidad: 64%, n=7) y adultos mayores (mortalidad:100%, n=1) que presentaron ACSs se observó modificación en el pronóstico. Mientras, los jóvenes adultos entre 31 y 45 años no se ven muy afectados (mortalidad:14%, n=1).

Las ACSs letales que afectaron a la mayoría de los pacientes fueron los cariotipos complejos (100%, n= 2) y las ACSs numéricas (no incluida la PCS) (66.6%, n= 2), considerados como ACSs con pronóstico adverso. Mientras que la PCS con una tasa de supervivencia de “56.5%”, PCS con otras ACSs “66.6%”, ACSs estructurales “85.7%” y finalmente cariotipos con ≥ 2 clonas “70%”, son considerados como ACSs con pronóstico favorable.

La PCS “Y” (-Y), fue la mayormente descrita y sugiere que tiende ser asociado a un pronóstico intermedio (Supervivencia: 50%, n=9). Mientras, la PCS “X” (-X) se ve asociado a un buen pronóstico (Supervivencia: 80%, n=4), así como lo sustenta Reikvan et, al(9).

Las ACSs numéricas (Supervivencia: 33%, n=1) suelen ser de mal pronóstico, mientras que las ACSs estructurales (Supervivencia: 85%, n=6) tienden a tener un pronóstico favorable.

La del(9)(q22), al parecer tiende ser asociado a buen pronóstico (Supervivencia: 66%, n=2) tal como lo reporta Urioste et, al (20). Por último, los cariotipos con ≥ 2 clonas suelen tener mejor pronóstico, frente al pronóstico adverso que presenta un cariotipo complejo en estos pacientes (Mortalidad: 100%, n=2).

VI. Conclusiones

- En el INEN entre los años 2005 y 2013, la leucemia representó > 5% (n=5135) y está incluida entre los cuatro principales tipos de cáncer. La LMA representó < 1% (n=895) de todos los tipos de cáncer, y el 17.5% (n=895) de todos los pacientes diagnosticados con leucemia.
- Una de las principales alteraciones genéticas recurrentes según clasificación OMS es la alteración genética t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1*, en este estudio se observaron n=307 pacientes y representó el 34.4% de todos los pacientes diagnosticados con LMA.
- La t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1* fue observada sola y acompañada de otras alteraciones conocidas como alteraciones cromosómicas secundarias (ACSs), se hallaron a un total de 50 pacientes con ACSs, siendo las más frecuentes la pérdida de los cromosomas sexuales (-X e -Y) y delección del bazo largo del cromosoma 9 (del9q22), y otras ACSs numéricas y estructurales poco frecuentes tales como pérdida del cromosoma 14 (-14), trisomía de los cromosomas 4, del grupo B, 5, 7, 8 y 21 (+4, +B, +5, +7, +8 y +21), traslocaciones entre los cromosomas 1 y 10 “t(1;10)” y cromosomas 6 y 13 “t(6;13)”, adición en el cromosoma 2 “add(2)”, cromosoma 3 derivado “der(3)”, delecciones en los cromosomas 7 “del(7)(q22)”, cromosoma 11 “del(11)(p15) y del(11)(q23)”, cromosoma 15 “del(15)” y cromosoma 21 “del(21)(q22)”; y finalmente inserción del cromosoma 9 “Ins(9)(q13)”.
- El impacto de la presencia de las ACSs en los pacientes relacionado al pronóstico se observó que los pacientes ≤ 15 años y ≥ 60 años con ACSs el pronóstico se vuelve vulnerable para ellos, mientras que los pacientes entre 31 y 45 años con ACSs el pronóstico en ellos no se les observa algún impacto. Aquellos pacientes que mostraron cariotipos complejos y ACSs numéricas (no incluídas la pérdida de los cromosomas sexuales) describieron un pronóstico adverso, mientras aquellos que presentaron pérdida de los cromosomas sexuales, ACSs estructurales y cariotipos con ≥ 2 clonas no interfirieron en el pronóstico.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la presencia de las ACSs influyen en el pronóstico de los pacientes según edad y complejidad de las alteraciones.

VII. Recomendaciones

En este estudio, recomendamos:

- Colectar la información de supervivencia de solo aquellos pacientes que presenten la $t(8;21)(q22;q22)$, con el propósito de tenerlos como control para aquellos pacientes que presenten ACSs.
- Ampliar los años de estudio desde el 2005 hasta la actualidad con el objetivo de ampliar el rango de pacientes para lograr una curva de supervivencia significativa.
- Describir más ACSs en los pacientes del INEN.

VIII. Referencias bibliográficas

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 5];127(20):2391–405. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/20/2391.full.pdf>
2. Longo DL, Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *n engl j med* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 29];373(12):1136–52. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1406184>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2018 Feb 20];67(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21387>
4. Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow H, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) 69008; 2008. p. 326.
5. Labardini-Méndez JR. Leucemia aguda mieloblástica. De la biología molecular al tratamiento. In: *Gaceta Medica de Mexico*. 2001. p. 31–2.
6. Mohamed M, Dun K. Acute myeloid leukaemia with t(8;21)(q22;q22.3) and loss of the X chromosome. Australia; 2015.
7. Grimwade D, Hills RK, Moorman A V, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia : determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2015;116(3):354–66.
8. Krauth M-T, Eder C, Alpermann T, Bacher U, Nadarajah N, Kern W, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia* [Internet]. 2014 Jul 9 [cited 2017 Jun 7];28(7):1449–58. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/leu.2014.4>

9. Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, Hovland R, Bruserud Ø. Acute Myeloid Leukemia with the t(8;21) Translocation: Clinical Consequences and Biological Implications. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:23.
10. Kroes W, Stevens-Kroef M. t(8;21)(q22;q22). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 25];21(2):52–5. Available from: <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t0821ID1019.html> Printable original version: <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/68158/05-2016-t0821ID1019.pdf>
11. Bakshi S, Trivedi P, Patel P, Brahmabhatt M, Patel B, Gajjar S, et al. A case of acute myeloid leukemia-M2 with trisomy 4 in addition to t(8;21) [Internet]. Vol. 14, *Indian Journal of Human Genetics*. 2008. p. 20. Available from: <http://www.ijhg.com/text.asp?2008/14/1/20/42323>
12. Xiao Z, Liu S, Liu X, Yu M, Hao Y. Tetraploidy or near-tetraploidy clones with double 8;21 translocation: a non-random additional anomaly of acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Hematologica* [Internet]. 2005;90(3):22–3. Available from: <http://www.haematologica.org/journal/2005/3/413.html>
13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016;127(20):2375–91.
14. Peterson LF, Boyapati A, Ahn E, Biggs JR, Okumura AJ, Lo M, et al. Acute myeloid leukemia with the 8q22; 21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t (8 ; 21) transcripts. *Blood - Neoplasia*. 2015;110(3):799–806.
15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Vol. 4th, *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) 69008; 2008. 326 p.
16. Narimatsu H. Clinical Characteristics of Acute Myeloid Leukemia with

- Western Countries. In: Steffen Koshmieder, editor. Myeloid Leukemia - Clinical Diagnosis and treatment [Internet]. Yamagata, Japan; 2012. p. 211–8. Available from: <http://www.intechopen.com/books/myeloid-leukemia-clinical-diagnosis-and-treatment/clinical-characteristics-of-acute-myeloid-leukemia-with-t-8-21-in-japan-and-western-countries>
17. Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2008 [cited 2017 Jul 28]. 439 p. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2008>
 18. Alfaro L. J. LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS. In: G IP, G JP, B JP, editors. HEMATOLOGÍA: Fisiopatología y Diagnóstico. Editorial. Talca-Chile: G, Iván Palomo G, Jaime Pereira B, Julia Palma; 2009. p. 310.
 19. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. ELSEVIER DOYMA. 2010;3(3):139–47.
 20. Urioste M, Martínez-Ramírez A, Cigudosa JC, Mateo MS, Martínez P, Contra T, et al. Identification of ins(8;21) with AML1/ETO fusion in acute myelogenous leukemia M2 by molecular cytogenetics. Cancer Genet Cytogenet. 2002;133(1):83–6.
 21. Mohamed M, Dun K. Acute myeloid leukaemia with t(8;21)(q22;q22.3) and loss of the X chromosome. 2015 [cited 2018 Sep 29]; Available from: <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>.

IX. Anexos

Anexo 01: Ficha de recolección de datos

C.I		FECHA R.D		H.C.	
APELLIDOS	CONFIDENCIAL			SEXO	
NOMBRES	CONFIDENCIAL			EDAD	
DX FINAL				FECHA Nacimiento y fallecimiento (si es que fuese el caso)	
CARIOTIPO					

C.I: Código interno del tesista.

R.D: Fecha de recolección de datos.

H.C: Número de Historia Clínica.

DX FINAL: Diagnóstico final.

Anexo 02: Pacientes con t(8;21) fallecidos después del tratamiento

Nº Caso	sexo/edad	Super-vivencia (meses)	CARIOTIPO
t(8;21) y Pérdida del cromosoma sexual			
12	M/73	1	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
46	F/50	5	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)
41	M/17	6	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
40	M/30	8	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
37	M/17	9	45,X,-Y,(8;21)(q22;q22)
39	M/15	9	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
21	M/8	10	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
9	M/37	10	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),16qh+ *
36	M/9	11	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),9qh+ *
1	M/22	12	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)

t(8;21), Pérdida del cromosoma sexual y otra alteracion			
23	M/26	3	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)
3	F/50	56	45,X,-X,t(1;10)(q25,p13),t(8;21)(q22;q22)

t(8;21) y ACS numéricas			
7	M/18	1	47,XY,+B,t(8;21)(q22;q22) **
49	F/55	13	46,XX,+5,t(8;21)(q22;q22)

t(8;21) y ACS estructurales			
47	M/50	11	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(11)(q23)

Cariotipos ≥ 2 clonas			
42	M/15	1	47,XY,+4,t(8;21)(q22;q22)/47,XY,+7,t(8;21)(q22;q22)/48,XY,+4,+7,t(8;21)(q22;q22)
20	M/12	6	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
45	F/14	37	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)

cariotipo complejo			
44	F/2	8	46,XX,der(3),t(8;21)(q22;q22),del15
38	M/49	10	45,X,-Y,add(2)(q?33),t(8;21)(q22;q22),ins(9)(q13),-14,+21/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),?ins(9)(q13),-14,+21

* qh+ : ganancia de heterocromatina en el brazo largo; no parece influir en el pronóstico

** Debido a la calidad de los cromosomas no se pudo identificar con precisión el cromosoma extra, sin embargo parece proceder del grupo B.

Anexo 03: Pacientes con t(8;21) - sobrevivientes

Nº Caso	sexo/ edad	Super- vivencia (meses)	CARIOTIPO
t(8;21) y Pérdida del cromosoma sexual			
32	F/29	N.D	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)
50	F/29	N.D	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)
43	F/52	N.D	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)
24	F/42	N.D	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)
4	M/24	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
5	M/23	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
8	M/25	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
16	M/22	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
35	M/30	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
48	M/29	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
31	M/59	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
27	M/32	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
29	M/43	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)

t(8;21), Pérdida del cromosoma sexual y otra alteracion			
15	F/19	N.D	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)
25	F/25	N.D	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+ mar
6	F/18	N.D	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+mar
10	M/29	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)

t(8;21) y ACS numéricas			
34	F/48	N.D	47,XX,t(8;21)(q22;q22),+8

t(8;21) y ACS estructurales			
28	F/15	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)
2	M/15	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(11)(p15)
18	M/37	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)
11	M/48	N.D	46,XYqh+,del(7)(q22),t(8;21)(q22;q22)
26	F/15	N.D	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)
17	M/42	N.D	46,XYqh+,1qh+,del(21)(q22),t(8;21)(q22;p11.?)

Cariotipos ≥ 2 clonas			
33	F/15	N.D	92,XXXX,t(8;21)(q22;q22)/47,XX,+4,t(6;13)(q23;q22),t(8;21)(q22;q22),46,XX
30	M/59	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/41~45,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XY
13	M/34	N.D	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)/46,XY
26	F/15	N.D	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)/46,XX,t(8;21)(q22;q22)
14	M/20	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
19	M/19	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
22	M/54	N.D	46,XY,t(8;21)(q22;q22)/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)

N.D : No se ha determinado actualmente su situación (Se considera en este estudio como sobrevivientes)

Anexo 04: Distribución geográfica de los pacientes del INEN (2005-2013)

Procendencia		Pacientes	Total	%
Amazonas	Amazonas	1	1	2
ANCASH	Ancash	2	2	4
AREQUIPA	Arequipa	1	1	2
AYACUCHO	Ayacucho	1	1	2
CAJAMARCA	Cutervo	1	5	10
	Cajamarca	3		
	San marcos	1		
CALLAO	Ventanilla	1	2	4
	Callao	1		
CUSCO	Cusco	2	2	4
HUANCAVELICA	Huancavelica	1	1	2
HUANUCO	Huánuco	2	2	4
JUNIN	Junin	3	4	8
	Chanchamayo	1		
LA LIBERTAD	Trujillo	2	3	6
	Pacasmayo	1		
LAMBAYEQUE	Lambayeque	3	3	6
LIMA	Huaura	2	7	14
	Lima	5		
LORETO	Loreto	2	4	8
	Maynas	2		
PASCO	Pasco	3	3	6
PIURA	Piura	5	6	12
	Suyana	1		
TACNA	Tacna	2	2	4
UCAYALI	Ucayali	1	1	2
Total de pacientes		50	50	100