

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DEPARTAMENTO HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA CLINICA**

**VALIDACION DE UN SISTEMA DE CATEGORIZACION
PRONOSTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
- SEGUNDO INFORME PRELIMINAR -**

**OLGA MARCELA URREGO MELENDEZ, MD
Instructor Hematología y Oncología Clínica**

DIRECTOR: Dr. JOAQUIN ROSALES
Hematólogo Clínico
Instituto Nacional de Cancerología.
CODIRECTOR: TERESA MARTINEZ
Epidemióloga Clínica
Grupo Epidemiología. Registro e Investigación Clínica

Bogotá, Enero 29 de 2001

i.RESUMEN

Este estudio corresponde al segundo corte de un estudio descriptivo donde se recogieron las historias del Instituto Nacional de Cancerología registradas como Leucemia Mieloide Crónica, creando una cohorte que inicialmente abarcaba desde enero de 1993 hasta Diciembre de 1997 y que se amplió hasta Diciembre de 1998 obteniendo así un número total de 151 pacientes.

En este segundo informe programado para la fecha según el cronograma planteado inicialmente se analiza de forma descriptiva la situación de la cohorte así como la sobrevida según las categorías de riesgo que es el principal objetivo de este estudio.

El presente trabajo fue presentado en 1998 en la Jornada Colombo - Venezolana de Hematología por el autor.

ii. AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Teresa Martínez, de la sección de Epidemiología, por sus aportes al trabajo para lograr un análisis del mismo desde el punto de vista estadístico que cumpliera todos los requisitos que un trabajo así merece.

Al grupo de Hematología por sus enseñanzas y apoyo en el transcurso de mi subespecialización, en especial al Dr. Joaquín Rosales con quien la academia cobra nuevamente vida y sentido.

A Bernardo, mi hijo, mis padres, hermanos y Ruby que siempre han apoyado todas mis empresas académicas con el sacrificio de tiempo para con ellos que esto implica.

iii. TABLA DE CONTENIDO**página**

i. RESUMEN	2
ii.AGRADECIMIENTOS	3
iii.TABLA DE CONTENIDO	4
1. INTRODUCCION	5
2. ACTUALIZACION MARCO TEORICO	6
3. JUSTIFICACION	8
4. HIPOTESIS	9
5. OBJETIVO GENERAL	10
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
7. DISEÑO METODOLOGICO	12
8. RESULTADOS	13
9. DISCUSION RESULTADOS	18
10. RECOMENDACIONES	20
11. BIBLIOGRAFIA	21
12. ANEXOS	22
12.1 Categoria de Riesgo	
12.2 Actualización Claves	
12.3 Gráficas	

1. INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica es una malignidad hematológica caracterizada por el excesivo crecimiento de células mieloides y de sus progenitores. Estudios del huésped y las características del tumor, por análisis multivariado han ayudado a determinar las reglas clínicas y los modelos pronósticos que categorizan a los pacientes en diferentes grupos, basado en el comportamiento antes y después del mismo(1)

Este es el segundo informe de un estudio que inicio con un estudio retrospectivo de 20 años (2), con el cual se diseñó un sistema de categorización el cual es el que intentamos probar con esta cohorte de 151 pacientes que ingresaron a partir de Enero de 1993 y se cerró en Diciembre de 1998 teniendo entonces para la fecha de este informe un seguimiento mínimo de 2 años y máximo de 7 años.

En este informe se han excluido los pacientes que no tenían reporte de cromosoma Philadelphia ya que el sustento diagnóstico para estos pacientes requeriría de otros análisis que no fueron contemplados en el estudio inicial.

2. MARCO TEORICO ACTUALIZACION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) suma del 7 al 15% de todas las leucemias en adultos, su incidencia ha permanecido estable en los últimos 50 años, su edad media de incidencia es entre los 50-60 años, sin embargo esto tiene una tendencia actual a disminuir presentándose tan solo hasta en un 12% de pacientes con 60 años o más. Esto es consecuencia de la detección más temprana de la enfermedad y de la exclusión de pacientes con otros diagnósticos de síndromes mieloproliferativos cromosoma Philadelphia negativo como son la Leucemia Mielomonocítica Crónica (3).

La LMC usualmente tiene un curso bifásico, sin embargo presenta en algunas ocasiones un curso claramente trifásico. La fase crónica dura en promedio de 2 a 6 años cuando inexorablemente evoluciona hacia una fase acelerada que dura menos de 1 a 1.5 años, la cual es seguida de una fase blástica que resulta en la muerte del paciente en 3 a 6 meses. En promedio un 20% de los pacientes mueren en fase acelerada, mientras que de un 20 a 25% progresan directamente de la fase crónica a la fase blástica.

La presencia del Cromosoma Philadelphia se presenta en un 90 a 95% de los pacientes con LMC, los pacientes cromosoma Philadelphia negativos requieren de otros estudios para aclarar la entidad como son la búsqueda del rearrreglo bcr-abl caracterizándose esta población con un comportamiento similar a los cromosoma Philadelphia positivos, sin embargo los pacientes con cromosoma negativo y rearrreglo negativo son un reto diagnóstico y requerirían de la medición de G6PD lo cual nos indicaría una alteración clonal de la célula stem pero estos pacientes usualmente tienen como diagnóstico Leucemia Mielomonocítica Crónica ó Anemia Refractaria con exceso de blastos.

Se han desarrollado un número de sistemas pronóstico en LMC, logrando categorizar los pacientes en riesgo bajo, intermedio y pobre (3), con sobrevidas respectivas de 6,3-4 y 2 años en pacientes con terapia convencional. Una característica importante en los estudios de LMC es la tendencia a tener mas pacientes en la categoría de riesgo bajo siendo casi el 45 al 50% de las nuevas cohortes de LMC; es por esto que cualquier mejoría en la sobrevida de las actuales cohortes debe ser analizada con detenimiento teniendo esta consideración.

En la actualidad la terapia con Interferón alfa ha mostrado una mayor tasa de respuesta citogenética entre el subgrupo de riesgo alto llevando a un pronóstico muy similar de la fase crónica a estos pacientes. Los pacientes que son tratados con Interferón no han mostrado verse afectados en los resultados de trasplante alogénico de médula ósea el cual ha cambiado la historia natural de la LMC pero que aun mantiene puntos controvertidos como el momento de óptimo de realización y las dificultades propias que conlleva un trasplante alogénico. Otros esquema que se están utilizando son la combinación de Interferón con hidroxiúrea aparentemente prolongan la fase crónica , Interferón con Arabinósido de Citosina a dosis de 5MU/m² diario mas Ara-C 15mg/m² diario por 7 días para repetir cada 28 días. (4).

Como ya se mencionó el trasplante alogénico ha cambiado sin duda alguna la historia natural de la LMC, a pesar de estos avances los pacientes siguen muriendo de la enfermedad, la mayoría de los pacientes no cumplen los criterios para edad o de donante lo cual limita este recurso. (3).

3.JUSTIFICACION

Los resultados de este estudio como ya se ha planteado en los informes preliminares son de gran interés para la comunidad del INC, ya que el poder determinar si este sistema de categorización nos ayuda a determinar la sobrevida de acuerdo a los factores de riesgo y el tratamiento instaurado sería una guía para el pronóstico del paciente desde el mismo ingreso a la institución de acuerdo a su categoría y orientaría a las opciones terapéuticas de su patología.

4.HIPOTESIS

Basados en un sistema de agrupación de categorías de riesgo, se puede determinar la sobrevida de los pacientes que ingresan por primera vez al Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica. De esta manera se puede determinar la evolución de los grupos y el plan de manejo, conociendo el comportamiento de la enfermedad, de acuerdo a la categorización inicial.

5.OBJETIVO GENERAL

Comprobar el sistema de categorización propuesto en 1996 (19), mediante el seguimiento de una cohorte de pacientes que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el 1 de Enero de 1993 al 31 de Diciembre de 1998. (5)

6.OBJETIVOS ESPECIFICOS

Analizar la capacidad pronóstica para la sobrevida, de las diferentes categorías propuestas

Crear una cohorte de pacientes con un seguimiento adecuado para futuros estudios de intervención terapéutica. (5)

7.DISEÑO METODOLOGICO

En éste informe de presenta de forma descriptiva todo el grupo, determinando las frecuencias de las características que conforman nuestras categorías de riesgo y se calculará la sobrevida para cada categoría utilizando el método de Kaplan – Meier y la comparación de funciones de sobrevida entre las cuatro categorías se realizará por Log Rank Test.

**Los criterios de inclusión y exclusión ya han sido descritos en el informe previo.
(5). Las categorías de riesgo se describen en el anexo 3 y las claves de ingreso a la base de datos en el anexo 2.**

8.RESULTADOS

Los siguientes resultados, corresponden al segundo corte realizado en diciembre del 2000, correspondiente al estudio descriptivo en donde se recogieron las historias clínicas registradas como Leucemia Mieloide Crónica en la sección de registro del Instituto Nacional de Cancerología, creando así una cohorte de 151 pacientes desde el periodo comprendido entre 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre de 1998, teniendo como una mediana de seguimiento de 16 meses y una media de 21 meses con un mínimo de 0 hasta 88 meses de seguimiento.

CARACTERISTICAS GENERALES

De los pacientes analizados encontramos como datos descriptivos generales de la población que el 49% (74) correspondían a menores de 40 años, siendo 40% (60) del sexo femenino, cifra muy similar al primer informe (21); el 100% presentaban positivo el cromosoma Philadelphia. Esto varió con respecto al informe anterior ya que es la única forma de poder asegurar que se trataban de casos de Leucemia Mieloide Crónica. El resto de características generales de la cohorte se encuentran descritas en la tabla 1 donde se comparan con la distribución previa sin encontrar mayores diferencias.

Tabla No. 1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA COHORTE

PROCEDENCIA	N	%
Urbana	58	38.4 continua...

Rural	93	61.6
EDAD		
< 40a	74	49
>= 40a	77	51
SEXO		
Masculino	91	60.3
Femenino	60	39.7
IK		
>=70	106	70.2
<70	45	29.8
TAMAÑO DEL HIGADO		
< 10cm	119	78.8
>=10cm	32	21.2
TAMAÑO DEL BAZO		
<= 14cm	95	62.9
>14cm	56	37.1
BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA		
< 4%	83	55
4-14%	45	29.8
>= 15%	23	15.2
BLASTOS EN MEDULA OSEA		
< 10%	123	81.5
10-29%	18	11.9

>30%	10	6.6 continua...
BASOFILOS EN SANGRE PERIFERICA		
< 7%	84	55.6
>= 7%	67	44.4
BASOFILOS EN MEDULA OSEA		
<4%	77	51
>=4%	74	49
PLAQUETAS		
>= 100.000	103	68.2
< 100.000	48	31.8

En el momento del segundo corte de esta población la situación actual era de 43% (65) muertos, 12% (18) desaparecidos de seguimiento y 45% (68) vivos (Gráfica 3). Esta tendencia comparada con el reporte inicial mostraba una distribución similar con 41.5% muertos y 56.9% vivos aunque incrementó como podría esperarse el número de muertes. En cuanto a las categorías de riesgo establecidas para el análisis de este trabajo encontramos que el 41% (62) se encontraban en bajo riesgo, 34 (22%) riesgo alto, 30 (20%) riesgo alto intermedio y 25 (16%) riesgo bajo intermedio conservando una distribución similar a la cohorte inicial (Gráfica 5) de igual forma en la distribución por fases de la enfermedad sigue predominando la fase crónica (Gráfica 4).

La distribución por tratamiento instaurado fue de ninguno 6 (4%), 34 (22%) busulfán, 56% (85) hidroxiúrea, Interferón 4%(7), Monoquimioterapia 2 (1.3%), Poli quimioterapia 7(4.6%), Trasplante alogénico 3 (2%), Metotrexate – 6

tioguanina 0.7% (1), hidroxíúrea + Ara -C 5(3%) . Sigue siendo entonces la hidroxíúrea el tratamiento mas comúnmente aplicado en toda la cohorte.

No hubo variación en trasplante por la no-inclusión de pacientes nuevos en esta terapia durante el periodo de inclusión de la cohorte, aparecen dos esquemas nuevos de tratamiento en 1 paciente Metotrexate - tioguanina y en 4 pacientes hidroxíúrea mas Arabinósido de Citosina. (Gráfica 6)

En cuanto a la respuesta según el tratamiento se observo que los pacientes con hidroxíúrea 35 pacientes progresaron, con Interferón 6 progresaron, en manejo con poliquimioterapia progresaron 6 permanecieron estables y con el esquema de Arabinósido de Citosina 4 permanecieron estables.

Al comparar los esquemas de tratamiento instaurados con el estado clínico, se encontró que la hidroxíúrea predominaba para la fase crónica y la acelerada así como el busulfán, esto se explica por la utilización de esta terapia hace algunos años en estas fases y no hay casos nuevos en este tratamiento debido al casi abandono de esta terapia por los efectos colaterales de la medicación y la utilización casi standard del la hidroxíúrea en esta entidad.

En la fase blástica persiste como es de esperarse la poliquimioterapia con lo cual se intenta estabilizar al paciente y llevarlo a una fase crónica. No hubo mas ingresos a trasplante durante el periodo de inclusión de pacientes de la cohorte. Llama la atención la inclusión de nuevos esquemas terapéuticos como son la hidroxíúrea con el Arabinósido de Citosina que tienen su sustento teórico ya explicado previamente en la actualización del marco teórico.

En cuanto a las diferentes categorías de riesgo y el estado actual de los pacientes se encuentran 68 pacientes vivos de los cuales 31 son de riesgo bajo, 11 de riesgo intermedio bajo, 17 de riesgo intermedio alto y 9 de riesgo alto.

En cuanto a los pacientes muertos que son en total 65 se encuentran 23 en categoría de bajo riesgo, 9 en riesgo intermedio bajo, 11 en riesgo intermedio alto y

22 en riesgo alto. Esto demuestra que las muertes se han presentado con mayor frecuencia en los grupos extremos de bajo riesgo y alto riesgo lo cual es esperado para esta última categoría, sin embargo para la categoría de bajo riesgo realizamos un análisis de este subgrupo encontrando muertes no relacionadas a enfermedad ni a tratamiento en 4 pacientes, esto lo analizaremos posteriormente en la discusión.

En este análisis se excluyeron del estudio los pacientes que no presentaban cromosoma Philadelphia positivo ya que el sustento del diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica si este requiriese de otros estudios moleculares positivos que no se contemplaron en este estudio, por lo tanto no se realizan análisis de sobrevida con relación a la mutación como se presentó en el informe precedente.

ANALISIS DE SOBREVIDA

La sobrevida global alcanzada fue del 30%, con una mediana de 36.7 meses. Existieron un total de 65 muertes en toda la cohorte de los cuales 38 ocurrieron en el primer año. (Gráfica 1)

Al discriminar la sobrevida por las categorías de riesgo encontramos que en la categoría de bajo riesgo se presentaron 23 muertes de las cuales el 49.5% se sucedieron en el primer año (11) con una mediana de 39 meses. En cuanto a la categoría de riesgo intermedio bajo la mediana fue de 36.7 meses y se presentaron 9 muertes de 25 casos de las cuales el 50% ocurrieron en los primeros doce meses.

La categoría de riesgo intermedio alto presentó 11 muertes de 30 casos de los cuales el 50% ocurrieron en el primer año; esto nos muestra que no hay una diferencia significativas entre estas tres categorías, a diferencia de la categoría de alto riesgo en donde la mayoría de las muertes se presentaron en el primer año (18 de 22) con una mediana de 8 meses. (Gráfica 2)

Al realizar la Regresión de Cox encontramos como única variable con significancia estadística con relación a la sobrevida, la de Categorías con un RR de 1.2 (1.03 – 1.05).

9.DISCUSION DE RESULTADOS

En el análisis de las diferentes frecuencia de la cohorte actual no encontramos mayores diferencias con la reportada en el informe preliminar en cuanto a sus características generales de edad, sexo, lugar de procedencia, el estado clínico en el momento del diagnóstico ya que el 74% de los pacientes comparado con un 80% en el informe preliminar ingresaron en fase crónica lo cual está acorde con la literatura al igual que la distribución por edad donde se observa una mayor tendencia a ser una población menor a 40 años.

De otro lado la categoría de riesgo con mayor número de pacientes sigue siendo la de bajo riesgo lo cual como se explicó en el marco teórico es la tendencia en los últimos años en esta patología debido a una detección mas temprana por mayor screening de la población general al realizar mas tempranamente un cuadro hemático en la actualidad.

Se excluyeron los pacientes con cromosoma Philadelphia negativos ya que no podíamos sustentar el diagnóstico de esta patología sin haber realizado otros estudios diagnósticos que se mencionaron también en la actualización del marco teórico como son el rearrreglo abl-bcr o la G6PD para descartar patología LMC-like.

Las intervenciones terapéuticas no tuvieron una gran variación al ingreso de los pacientes, esto es un inconveniente para el análisis de la sobrevida de acuerdo a la terapia iniciada para las diferentes categorías de riesgo ya que es clara la tendencia por la literatura actual a utilizar nuevos esquemas terapéuticos que buscan la

remisión citogenética de los pacientes con lo cual se busca cambiar la historia natural de la LMC. El no tener desde su inicio la posibilidad en todos los pacientes de confirmación citogenética en el seguimiento para objetivizar la respuesta terapéutica es un sesgo que el estudio posee.

En el análisis de la mortalidad y revisando la base de datos encontramos 3 muertes de pacientes no relacionados con la enfermedad, 1 paciente murió por hepatitis pos trasplante, 1 paciente por EPOC, 1 paciente por falla cardíaca con sospecha de infiltración leucémica pero sin confirmación, estos pacientes fueron excluidos del análisis de sobrevida ya que su evento no se relacionó con su LMC.

En cuanto al análisis de la sobrevida por categoría, observamos que las categorías de riesgo bajo e intermedio alto muestran una mortalidad muy similar y la categoría de riesgo intermedio bajo tiene una curva de sobrevida que se ve afectada por tener el menor número de pacientes. La categoría de riesgo alto presenta una alta mortalidad como es esperado ; esto podría lanzarnos a la hipótesis de poder eventualmente fusionar dos de las categorías que muestran un comportamiento similar como son la de riesgo bajo e intermedio alto, con lo cual podríamos discriminar un poco mejor las sobrevida de la cohorte por categorías.

10. RECOMENDACIONES

Los resultados de este segundo informe preliminar no difieren mucho del primer informe presentado en 1998, sigue siendo clara la no diferencia estadística entre las tres primeras categorías de riesgo para la sobrevida de los pacientes, tampoco encontramos diferencia según el tratamiento instaurado y la sobrevida, debido a esto recomendamos que se cierre la presente cohorte de pacientes y realizar un análisis para ver la posibilidad de fusionar dos de las categorías que tienen un comportamiento similar, crear a si tres categorías de riesgo que es la única variable que persiste como significativa para el establecer el riesgo de morir y considerar ingresar una nueva cohorte que incluya los parámetros de diagnóstico más estrictos así como el seguimiento de los pacientes desde el punto de vista citogenético, incluir una cohorte que tenga e incluya los nuevos esquemas terapéuticos que se están aplicando en LMC para no continuar analizando tratamientos como el busulfán que prácticamente está abandonado por sus efectos colaterales.

Consideramos que el trabajo realizado hasta el momento nos arroja como único pero valioso resultado que las categorías siguen siendo al menos estadísticamente significativas para la sobrevida y esto podría ser la base de un nuevo estudio prospectivo utilizando nuestro propio sistema de categorización.

10.BIBLIOGRAFIA

- 1.Chmaplin, RE, Chronic Myelogenous Leukemia. Recent advances. Blood65 (5)
:1039-1047. 1985**
- 2. De Vita, V. Cancer Principles of practice and therapeutics. 1997**
- 3. Kantarjian,H et al. Clinical course and therapy of chronic myelogenous
leukemia with interferon – alpha and chemotherapy. Hematology and Oncology
Clinics Of North America . 1998. Pags 31- 69**
- 4. Kantarjian,H et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia cromosome
positive chronic mylogenous leukemia with interferon alpha and low dose
cytarabine. JCO 10:772. 1992**
- 5. ORTIZ,C. Validación de un Sistema de Categorización Pronóstica en Leucemia
Mieloide Crónica. Informe Preliminar. 1998**

Anexo 1. CATEGORIAS DE RIESGO

1. Bajo Riesgo (0)

- Ningún factor de riesgo; o
- Uno, dos o los tres de los siguientes: Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o
- Blastos en sangre periférica 4-14%, únicamente sin otro factor asociado.

2. Riesgo intermedio bajo (1)

- Blastos en sangre periférica 4-14% acompañado de uno de los tres siguientes: Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o
- Blastos en sangre periférica \geq 15%, solo o acompañado únicamente de edad \geq 40a.

3. Riesgo intermedio alto (2)

- Blastos en sangre periférica 4-14% acompañado de dos o tres de los siguientes:
- Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o
- Blastos en sangre periférica 4-14% mas blastos en médula ósea de 10-29% solos o acompañados de uno o dos de los siguientes:
- Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o
- Blastos en sangre periférica \geq 15% solo o acompañado de uno (excepto edad), dos o los tres de los siguientes:
- Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o
- Blastos en sangre periférica \geq 15% mas blastos en médula ósea de 10-29% solo o acompañado de uno de los siguientes:
- Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o
- Blastos en médula ósea $>$ 30% solamente, o plaquetas $<$ 100.000 solamente.

4. Riesgo alto (3)

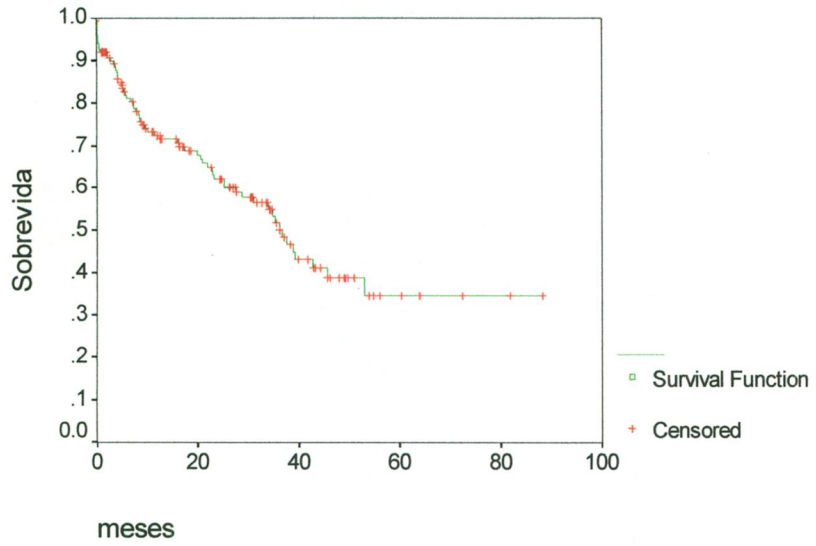
- **Blastos en sangre periférica 4-14% mas blastos en médula ósea de 10-29% acompañados de los 3 factores siguientes:**
- **Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o**
- **Blastos en sangre periférica \geq 15% mas blastos en médula ósea de 10-29% acompañados de dos o tres de los siguientes:**
- **Edad \geq 40a. Hepatomegalia \geq 10cms Basófilos en sangre periférica \geq 7%; o**
- **Blastos en médula ósea $>$ 30% acompañados de otro u otros factores; o plaquetas $<$ 100.000 acompañadas de otros factores.**

Anexo 2.CLAVES

Edad	<=40:0		>40:1
Sexo	M: 1		F: 2
IK	>=70:0		>70:1
Hepatomegalia	<10:0		>=10:1
Esplenomegalia	<=14:0		>14:1
Blastos MO	<10:0	10-29:1	>30:2
Blastos SP	<4: 0	4-14: 1	>=15:1
Basófilos MO	<4:0		>=4:1
Basófilos SP	<7:0		>=7:1
Plaquetas	>=: 100000		<: 100000
Cromosoma Philadelphia: positivo 0			
Fase Clínica	crónica: 0	Acelerada: 1	Blástica: 2
Categorías	bajan: 0	intermedio bajo: 1	intermedio alto: 2
	alto: 3		
Situación actual	vivo: 0	desaparecido: 1	muerto: 2
Tratamiento	ninguno: 1	Busulfan: 2	Interferon: 4
	Monoquimio: 5	Poliquimio: 6	Trasplante: 7
	Metotrexate-Tioguanina: 8	Hydrea+ Ara-C: 9	
Procedencia	Urbana: 1	Rural: 2	
Respuesta al tratamiento	Estable: 1	Progresa: 2	

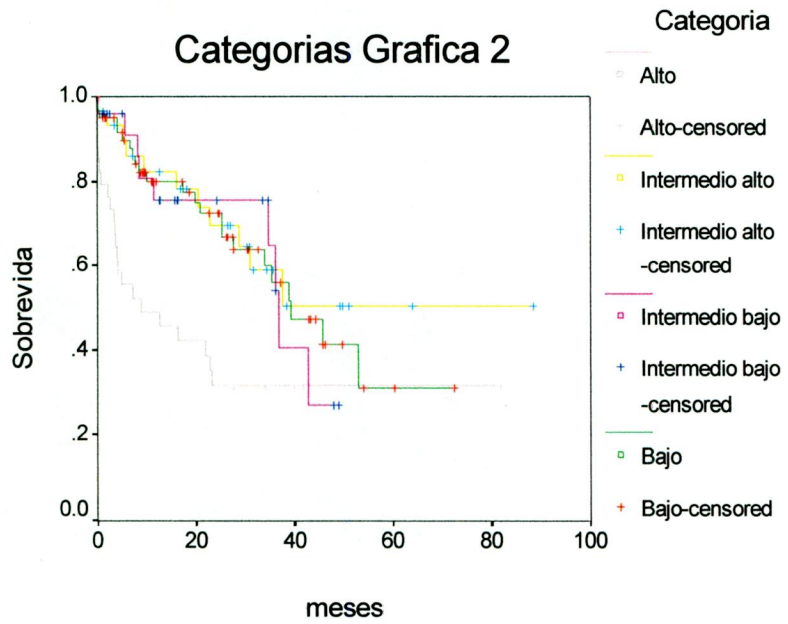
SOBREVIDA GLOBAL

Grafica 1



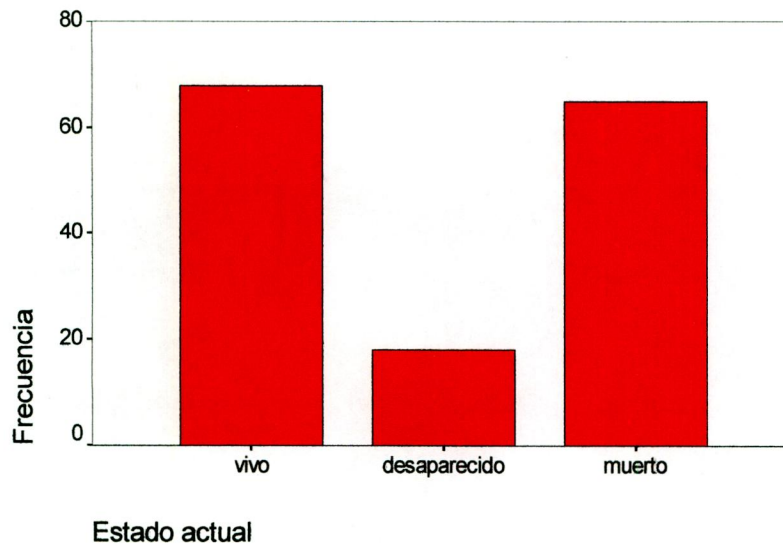
Sobrevida global Kaplan Meier

Categorias Grafica 2



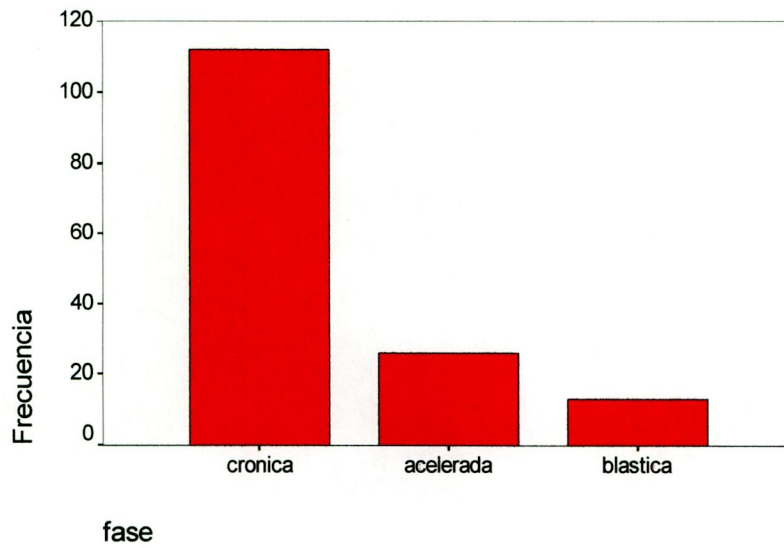
ESTADO ACTUAL DE LA COHORTE

GRAFICA 3



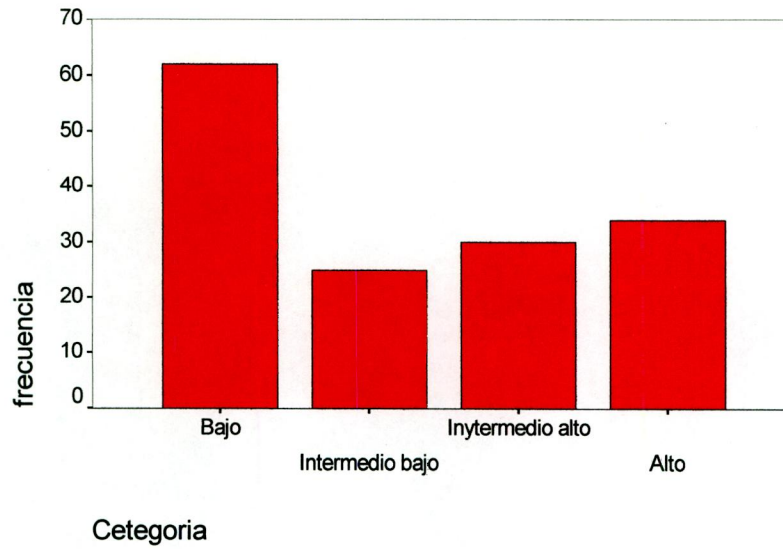
FASE DE LA ENFERMEDAD

Grafica 4



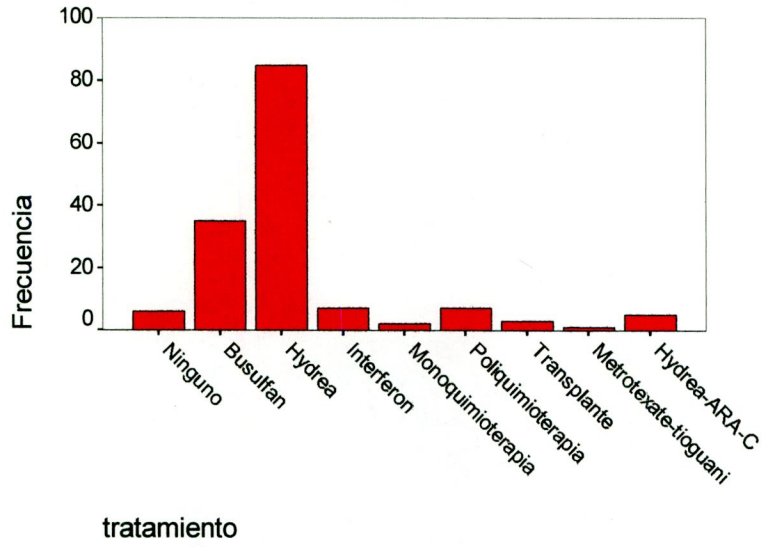
DISTRIBUCION POR CATEGORIAS DE RIESG

Grafica 5



DISTRIBUCION POR TRATAMIENTO

Grafica 6



Instituto Nacional de Cancerología



INC002726