Treball de Recerca

La leucèmia; tractaments convencionals o innovadors

Evolució de la supervivència de la LLA infantil a Espanya.

Marie Curie

Dirigit per .....

2n de Batxillerat A

12 de desembre 2017

AGRAÏMENTS

En primer lloc vull donar els màxims agraïments a la meva família i els meus amics pel suport rebut durant el treball i escoltar-me en moments d'estancament. Agrair-li a la meva tutora del Treball de Recerca, per ajudar- i per guiar-me per fer aquest treball del qual em sento tant orgullosa.

Dedico tot el meu treball al Dr. Pablo Velasco del Vall d'Hebron i el Dr. Manel Joan del Clínic per destinar part del seu temps en ajudar-me en l'elaboració d'aquest treball i per proporcionar-me la informació necessària

També, m'agradaria reconèixer tot l'esforç que fan els metges, infermers i auxiliars en els hospitals per curar als malalts i dóna'ls-hi una altra oportunitat en aquesta valuosa vida.

Gràcies.

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ

- Justificació del treball

- Objectius

- Presentació de les hipòtesis

- Metodologia

1. PART TEÒRICA 1

1.1 El sistema circulatori 1

1.2 La leucèmia 3

1.2.1 La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) 4

1.2.1.1 Cromosoma Filadèlfia (Ph+) 5

1.3 Els mètode de tractament de la LLA 7

1.3.1 Antics tractaments 7

1.3.1.1 Quimioteràpia (QT) 7

1.3.1.1.1 Història 7

1.3.1.1.2 Com funciona 8

1.3.1.1.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament 9

1.3.1.1.4 Maneres d'administració de la quimioteràpia 9

1.3.1.1.5 Tipus de medicaments quimioterapèutics 10

1.3.1.2 Radioteràpia (RT) 12

1.3.1.2.1 Història 12

1.3.1.2.2 Com funciona 13

1.3.1.2.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament 14

1.3.1.2.4 Maneres d'administració 14

1.3.1.2.5 Tipus de radioteràpia 15

1.3.1.3 Transplantament de medul·la òssia (TMO) 15

1.3.1.3.1 Història 16

1.3.1.3.2 Com funciona 16

1.3.3.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament 17

1.3.1.3.4 Maneres d'administració 18

1.3.1.3.5 Tipus de transplantaments 18

1.3.2 Noves teràpies 22
1.3.2.1 Teràpia dirigida (TD)..... 22
1.3.2.1.1 Història..... 22
1.3.2.1.2 Com funciona..... 22
1.3.2.1.3 Factors que influeixen en el tractament 23
1.3.2.1.4 Maneres d'administració..... 23
1.3.2.1.5 Tipus de teràpies dirgides 23
1.3.2.2 Immunoteràpia (IMT)..... 25
1.3.2.2.1 Història..... 25
1.3.2.2.2 Com funciona..... 25
1.3.2.2.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament..... 26
1.3.2.2.4 Maneres d'administració..... 26
1.3.2.2.5 Tipus d'immunoteràpies 26
1.3.3 Taula dels efectes secundaris de cada tractament 29
1.4 Com afecten els factors externs als mèdics a la curació d'un pacient infantil?.... 31
2. PART PRÀCTICA 32
2.1 Hipòtesis: 32
2.2 Resultats:..... 33
2.2.1 Estudi de la supervivència de la leucèmia infantil 33
2.2.2 Resultats d l'enquesta 42
2.3 Discussió:..... 47
CONCLUSIONS
ANNEXOS
- Annex 1: Entrevista Pacient - 1
- Annex 2: Entrevista Pacient - 2
- Annex 3: Entrevista Especialista - 1
- Annex 4: Entrevista especialista – 2
- Annex 5: Santiago Mercadal
- Annex 6: Model de l'enquesta
GLOSSARI14
BIBLIOGRAFIA

Índex Imatges

Imatge 1: Esquema de la diferenciació de les diferents cèl·lules sanguínies 2

Imatge 2: Representació de la translocació recíproca que provoca Ph+. 6

Imatge 3: Esquema de les fases de l'administració de la quimioteràpia 9

Imatge 4: Mecanisme d'acció dels agents alquilants 10

Imatge 5: Esquema dels mecanisme d'acció dels diferents tipus de quimioteràpia..... 11

Imatge 6: Mecanisme d'acció cel·lular de la radioteràpia..... 15

Imatge 7: Mecanisme d'acció cel·lular de l'inhibidor de senyals que s'utilitza pel gen BCR-ABL (Ph+) 24

Imatge 8: Representació del mecanisme d'acció del tractament de transferència adoptiva o CAR-T. 28

Índex Taules

Taula 1: Maneres administració de la quimioteràpia.....9

Taula 2: Efectes secundaris de cada tractament. 30

Taula 3: Nº Càncers i nº leucèmies 1980-2016 33

Taula 4: Percentatges dels tipus de leucèmies incidents a Espanya entre 2000 i 2009.. 35

Taula 5: Nº diagnosticats de leucèmia i la seva supervivència en 5 anys (1980-2010) . 36

Taula 6: Nº de diagnosticats de LLA i la seva supervivència en 5 anys(1980 – 2010).. 38

Taula 7: Percentatges de supervivents de 1980 fins 2010 de LLA a Espanya 40

Índex Gràfics

Gràfic 1: Corresponent a la taula 2. 34

Gràfic 2: Corresponent a la taula 3. 35

Gràfic 3: Corresponent a la taula 4. 37

Gràfic 4: Corresponent a la taula 5. 39

Gràfic 5: Recta de regressió de la LLA a Espanya entre 1980 i 2010. Corresponent a la taula 6. 41

Gràfic 6: Sexe de l'enquestat 42

Gràfic 7: Relació de l'enquestat amb la leucèmia 42

Gràfic 8: Anys del pacient en el moment del diagnòstic. 43

Gràfic 9: Realització de transplantament de medul·la al pacient. 43

Gràfic 10: Tractaments aplicats als pacients 43

Gràfic 11: Factor extern més important votat. 44

Gràfic 12: Tipus de transplantament realitzat al pacient 44

Gràfic 13: 2n factor extern important 44

Gràfic 14: 3r factor extern important. 45

Gràfic 15: 4t factor extern important. 45

Gràfic 16: Últim factor extern important. 45

Gràfic 17: Principals grups de suport més votats. 46

Gràfic 18: Informació aportada pels enquestats 46

INTRODUCCIÓ

Justificació del treball

Tots els éssers humans patim alguna malaltia al llarg de la nostra vida, sigui un constipat, la varicel·la o un tumor. Això provoca que la ciència avanci diàriament per evitar que la gent pateixi i acabi morint per diferents patologies. Desgraciadament, encara queden molts casos de persones que es moren perquè no hi ha tractaments per l'afecció que pateixen o, simplement, no està prou avançat perquè no s'investiguen el suficient.

Actualment, la segona causa de mort en tot el món és el càncer. Cada any es diagnostiquen 14 milions de nous casos, un 48% a Àsia, 24,4% a Europa, un 20,5% a Amèrica, un 6% a Àfrica i 1,1% a Oceania. L'any 2015, aquesta patologia va matar 8,8 milions de persones arreu del món. A Espanya es van diagnosticar 247.821 càncers i 6.518 d'aquests eren leucèmies, això vol dir que aquesta última tenia una incidència de 8,3 cada 100.000 habitants. Van morir 3.753 pacients per leucèmia, a més, és el càncer infantil que té més incidència en la població.

He escollit aquest tema perquè fa set anys vaig patir una leucèmia limfoblàstica aguda de precursors B amb infiltració en el sistema nerviós central i cromosoma de Filadèlfia positiu. Aquesta varietat és molt poc comuna en la població infantil i té un índex de supervivència molt baix. Vaig estar ingressada 6 mesos com un pacient de risc elevat i els metges van predir que em quedaven pocs mesos de vida, exactament, van dir que tenia un 5% de probabilitats de sobreviure. Vaig patir diverses complicacions durant l'ingrés però mai vaig perdre l'esperança de guanyar a la malaltia. En aquell moment havien, al Vall d'Hebron hi havia hagut 3 casos com el meu, i tots havien mort. Finalment, em van realitzar un trasplantament de medul·la òssia d'un desconegut americà.*(Tot el llenguatge mèdic està explicat durant el treball)*

Com que tenia deu anys i no sabia què era realment el càncer ni la leucèmia, i tampoc vaig saber mai perquè em van administrar tants medicaments, m'agradaria utilitzar el Treball de Recerca per conèixer i entendre que vaig tenir i quines tècniques em van aplicar per superar aquesta malaltia.

Objectius

L'objectiu principal del treball és conèixer els diferents tipus de leucèmies i els tractaments que s'utilitzen per a la leucèmia limfoblàstica aguda infantil a Espanya. Paral·lelament, estudiar si existeixen factors externs als mèdics que ajuden en la curació d'un pacient infantil.

La part pràctica del treball es basarà a comparar la incidència i la supervivència de la leucèmia a Espanya entre 1980 i 2016.

Per últim m'agradaria conèixer el procés que es duu a terme a l'hora de fer un trasplantament de medul·la òssia.

Presentació de les hipòtesis

- "L'evolució dels tractaments de la leucèmia i, per tant, els de la leucèmia limfoblàstica aguda infantil han incrementat significativament la taxa de supervivència infantil"

- "El tractament de la leucèmia amb cèl·lules mare podria ser el futur per curar les leucèmies"

- "Existeixen factors externs als mèdics que ajuden en la curació del pacient infantil"

Metodologia

Per aconseguir els objectius plantejats i validar o refusar les hipòtesis es seguirà una pauta de treball.

Per començar, la primera hipòtesi que assegura l'increment significatiu de la taxa de supervivència s'hauria d'obtenir el núm. de càncers i de leucèmies infantils d'un lloc determinat durant diferents anys per situar-nos. A partir d'aquesta informació observaríem si el nombre de càncers i leucèmies ha augmentat durant els anys i si la relació càncer-leucèmia ha disminuït o ha augmentat.

Consegüentment, analitzarem el percentatge d'incidència de la leucèmia limfoblàstica aguda respecte als altres tipus de leucèmies en el mateix lloc durant diferents anys i comprovar si es manté perquè les dades trobades a internet no són coherents.

Finalment, s'estudiarà la supervivència de la leucèmia i de la LLA infantil després de 5 anys del diagnòstic en el mateix lloc durant diferents anys. Amb aquestes dades es podrà comparar el pas del temps amb l'evolució dels tractaments i de la supervivència de la malaltia donant una resposta a la hipòtesi.

D'altra banda, la segona hipòtesi que suposa el transplantament de medul·la com un tractament segur en el futur de la leucèmia, s'haurà d'afirmar o refusar mitjançant l'ús d'uns paràmetres no quantificables.

En primer lloc, s'ha de fer una recerca bibliogràfica de com es duia a terme i els efectes secundaris que provocava al pacient fa uns anys. Després, s'ha d'observar com ha canviat actualment.

En últim lloc, s'haurà de preguntar als especialistes la projecció de futur del transplantament de medul·la i de la resta dels tractaments.

Per acabar, la tercera hipòtesi que certifica l'existència de factors externs als mèdics ajuden en la curació del pacient infantil, s'haurà de valorar mitjançant paràmetres quantificables i no quantificables.

Començarem amb la recerca d'algun estudi, si no es troba, es farà una recerca bibliogràfica d'opinions de diferents experts en el tema.

Ens cenyirem a preguntar als entrevistats, tant als metges especialistes en la malaltia i els pacients. A més, afegiríem els resultats d'una enquesta realitzada a persones que han estat

relacionats amb la malaltia, ja sigui per ser professor d'un infant malalt o per ser la seva mare.

1. PART TEÒRICA

1.1 El sistema circulatori

Els éssers vius estem formats per cèl·lules, quan s'ajunten amb grups d'estructura i funcions similars formen teixits. Un òrgan està format per diversos teixits ben definits que contribueixen a fer una mateixa funció. Un aparell està constituït per un conjunt d'estructures que ocupen una posició ben delimitada anatòmicament i estan destinades a fer una mateixa funció (ex. aparell digestiu). Un sistema és el conjunt d'estructures constituïdes per un sol tipus de teixits i distribuïdes per tot l'organisme (ex. sistema nerviós).

L'aparell circulatori és un sistema de transport que té com a funció distribuir la sang a tots els òrgans i teixits del cos. Està format per les artèries, les venes, els capil·lars i l'òrgan més complex, el cor.

La sang és definida pel Diccionari de l'Institut d'Estudis Catalans com *"el líquid que forma part del medi intern del cos, constituït pel plasma i pels elements cel·lulars, com ara eritròcits, leucòcits i plaquetes"*.

Per tant, la sang és un fluid que constituït per plasma i cèl·lules té la funció de transportar oxigen, nutrients i substàncies de rebuig per tot el cos. Les cèl·lules que el conformen són diverses i cada una té la seva funció:

- **Els glòbuls blancs o leucòcits: s**ón la defensa del cos contra les infeccions i les substàncies estranyes que hi puguin entrar. Per a defensar el cos adequadament, és necessari que existeixi una quantitat suficient de glòbuls blancs capaços de donar una resposta adequada, arribar al lloc on se'ls necessita i, després, destruir i digerir els microorganismes o les substàncies perjudicials.
  Podem classificar els glòbuls blancs en:

  - Granulòcits, per la presència de grànuls al citoplasma
    - Neutròfils: Tenen un nucli i principalment lluiten contra els bacteris. També poden fer fagocitosi.

- Basòfils: Els seus enzims no permeten fer coàguls de sang.
- Eosinòfils: Tenen un nucli i principalment lluiten contra les al·lèrgies.

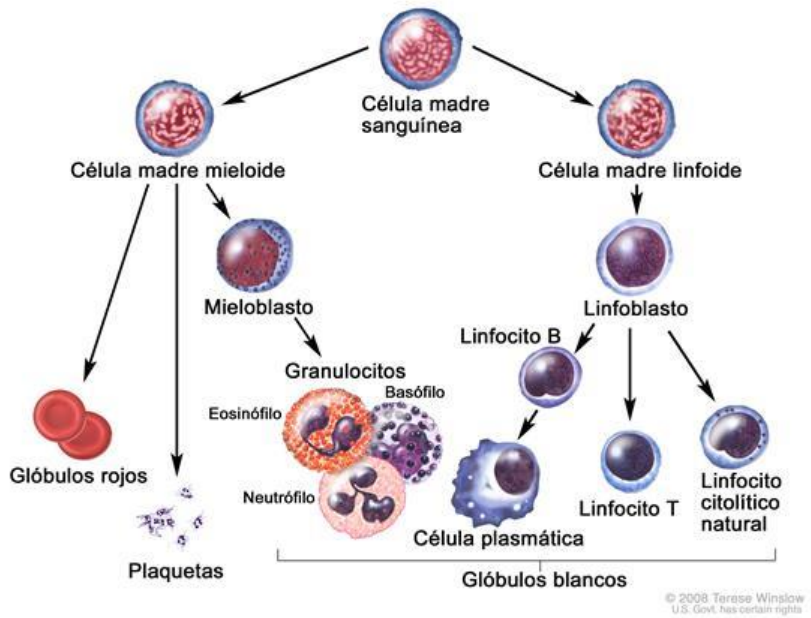
➢ Agranulòcits, per l'absència de grànuls al citoplasma

- Limfòcit: Sintetitzen anticossos específics per a cada patogen.
- Monòcit: Són el leucòcits més gran i fan la fagocitosi.

- **Els glòbuls vermells:** Tenen la funció de transportar l'oxigen dels pulmons als teixits, i de retornar el diòxid de carboni als pulmons per la seva expulsió. També són anomenats hematies o eritròcits. Són de color vermell.

- **Les plaquetes o trombòcits:** col·laboren en la coagulació de la sang quan es produeix la ruptura d'un vas sanguini.

Totes les cèl·lules de la sang són el resultat de la diferenciació i maduració de les cèl·lules mare. Aquestes es localitzen a la medul·la òssia que és una substància tova i esponjosa que es troba en l'interior dels ossos**.**



Imatge 1: Esquema de la diferenciació de les diferents cèl·lules sanguínies a partir d'una cèl·lula. ***Font:*** *https://siteman.wustl.edu*

1.2 La leucèmia

Ara que ja coneixem el sistema circulatori i les seves cèl·lules podrem entendre més fàcilment què és una leucèmia.

Per saber realment que és, comparem diferents definicions de llocs diferents especialitzats en el tema.

- Segons la Fundació Carreres, consisteix en la proliferació incontrolada d'una població anòmala de cèl·lules de la sang. Aquestes cèl·lules anòmales infiltren la medul·la òssia, impedint la producció de les cèl·lules normals restants i envaint la sang i altres òrgans.
- El "National Cancer Institute" afirma que *"Leukemia is cancer of the blood cells. Most blood cells form in the bone marrow. In leukemia, immature blood cells become cancer. These cells do not work the way they should and they crowd out the healthy blood cells in the bone marrow."* (La leucèmia es un càncer de les cèl·lules de la sang. La majoria de les cèl·lules sanguínies es formen a la medul·la òssia. En la leucèmia, les cèl·lules immadures es converteixen en càncer, aquestes no fan la funció que haurien de fer i en la medul·la òssia, elles ataquen a les cèl·lules bones.)
- El diccionari mèdic il·lustrat de Melloni ho defineix com "*Malaltia caracteritzada per l'aparició d'un gran nombre de leucòcits anormals i immadurs en la medul·la òssia i, a vegades a la melsa i el fetge; normalment aquestes cèl·lules apareixen en la sang perifèrica i poden envair altres teixits. Es classifica en aguda o crònica i també segons el tipus de dominant de la cèl·lula afectada (granulocítica, limfocítica i monolítica).*"

Per tant, podríem definir la leucèmia com un càncer que afecta les cèl·lules sanguínies que, normalment s'origina a la medul·la òssia. Aquestes cèl·lules deixen de fer la seva funció i ataquen les cèl·lules normals restants, i a poc a poc van envaint els diferents òrgans i teixits. Hi ha diversos tipus de leucèmia i les podem classificar segons el tipus de cèl·lules que afecten i segons la rapidesa de la seva evolució.

Segons la rapidesa de l'evolució diem que són agudes o cròniques:

- **Aguda:** Significa que aquesta leucèmia progressa ràpidament i, que si no es tracta en pocs mesos, el pacient mor. Avança ràpidament perquè afecta cèl·lules immadures, és a dir, a cèl·lules mare.
- **Crònica:** Significa que aquesta leucèmia afecta a cèl·lules que ja han madurat i poden duu a terme, parcialment, la seva funció. Sembla que siguin cèl·lules normals però, realment, són cèl·lules canceroses. Pot passar molt de temps fins que apareguin els primers símptomes.

Segons les cèl·lules afectades són:

- **Limfoide o Limfoblàstica:** Les cèl·lules anormals són els limfòcits immadurs, és a dir, als limfoblasts.
- **Mieloide o granulocítica:** Quan les cèl·lules afectades són les cèl·lules mare mieloides que més tard, es transformen en un tipus de glòbuls blancs anormals anomenats mieloblasts que proliferen de manera, també anormal.

Per tant, els tipus de leucèmia més comuns són:

- **Leucèmia Mieloide Aguda (LMA)** → afecta en els mieloblasts.
- **Leucèmia Mieloide Crònica (LMC)**→ afecta en els granulòcits.
- **Leucèmia Limfoblàstica Aguda (LLA)** → afecta els limfoblasts.
- **Leucèmia Limfoblàstica Crònica (LLC)** → afecta els limfòcits B

1.2.1 La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA)

Com ja s'ha dit anteriorment, la leucèmia limfoide aguda (*acute lymphocytic leukaemia*), és un càncer que s'inicia en els precursors dels leucòcits immadurs, és a dir, els limfoblasts. Qualsevol cèl·lula mare de la medul·la òssia pot convertir-se en una cèl·lula leucèmica. Un cop que passa aquest canvi, les cèl·lules leucèmiques no maduraran de manera normal i aquestes es podran reproduir ràpidament, i no moriran quan ho haurien de fer, sinó que sobreviuran i s'acumularan en la medul·la òssia. Amb el pas del temps, aquestes cèl·lules entraran en el torrent sanguini i es propagaran a altres òrgans interrompent el seu funcionalment normal.

Depenent dels limfòcits en què el càncer sorgeixi, serà d'un tipus o d'un altre.

- **Leucèmia limfoblàstica aguda de precursors B:** Els limfòcits B produeixen anticossos per ajudar a combatre les infeccions.

- **Leucèmia limfoblàstica aguda de precursors T:** Els limfòcits T són els responsables de coordinar la resposta immune intervinguda per cèl·lules. Quan la leucèmia està en aquests limfòcits acostuma a ser més difícil la seva curació.

- **Leucèmia limfoblàstica de precursors B madurs** (també denominada LLA Burkitt-like). Afecta els limfòcits B i pot començar en els ganglis limfàtics i desplaçar-se per la sang fins a la medul·la òssia o pot generar-se en aquestes dos últimes sense arribar mai als ganglis limfàtics. La seva aparició s'ha relacionat amb la infecció del virus Epstein-Barr (provoca principalment la mononucleosi aguda infecciosa)

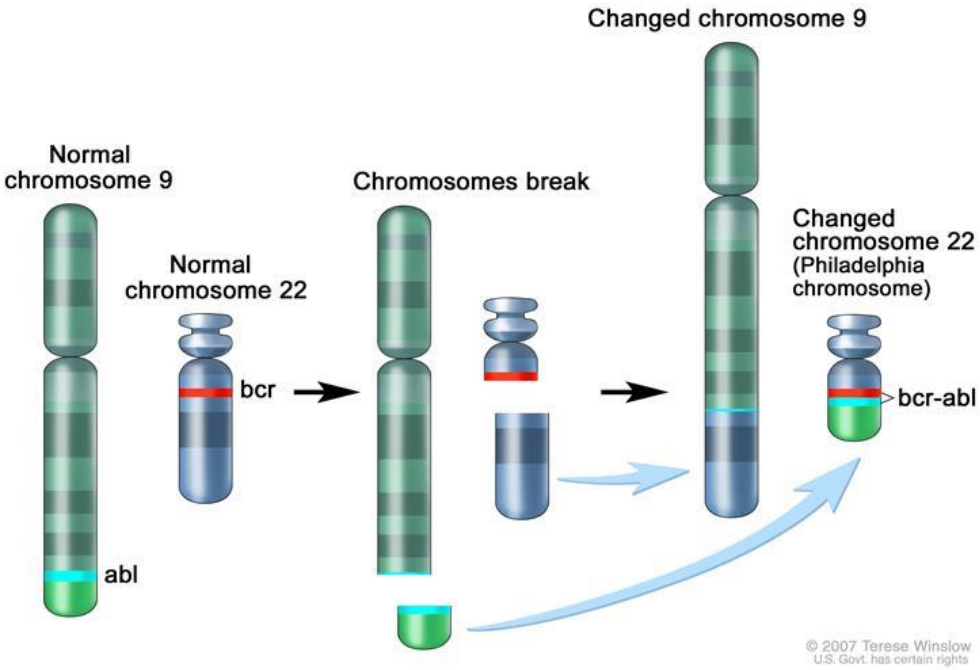
1.2.1.1 Cromosoma Filadèlfia (Ph+)

Les cèl·lules humanes creixen i funcionen segons la informació genètica que contenen els cromosomes. Aquests són el DNA que està condensat per facilitar la divisió cel·lular. Cada cop que s'ha de dividir la cèl·lula, el DNA ha de fer aquest procés i, a vegades, pot comportar modificacions que causaran alguna mutació genètica.

Casualment, el 90% dels pacients que pateixen Leucèmia Mieloide Crònica (LMC), tenen una mutació genètica anomenada "*Cromosoma de Filadèlfia, (Ph+)*" . Aquesta és la translocació recíproca del cromosoma 9 i 22, és a dir, l'intercanvi d'un fragment d'una determinada mida entre dos cromosomes no homòlegs[1]. Aquest canvi provoca la formació de dos nous gens; el BCR-ABL en el cromosoma 22' o cromosoma Filadèlfia i el gen ABL-BCR en el cromosoma 9' que de moment no s'ha demostrat que tingui alguna activitat funcional en la malaltia. El primer gen produeix la proteïna BCR-ABL, un tipus de proteïna anomenada Tirosina cinasa que causa que les cèl·lules de la LMC creixin i es reprodueixin descontroladament. En una petita part dels pacients amb LMC es pot veure que contenen aquest gen però no el Ph+, per tant, aconsegueixen aquest de manera diferent. La resta de pacients no contenen ni el Ph+ ni l'oncogen[2] BCR-ABL, això vol dir

que aquests casos la LMC és causada per oncògens desconeguts i es considera que no tenen leucèmia.

La translocació més comuna de la Leucèmia Limfoblàstica Aguda és també el Cromosoma de Filadèlfia. Altres translocacions menys comunes que provoquen LLA són entre els cromosomes 4 i 11 o entre els cromosomes 8 i 14. Aquesta anomalia genètica afecta al 25-30% en els adults i entre un 2-5% en els infants.



Imatge 2: Representació de la translocació recíproca que provoca Ph+. ***Font:*** *https://www.cancer.gov/*

1.3 Els mètode de tractament de la LLA

Per tractar la leucèmia limfoblàstica aguda hi ha diversos mètodes, encara que el més conegut és la quimioteràpia. Altres poden ser la teràpia dirigida o la immunoteràpia. Els metges decidiran quin és el millor tractament a seguir per poder erradicar-la del cos del pacient. Aquests són:

- Quimioteràpia
- Radioteràpia
- Trasplantament de medul·la
- Teràpia Dirigida
- Immunoteràpia

1.3.1 Antics tractaments

1.3.1.1 Quimioteràpia (QT)

La quimioteràpia (QT) és la teràpia basada en substàncies químiques per tractar certes malalties, encara que actualment es coneix com el tractament del càncer.

1.3.1.1.1 Història

L'antecedent de la QT és el gas mostassa que els alemanys utilitzaven durant la Primera Guerra Mundial. El contacte amb aquest produïa unes butllofes i ferides a la pell i produïa en el sistema respiratori grans afeccions que acabava amb la mort de l'individu. La resta de països van començar a investigar com trobar la cura i els investigadors Louis Goodman i Alfred Gilman de la Universitat Yale van descobrir una varietat del gas mostassa, el NH2 que matava els glòbuls blancs. Això els va ajudar a relacionar-ho amb les cèl·lules canceroses de la leucèmia i van comprovar que interferia en el creixement de cèl·lules tumorals. A mesura que la ciència ha avançat, s'han descobert altres fàrmacs més eficaços

1.3.1.1.2 Com funciona

Hi ha diferents tipus de quimioteràpia com les que fan malbé el material genètic que contenen les cèl·lules o les que inhibeixen certs químics que necessiten per la divisió. L'inconvenient és que també surten mal parades cèl·lules sanes del nostre cos.

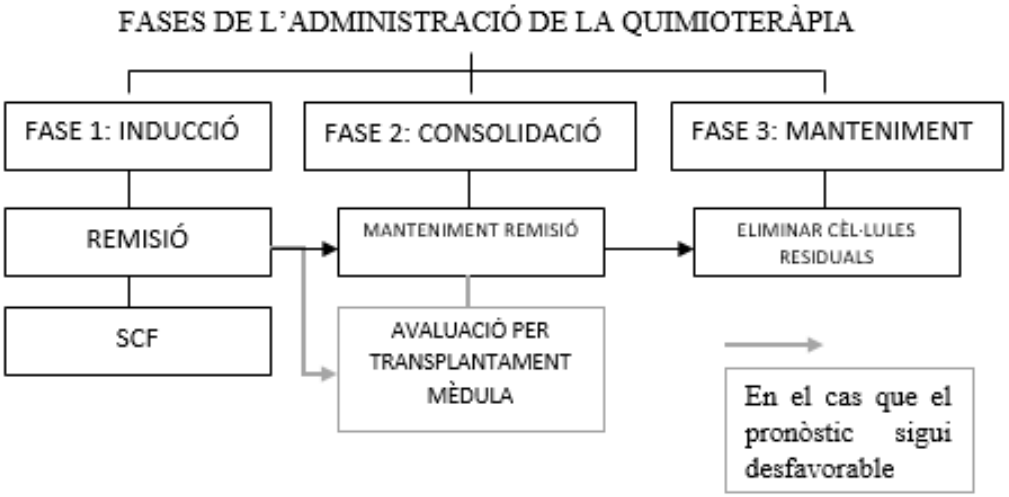
La quimioteràpia té dues finalitats, es pot utilitzar com a curativa, és a dir, intentar curar el càncer. O com a pal·liativa, és a dir, alleugerir els símptomes del càncer i millorar la qualitat de vida del malalt.

En infants, normalment, s'utilitza la quimioteràpia a llarg termini de fins a dos anys que és dividit en 3 fase:

- **Inducció o inducció a la remissió (IR):**
  L'objectiu és aconseguir la remissió[4] inicial completa de la malaltia i dura 1 mes, aproximadament. No necessàriament vol dir que el pacient s'ha curat perquè poden seguir havent-hi cèl·lules leucèmiques en alguna altra part del cos.
  A més, en aquesta fase s'administra quimioteràpia a la medul·la espinal per evitar que les cèl·lules leucèmiques es propaguin al cervell o, si ja s'han desplaçat, eliminar-les. Aquesta es coneix com quimioteràpia intratecal (CSF)

- **Consolidació o intensificació:**
  Consisteix en administrar durant un o dos mesos, part dels fàrmacs utilitzats en la fase d'inducció en dosis més altes. L'objectiu d'aquesta fase és mantenir la remissió i es segueix fent el tractament amb CSF.
  Aquells pacients que pateixin un subtipus de LLA concret o que tinguin pronòstics desfavorables o tinguin un alt risc de recurrència (recaiguda de la leucèmia) se'ls avalua per fer un trasplantament de medul·la.

- **Manteniment:**
  Dura aproximadament dos anys i consisteix en eliminar les cèl·lules leucèmiques residuals.



Imatge 3: Esquema de les fases de l'administració de la quimioteràpia. ***Font****: pròpia.*

1.3.1.1.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament

Cada pacient és un món perquè cada un té un historial diferent i, per tant, rebran diferents dosis i tipus de quimioteràpia segons aquests factors mèdics:

- Tipus de càncer
- Lloc d'origen
- Com són les cèl·lules canceroses
- Edat i salut general

1.3.1.1.4 Maneres d'administració de la quimioteràpia

La quimioteràpia es pot administrar de moltes maneres diferents:

Maneres d'administració:	**Descripció:**
Oral	Mitjançant pastilles o líquids.
Intravenós	A partir d'una vena.
Injecció	En un múscul o sota la pell grassa del cos.
Intratecal	Entre l'espai de les capes que cobreixen el cervell i la medul·la espinal.
Intraperitoneal	Directament a la cavitat peritoneal (àrea òrgans abdominals)
Intraarterial	Artèria que va directament on es troba el càncer.
Tòpica	Crema que s'aplica sobre la pell

Taula 1: Maneres administració de la quimioteràpia ***Font:*** *pròpia*

1.3.1.1.5 Tipus de medicaments quimioterapèutics

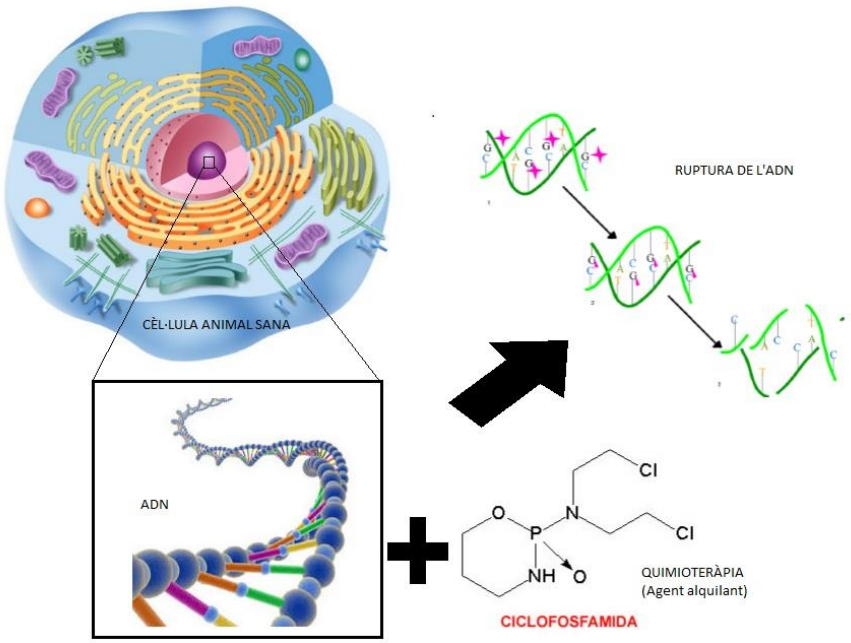
Hi ha més de 100 medicaments quimio-terapèutics que es classifiquen en diferents grups segons com funcionen, l'estructura química i la interacció que tenen amb altres medicaments.

- **Agents alquilants**

Són derivats del gas mostassa i el grup més antic de quimioteràpics en ús, actualment.

Actuen fent malbé el material genètic de les cèl·lules i impedeix la seva reproducció, per tant, poden actuar en qualsevol moment del cicle cel·lular.

S'utilitzen en les leucèmies, limfomes, malaltia de Hodgkin, mieloma múltiple, sarcomes i càncers de pulmons, mama i ovaris.



Imatge 4: Mecanisme d'acció dels agents alquilants. ***Font:*** *pròpia*

- **Antimetabòlits**

Substitueixen els elements fonamentals de l'ADN i de l'ARN interferint en el seu creixement. Les cèl·lules queden afectades durant la fase S de la interfase. S'usen per tractar leucèmies, càncer de mama, d'ovari i de tracte intestinal.

- **Antibiòtics citotòxics o anti-tumorals**

Impedeixen que les cèl·lules creixin i es multipliquin canviant l'ADN de les cèl·lules canceroses. S'han de vigilar molt les dosis perquè poden afectar el cor. S'utilitza en molts tipus de càncer incloent la leucèmia.

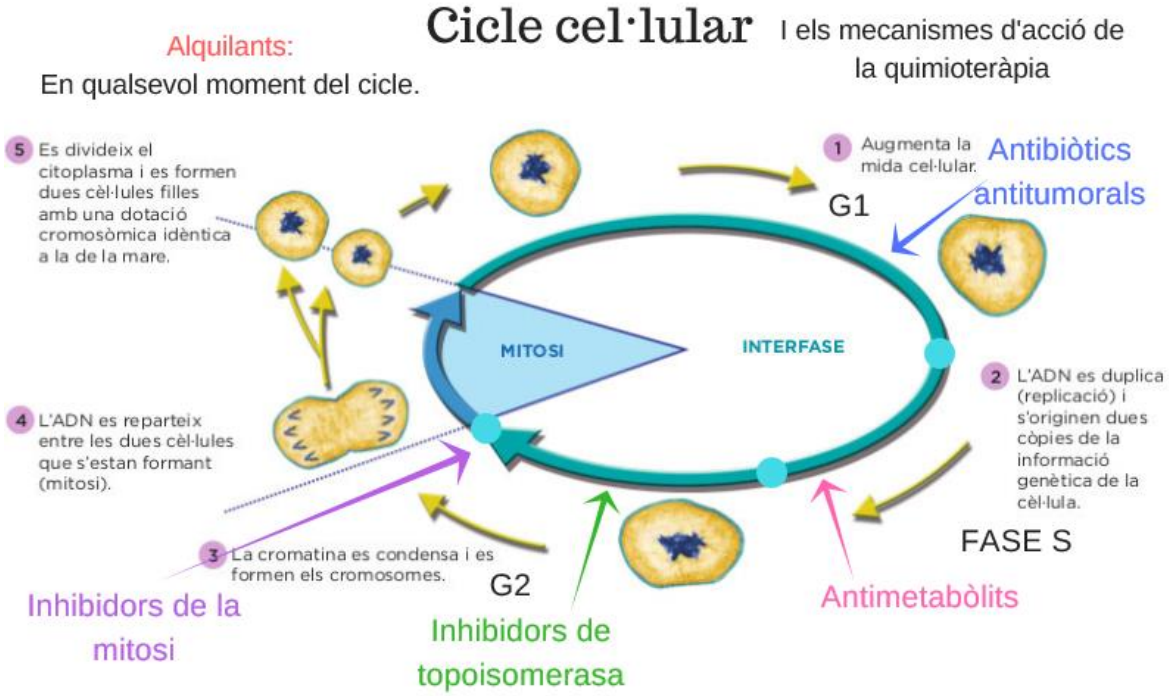
- **Inhibidors de topoisomerasa**

Inhibeixen la topoisomerasa i topoisomerasa II que són aquells enzims que ajuden a separar les dues cadenes de l'ADN per poder dur a terme la replicació.

Tracten leucèmies i càncers de pulmó, d'ovari i gastrointestinal. Els fàrmacs que s'utilitzen són:

- **Agents anti-microtúbul o inhibidors de la mitosi**

Els inhibidors de la mitosi són derivats de productes naturals com les plantes. La seva funció és detenir la divisió cel·lular mitjançant el bloqueig dels microtúbuls durant la mitosi. Aquests fàrmacs són més propensos a provocar lesions nervioses doloroses. Normalment s'usen per combatre leucèmies, limfomes, mielomes, càncer de mama i pulmó.



Imatge 5: Esquema dels mecanisme d'acció dels diferents tipus de quimioteràpia. Font: blinklearning.com modificada amb Canva.

1.3.1.2 Radioteràpia (RT)

La radiació és l'emissió d'energia a l'espai en forma d'ones o bé en forma de partícules altament energètiques.

Parlem de radioteràpia o teràpia de radiació quan s'utilitza altes dosis de radiació ionitzant per destruir cèl·lules canceroses o per disminuir la mida d'un tumor.

En dosis baixes, la radiació s'utilitza per fer radiografies del nostre cos.

1.3.1.2.1 Història

Per determinar la història de la radioteràpia, hem de destacar quatre grans fets que van culminar l'aparició d'aquesta.

- El desembre de 1895, el físic alemany Wilhelm Konrad von Roentgen va descobrir les radiacions ionitzants que els va anomenar rajos X, és a dir, rajos incògnita. Va provar amb el braç de la seva dona i va realitzar la primera observació dels ossos del braç radiogràficament.
- El físic Antoine-Henri Becquerel va pensar que podia haver la possibilitat que algunes substàncies fluorescents podien emetre rajos X i va observar que eren actius sense ser exposats a una font energètica. Això ho va anomenar radioactivitat.
- El juliol de 1898 neix la paraula radioactiu perquè Pierre i Marie Curie van demostrar que el poloni, el radi i el tori tenien un comportament igual a l'urani.
- Emil Grubbe, un americà, que investigava com aplicar els raigs X a la medicina i fent experiments es va cremar la pell. Això li va donar la idea que "un agent físic que feia tant dany a les cèl·lules i teixits sans podia utilitzar-se com agent terapèutic contra allò que es pot eliminar". El 28 de gener a les 10 del matí es va realitzar el primer tractament de radioteràpia contra el càncer de mama que patia la Rose Lee. Es va repetir el procediment durant 17 dies seguits.

Avui dia, els tractaments de la radioteràpia han evolucionat, tant en la tecnologia com en la manera d'administrar, la precisió i les tècniques que s'ha d'utilitzar en cada pacient.

Per exemple, fins abans del 1980 s'utilitzaven les estructures òssies per delimitar els camps del tractament.

Gràcies a aquests avenços, hem passat d'administrar tractaments en els quals era complicat mesurar la potència de la radiació i en els quals hi havien greus danys en teixits sans que envoltaven el tumor, a tractaments amb els més moderns equips, en els quals preservem els teixits sans perquè els marges de seguretat són inferiors a la desena d'un mil·límetre.

1.3.1.2.2 Com funciona

La radioteràpia en dosis altes elimina les cèl·lules canceroses o fa lent el seu creixement quan fa malbé el seu DNA. Si una cèl·lula té el DNA danyat, deixarà de dividir-se i es morirà, per tant, l'organisme l'eliminarà.

Aquest tractament no és immediat, sinó que pot trigar dies, inclús mesos perquè les cèl·lules canceroses es morin.

Les etapes del tractament són:

1) Planificació del tractament mitjançant una simulació virtual.
2) Dosimetria física
3) Verificació del tractament
4) Tractament
5) Seguiment durant el tractament
6) Seguiment una vegada el tractament ha finalitzat

Depenent del càncer que el pacient tingui es podrà utilitzar aquest mètode com a tractament principal o, pot ser, que s'utilitzi combinant-lo amb cirurgia o quimioteràpia.

Generalment, els pacients que tenen Leucèmia Limfoblàstica Aguda no s'utilitza, només en x casos.

1.3.1.2.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament

Només es tracta amb radioteràpia un pacient amb LLA quan:

- A vegades quan la leucèmia s'ha propagat fins al cervell i al líquid cefaloraquidi o als testicles.
- Quan s'ha de fer un trasplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mare de sang perifèrica.
- Rarament per reduir un tumor si està pressionant la tràquea i causant problemes al respirar.
- Per reduir el dolor en una àrea afectada per la leucèmia quan la quimioteràpia no ha ajudat.

1.3.1.2.4 Maneres d'administració

Hi ha dos maneres d'administrar radioteràpia:

- **Radioteràpia externa:**

És la més comuna. Utilitza una màquina externa al cos anomenada accelerador lineal que crea un feix de radiació mitjançant rajos X o fotons. Es controla a través d'un programa informàtic i s'ajusta la mida i la forma del feix, així no es danya teixit sa.

S'administra cada dia de la setmana durant diverses setmanes i, en el cas d'infants molt petits, se'ls adorm.

Aquesta és la utilitzada en els casos de leucèmia anomenats anteriorment. Abans de començar el tractament, l'equip de radiació prendrà les mesures necessàries per determinar els angles i la dosis correcta per emetre la radiació.

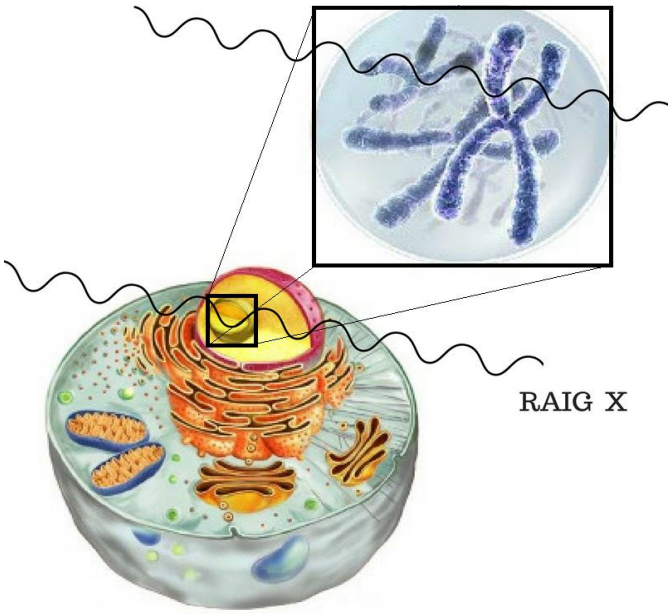
Hi ha diferents tipus, des d'irradiació corporal total fins radiació conformacional tridimensional.

- **Teràpia interna o Braquiteràpia.**

S'introdueix material radioactiu en el tumor o en el teixit que l'envolta. Els implants poden ser temporals o permanents.

1.3.1.2.5 Tipus de radioteràpia

Podem classificar els tipus de radioteràpia segons la distància de la font, la seqüència temporal, és a dir, el moment d'utilitzar-la o la finalitat, sigui curativa o pal·liativa.



Imatge 6: Mecanisme d'acció cel·lular de la radioteràpia. Raig X incidint sobre una determinada cèl·lula que provoca el trencament cromosòmic, per tant, desencadena la mort cel·lular. Font: http://cobaep-celula.weebly.com modificat amb Canva.

1.3.1.3 Trasplantament de medul·la òssia (TMO)

"El trasplantament hematopoètic és una altra opció de tractament que pot aplicar-se en determinats pacients. La medul·la del malalt, productora de cèl·lules malignes, és destruïda mitjançant l'administració de dosis altes de medicaments i radioteràpia, i reemplaçada per una medul·la sana. Aquesta última pot procedir d'un donant (trasplantament al·logènic), o bé del mateix malalt (trasplantament autogènic o autòleg)." - definició de la Fundació Josep Carreras.

1.3.1.3.1 Història

Aquesta idea comença amb el concepte proposat per Artur Pappenheim (s.XIX). Creia que existia una cèl·lula precursora de la qual s'originaven totes les línies de cèl·lules hematopoètiques.
El 1951, Lorenz demostra que s'impedeix la mort de ratolins sotmesos a radiació mitjançant l'administració de cèl·lules mare extretes de la medul·la òssia d'un ratolí germà.
El primer TMO va ser realitzar per Georges Mathé, un oncòleg francès, l'any 1958. Va intentar salvar la vida de 6 investigadors nuclears que havien estat exposats a radiació per culpa d'un accident. Els sis pacients van rebutjar els trasplantament, per tant, el va dur a realitzar més investigacions que el van portar camp de la immunoteràpia. Anys després, va millorar la tècnica i va demostrar que es podien curar malalties que anteriorment s'havien tractat d'incurables. Finalment, el març de 1969, un grup de metges de Seattle van realitzar el primer transplantament al·logènic amb èxit a un pacient amb leucèmia.

Actualment, s'anomena trasplantament de cèl·lules mare perquè generalment s'obtenen de la sang, a diferència d'anys enrere que s'extreien de la medul·la òssia.

1.3.1.3.2 Com funciona

El trasplantament de cèl·lules mare consisteix en substituir la medul·la òssia danyada per una de sana.

Abans de poder dur a terme aquest procés, s'ha d'administrar al pacient uns determinats tractaments. Aquest poden ser de dues maneres:

- **Tractament ablatiu:**

S'administren altes dosis de quimioteràpia i radioteràpia per destruir qualsevol tipus de cèl·lula cancerosa. També el seu objectiu és destruir tota la medul·la sana que queda i permetre el trasplantament.

- **Tractament d'intensitat reduïda:**

Normalment és per persones amb problemes de salut o d'edat avançada, se'ls hi aplica dosis més baixes de quimioteràpia i radioteràpia.

En alguns casos, el mateix pacient pot donar-se les cèl·lules mare de la medul·la òssia, però quan això no és possible, es poden obtenir d'un donant, sigui membre de la seva família o una persona no relacionada.

Les cèl·lules mare donades es poden extreure de 3 formes:

- **Recol·lecció de medul·la òssia:**

S'adorm al donant mitjançant anestèsia general i s'extreu una quantitat de medul·la proporcional al pes del receptor. La medul·la òssia s'extreu de la part posterior dels dos ossos del maluc.

- **Sang perifèrica:**

El donant rep durant diversos dies injeccions que actuen a la medul·la òssia per desplaçar cèl·lules mare a la sang. Després, a través d'una via intravenosa (IV) s'extreu sang del donant i aquesta, mitjançant una màquina, separa les cèl·lules mare dels glòbuls blancs per donar-li al receptor. Els glòbuls vermells es tornen al donant.

- **Sang del cordó umbilical:**

Es congelen les cèl·lules mare del cordó umbilical immediatament després del part. Quan es necessiten per fer un trasplantament, s'extreuen i no hi ha possibilitat d'una segona donació.

1.3.1.3.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament

El TMO és possible en determinats tipus de leucèmies agudes limfoides o mieloides o en fases avançades de les malalties. Aquestes dos patologies constitueixen la majoria de casos pels quals el Registre de Donants de Medul·la Òssia (REDMO) inicia una recerca d'un donant no emparentat.

- El 2012, les dues leucèmies van suposar el 45% de les recerques per trobar un donant iniciades per la REDMO
- Aproximadament, només el 10% de nens que pateixen LLA s'han de sotmetre a aquest tractament.
- El 20% de malalts de leucèmies agudes menors de 65 anys necessitaran un trasplantament de medul·la.

1.3.1.3.4 Maneres d'administració

Les cèl·lules mare obtingudes s'injecten en el corrent sanguini del pacient que es vol trasplantar a través d'un catèter intravenós central. És un procés similar a una transfusió de sang. Les cèl·lules mare viatgen per la sang fins a la medul·la òssia. En general, no requereix cap cirurgia.

1.3.1.3.5 Tipus de trasplantaments

Hi ha varis tipus de trasplantament segons l'origen de les cèl·lules mare trasplantades, aquest són:

- **Trasplantament autogènic:**

Quan es volen eliminar les cèl·lules canceroses mitjançant quimioteràpia i radioteràpia per recuperar la funció de la medul·la òssia, gràcies a les cèl·lules mare del mateix pacient. Per tant, s'aplicarà altes dosis de quimio-radio i aquesta és tan alta que causaria la mort del pacient per la toxicitat que produiria sobre la medul·la, ja que destrueixen cèl·lules sanes i això provocaria una pancitopènia extrema (falta de cèl·lules sanguínies) que seria incompatible amb la vida. La forma de resoldre aquest problema després del tractament és administrar les cèl·lules mare del pacient per efectuar un "rescat hematopoètic".

Hi ha 4 fases per dur a terme aquest procediment:

1) Recol·lecció de cèl·lules mare (1/2 setmanes)

Col·loquen un catèter al pacient per extreure les cèl·lules mare, generalment de la sang, i després li administren quimioteràpia i injeccions que augmenten els glòbuls blancs.

2) Tractament pel trasplantament (5-10 dies)

El pacient rebrà altes dosis de quimioteràpia i, rarament, radioteràpia.

3) Reposició de les cèl·lules mare (30 min x vegades)

Es fa la transfusió de cèl·lules mare a través del mateix catèter. Es faran el nombre de transfusions que els metges trobin convenient.

4) Recuperació (2 setmanes)

El pacient ha de prendre antibiòtics entre altres fàrmacs i, si és necessari, es realitzen transfusions de sang.

- **Transplantament al·logènic:**

El seu objectiu és eliminar parcialment o totalment les cèl·lules canceroses mitjançant la quimioteràpia i radioteràpia, després substituir-les per altres sanes procedents d'un donant.

Hi ha 4 etapes durant tot aquest procediment i aquestes són:

- Extracció de cèl·lules mare del donant

Si s'obtenen mitjançant la sang, el metge injecta substàncies al donant per augmentar la quantitat de glòbuls blancs i, al cap d'una o dues setmanes se li extreu la sang.

Si s'obtenen a través de la medul·la òssia, el donant passarà pel quiròfan on se li extraurà una part d'ella. El procediment dura diverses hores.

- Tractament pel trasplantament (5-7 dies)

El pacient ha de ser sotmès a quimioteràpia i radiació.

- Transfusió de les cèl·lules mare al receptor (1 hora)

L'equip de metges subministra al pacient amb les cèl·lules mare del pacient a través del catèter.

- Recuperació (4 setmanes mínim)

El pacient ha de prendre antibiòtics i altres fàrmacs com el que intenten prevenir la malaltia empelt contra receptor. A més, si és necessari, es faran transfusions de sang al pacient. Després del trasplantament, els pacients han de visitar freqüentment el metge.

S'ha observat que en alguns tipus de leucèmia com la LLA si es fa un trasplantament al·logènic, s'aconsegueixen més bons resultats que fent un d'autogènic. Això és degut a que hi havia més nombre de recaigudes fent un trasplantament amb les mateixes cèl·lules del pacient perquè les cèl·lules trasplantades d'un al·logènic contribueixen en l'eliminació de les cèl·lules leucèmiques residuals, reduint el risc de recaiguda. Aquest fet es denomina "efecte antileucèmic de l'empelt" i el provoca els limfòcits T del donant.

- El trasplantament singènic:

És una varietat del trasplantament al·logènic que el donant és un germà bessó univitel·lí (procedents del mateix òvul). Com que genèticament el donant i el receptor són iguals, hi ha menys risc de complicacions com el rebuig però hi ha major risc d'una recaiguda de la malaltia després del trasplantament.

En cas que no es trobi un donant compatible, hi ha dues opcions més de trasplantament al·logènic.

- Trasplantament de sang del cordó umbilical:

S'utilitzen les cèl·lules mare del cordó umbilical d'un nadó que prèviament han estat congelades. Com que són cèl·lules molt immadures no es necessita una compatibilitat perfecta però el pacient trigarà molt de temps en recuperar el nombre normal de cèl·lules sanguínies.

- Trasplantament haploidèntic:

És quan es fa a partir d'un donant 50% compatible (pares, fills, cosins). És cada vegada més freqüent pels pacients que no disposa de temps suficient per una recerca internacional o no es trobi un donant compatible.

- Compatibilitat HLA

L'Antigen Leucocitari Humà (HLA) és el nom que rep el Complex d'Histocompatibilitat principal (MHC) en els humans. Aquest engloba un gran nombre de glicoproteïnes de la membrana cel·lular implicades en el reconeixement de l'antigen. El sistema immunitari humà utilitza els marcadors HLA de cada cèl·lula per saber quines pertanyen el nostre cos i quines no.

Quan es vol realitzar un trasplantament de medul·la òssia al·logènic, s'ha de tenir en compte que les cèl·lules progenitores, és a dir, les cèl·lules sanes que provenen del donant s'instal·laran en el cos del pacient. Aquestes podrien reconèixer els diferents teixits del pacients com a substàncies perjudicials i atacar-los provocant diversos efectes secundaris molt greus.

Per aquesta raó, la compatibilitat HLA serveix per veure si el pacient i el donant són compatibles. El millor donant possible és aquell que la seva HLA és més compatible amb el pacient, ja que és més probable que el trasplantament funcioni i disminueixi el risc de complicacions després del tractament. Amb aquesta característica, les cèl·lules del pacient ajudaran a les trasplantades a reproduir-se més ràpidament i a recrear el nou sistema immunitari.

Habitualment, es busca una compatibilitat d'entre 8 i 10 marcadors HLA, però quan això no és possible, es fa un trasplantament mitjançant sang del cordó umbilical on es tenen en compte entre 4 i 6 marcadors HLA.

Es comença buscant entre els familiars directes perquè els marcadors HLA s'hereten dels pares (½ del pare i ½ de la mare). Els germans tenen ¼ probabilitats de ser compatibles. Normalment, 7 de cada 10 persones no la troben amb els familiars. La probabilitat de que aquests trobin algú compatible en els Registre de Donants de Medul·la Òssia (REDMO) és d'entre el 66% i 99% segons el seu origen ètnic.

1.3.2 Noves teràpies

1.3.2.1 Teràpia dirigida (TD)

L'Institut Nacional del Càncer defineix la teràpia dirigida com *"Els fàrmacs o altres substàncies que bloquegen el creixement i la disseminació del càncer interferint en molècules específiques que participen en el creixement, l'avanç i la propagació del càncer. Aquesta tècnica també és coneguda com a fàrmacs dirigits molecularment."* .

1.3.2.1.1 Història

És el resultat de 100 anys d'investigació per determinar algunes diferències entre les cèl·lules canceroses i les sanes, ja que aquestes últimes sortien malparades dels tractaments d'aquell moment. Als anys seixanta es van descobrir uns factors de creixement, unes substàncies similars a les hormones que tenen un paper important en el creixement fetal i en la reparació del teixit lesionat. Posteriorment, a la dècada dels anys vuitanta, es va determinar que els nivells alts dels factors de creixement contribueixen en el creixement i la propagació de cèl·lules canceroses.

Si la quimioteràpia i la radioteràpia volen provocar l'apoptosi de la cèl·lula (procés natural al qual la cèl·lula es provoca la mort a si mateixa quan es veu amb el DNA massa danyat). La teràpia dirigida pretén atacar les substàncies cel·lulars que controlen la supervivència i la mort de les cèl·lules.

1.3.2.1.2 Com funciona

Per formular una teràpia dirigida s'ha d'identificar el blanc molecular, és a dir, una molècula específica perquè actuï sobre ella. Els blancs han de tenir una funció clau en el creixement i la supervivència de les cèl·lules canceroses. Hi ha diversos mètodes per identificar blancs:

- Comparar la quantitat de proteïnes que té una cèl·lula cancerosa amb una de sana.
- Determinar si les cèl·lules canceroses produeixen proteïnes mutades que provoquen l'avenç del càncer.

- Buscar anormalitats en els cromosomes de les cèl·lules canceroses que no estan presents en les sanes com la proteïna BCR-ABL, formada per la fusió de dos gens que provoca el cromosoma Filadèlfia en la LLA.

1.3.2.1.3 Factors que influeixen en el tractament

La teràpia dirigida s'utilitza en:

- Alguns tipus de càncers que tinguin un blanc apropiat per la teràpia dirigida com el Ph+ en la majoria de pacients de LMC i en alguns de LLA.
- Quan el càncer no s'ha reduït mitjançant altres teràpies, si s'ha propagat o si no es pot operar.

1.3.2.1.4 Maneres d'administració

Normalment s'administren per via oralment amb càpsules o pastilles, però també mitjançant via intravenosa.

1.3.2.1.5 Tipus de teràpies dirgides

Hi ha diversos tipus de teràpies dirigides, aquestes són:

- **Anticossos monoclonals:**

S'analitzen antígens específics de la superfície de les cèl·lules canceroses per determinar una proteïna que serà l'antigen[5], és a dir, el blanc. Després, s'utilitzen proteïnes humanes i animals per crear un anticòs[6] especial perquè s'adhereixi al blanc i el marqui, per tal que el sistema immunitari elimini aquestes cèl·lules.

- **Teràpies hormonals:**

Detenen o allarguen el creixement de tumors sensibles a les hormones com el càncer de pit o de pròstata.

- **Inhibidors de transducció de senyals:**

Bloquegen les accions que fan les cèl·lules malignes per respondre alguns senyals del seu entorn que les estimula per reproduir-se contínuament. En el cas del Ph+ es tracta amb aquest tipus que inhibeix la proteïna Tirosina quinasa.

- **Moduladors de l'expressió de gens:**

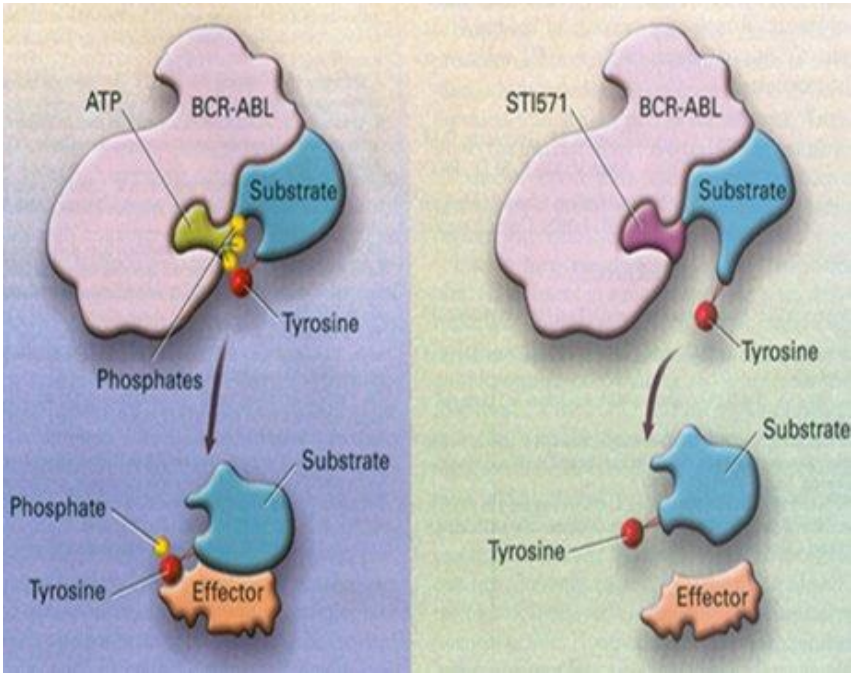
Modifiquen les funcions d'algunes proteïnes que tenen alguna funció en l'expressió de gens.

- **Introductors de l'apoptosi:**

Tenen la capacitat d'inhibir les estratègies que tenen les cèl·lules canceroses per evitar l'apoptosi.

- **Inhibidors de l'angiogènesi:**

El seu objectiu és evitar l'angiogènesi[7] dels tumors, per així produir una desnutrició d'aquest mateix i provocar que les seves cèl·lules s'acabin morint, evitant la seva propagació.



Imatge 7: Mecanisme d'acció cel·lular de l'inhibidor de senyals que s'utilitza pel gen BCR-ABL (Ph+) en les LMC i algunes LLA. **Font:** https://www.medwave.cl

1.3.2.2 Immunoteràpia (IMT)

Aquest tractament estimula el sistema immunitari amb l'objectiu de combatre el càncer. Es poden utilitzar substàncies produïdes pel cos o fabricades en un laboratori. També és denominada teràpia biològica o immuno-oncologia.

1.3.2.2.1 Història

Es creu que el punt de partida de la immunoteràpia comença el 1796 quan Edward Jenner inventa la primera vacuna contra el virus de la verola bovina per prevenir-la

A principis del segle XX, Paul Ehrlich aporta el món de la ciència el concepte de la "bala màgica" que el va portar a guanyar el Premi Nobel de la Medicina el 1908. Aquest concepte el va definir com "els agents terapèutics ideals que actuen de forma específica contra algun patogen en particular sense ocasionar danys en les cèl·lules de l'hoste". Ja en el 1975, es va utilitzar la producció d'anticossos monoclonals mitjançant hibridomes (cèl·lules que han estat manipulades perquè produeixin proteïnes, generalment anticossos).

El 1997, es va aprovar el primer anticòs per tractar el càncer per l'Administració d'Aliments i Medicaments (FDA).

1.3.2.2.2 Com funciona

Aquest mètode es dirigeix a reposar el sistema immunitari del pacient, ja que el càncer ha desenvolupat certes tècniques de resistència davant l'aparell, és a dir, conté unes proteïnes que impedeixen que els limfòcits el reconeguin i, per tant, les cèl·lules canceroses no poden ser destruïdes i proliferen. S'estimulen les defenses naturals del cos per combatre'l.

L'objectiu de la immunoteràpia és desenvolupar fàrmacs capaços inhibir o modular aquest mètode de defensa que posseeixen les cèl·lules canceroses i que siguin eliminades pel mateix sistema immunitari.

1.3.2.2.3 Quins són els factors que influeixen en el tractament

Actualment s'utilitza amb pacients al qual no respon als tractaments convencionals.

1.3.2.2.4 Maneres d'administració

Es pot administrar de diferents formes com intravenosa, oral, tòpicament o directament a la bufeta.

1.3.2.2.5 Tipus d'immunoteràpies

Hi ha diferents maneres de tractar els càncers mitjançant immunoteràpia, aquests són:

- **Anticossos monoclonals**

En la immunoteràpia, aquestes senyalen les cèl·lules canceroses i, així el sistema immunitari pot eliminar-les.

- **Citocines**

Són proteïnes produïdes que tenen funcions importants en la reacció immunitària, ja sigui disminuint el creixement de les cèl·lules canceroses o en l'ajuda de producció de cèl·lules per combatre el càncer.

- **Vacunes de tractament**

Ja siguin de prevenció (exposant al sistema immunitari a un antigen) o destruint cèl·lules residuals després d'un altre tractament.

- **Teràpia amb virus oncolítics**

Es modifiquen genèticament virus amb la finalitat de matar cèl·lules canceroses. Quan es moren, aquestes alliberen els antígens i el sistema immunitari els reconeix produint una reacció en cadena matant a totes les cèl·lules canceroses amb aquest mateix antigen.

- **Transferència adoptiva cel·lular**

Aquesta tècnica també és coneguda com teràpia amb cèl·lules anticanceroses T o CAR-T de l'anglès *Chemeric Antigen Receptor (CAR) T- cell therapy*.

Es pretén reforçar la capacitat natural de les cèl·lules T per combatre el càncer. S'extreuen limfòcits T del tumor del pacient i es modifiquen en un laboratori perquè continguin unes

proteïnes denominades receptores capaces de reconèixer cèl·lules canceroses. Aquestes són cultivades en grans quantitats entre 2-8 setmanes i, després, es retornen en el cos del pacient. El 70% dels pacients tractats amb aquesta teràpia es curen.

Aquesta teràpia s'ha fet molt popular entre els pacients de leucèmia de Catalunya que no responen als tractaments mèdics ni al trasplantament de medul·la perquè una adolescent catalana el va voler importar dels Estats Units d'Amèrica.

- El projecte ARI:

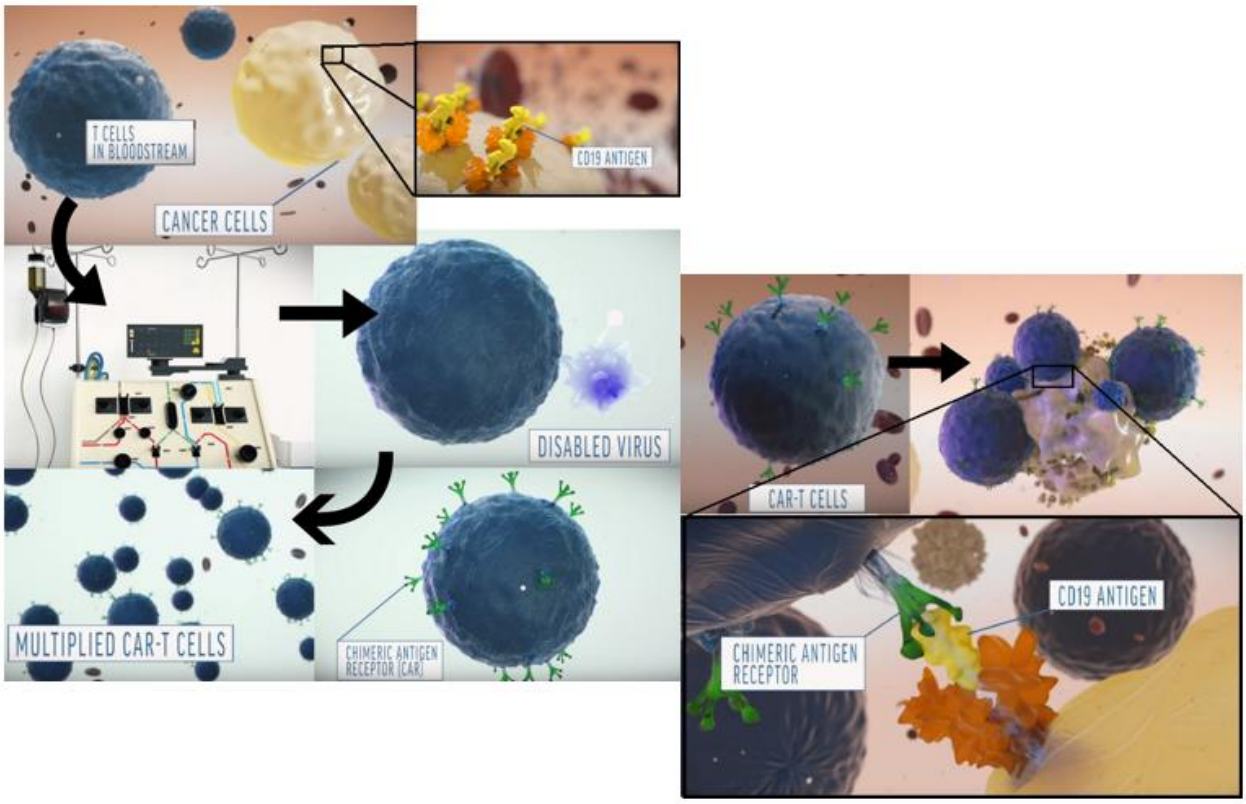
Aquest projecte va començar quan l'Ariadna Benedé va ser diagnosticada de leucèmia quan tenia 13 anys a l'hospital Sant Joan de Déu. Se'n va en sortir i, més tard, les seves amigues van voler organitzar un concert solidari com a projecte final de segon de batxillerat. Enmig del projecte, l'Ariadna va recaure i van decidir destinar els fons recaptats a millorar el dia a dia dels pacients amb leucèmia. El treball "Concert Solidari" es va convertir llavors en un projecte real, gràcies a la insistència dels seus familiars i de les entitats que es van sumar a la causa.

A partir de la "La Nit Taronja", el concert solidari del grup *Love of Lesbian*, que es va fer el 25 de febrer a la sala *Luz de Gas*, l'Ariadna i la seva família es van convertir en l'ànima del Projecte ARI (Assistència de Recerca Intensiva), una iniciativa per recaptar fons per implantar la teràpia del CAR-T a Espanya.

El juny del 2016, l'Hospital Clínic de Barcelona va anunciar que havia pogut adquirir un bioreactor d'última generació que permetia desenvolupar el tractament del CAR-T. El bioreactor es va adquirir mitjançant les donacions de persones i col·lectius pel Projecte Ari, concretament, 460.000 euros.

Desgraciadament, el 2 de setembre de 2016, l'Ariadna va morir lluitant contra la malaltia.

La campanya ha seguit fins avui dia per aconseguir diners necessaris per fer assajos clínics i per poder incorporar el tractament al sistema sanitari públic. Actualment, porten 1.127.176 euros recaptats.



Imatge 8: Representació del mecanisme d'acció del tractament de transferència adoptiva o CAR-T. Font: Vídeo d'Associated Press, retocat amb Canva.

1.3.3 Taula dels efectes secundaris de cada tractament:

QT (quimioteràpia) RT (radioteràpia) TD (teràpia dirigida)

TMO (Transplantament medul·la òssia) IMT (immunoteràpia)

EFECTES SECUNDARIS	QT	RT	TMO	TD	IMT
NAUSEES I VOMITS	X	X		X	X
FEBRE	X	X		X	X
DOLOR MUSCULAR	X	X			X
FATIGA	X	X			X
DIARREA	X	X	X		X
ESTRENYIMENT	X				
ALTERACIONS EN LA PERCEPCIO DEL SABOR DELS ALIMENTS	X				
INFLAMACIO MUCOSA BUCAL (LLAGUES/ULCERES)	X				
CAIGUDA DE CABELL	X	X			
DIFICULTAT PER RESPIRAR		X			
PROBLEMES HEPATICS				X	
PERFORACIO GASTROINTESTINAL				X	
RETENCIO DE LIQUIDS					X
DESCENS GLOBULS VERMELLS	X	X	X		X
DESCENS GLOBULS BLANCS	X	X	X		X
DESCENS DE PLAQUETES	X	X	X		X
ANTERACIONS EN LA PERCEPCIO DEL SABOR DELS ALIMENTS	X				
INFLAMACIO MUCOSA BUCAL (LLAGUES/ULCERES)	X	X			
HEMORRAGIES			X		
CATARACTES		X			
2n CANCER	X	X	X		

ALTERACIO PELL (SEQUEDAT, PRUÏJA..)	X			X	X
UNGLES FRAGILS I APARICO LÍNIES VERTICALS	X				
ALTERACIONS CARDIAQUES	X	X		X	X
ALTERACIONS PULMONARS		X			
INFECCIO D'ORINA	X				
ALTERACIONS RENALS	X				
PERDUA DESIG SEXUAL	X				
ESTERILITAT TEMPORAL	X				
ESTERILITAT PERMANENT	X	X			
PROBLEMES DE CREIXEMENT I DESENVOLUPAMENT		X	X		
FRAGILITAT EN ELS OSSOS		X			
MALALTIA EMPELT CONTRA HOSTE (MECH)[8]			X		
SINDROME DE L'IMPLANT			X		
FALLADA DE L'IMPLANT			X		
MALALTIA VENO-OCLUSIVA HEPÀTICA[9]			X		
MICROANGIOPATIA TROMBÒTICA[10]			X		

Taula 2: Efectes secundaris de cada tractament. ***Font:*** *pròpia.*

1.4 Com afecten els factors externs als mèdics a la curació d'un pacient infantil?

Hi ha diverses respostes per aquesta pregunta, ja que cada metge opina de manera diferent. Per exemple, Deepak Chopra, un metge i escriptor indi que creu plenament amb el poder de la ment per curació mèdica. Ell mateix diu *"En els anys que porto exercint de metge, he conegut a diversos pacients de càncer que s'han recuperat completament després d'un diagnòstic terminal, persones que a priori tenien pocs mesos de vida per davant. No crec que fossin casos miraculosos; segons el meu entendre, aquests fenòmens demostren que la ment pot anar més enllà, més al fons i canviar els esquemes fonamentals que dissenyen el cos. Poden eliminar els errors del programa, per dir-ho d'alguna forma, i acabar amb qualsevol malaltia, ja sigui el càncer, la diabetis, malalties coronàries o qualsevol trastorn que hagi desordenat l'esquema general"*.

David Spain, cap de traumatologia i cirurgia de cures intensives, i professor en l'escola de Medicina de la Universitat d'Stanford afirma que hi ha tres factors que influeixen en la curació d'un pacient: la genètica de l'individu, les circumstàncies i els intangibles que els anomena factor X. "*Els factors X no es poden quantificar i si no els podem mesurar, acostumem a ignorar-los.*" Explica que un avi rondinaire normalment es curarà abans que un avi ploraner, perquè lluitarà fins al final. "*Només em baso en evidències anecdòtiques, però he vist bastants casos com per creure que la personalitat exerceix algun tipus d'influència, una disposició optimista millora els índexs de supervivència en els pacients*".

Ben Sherwood descriu el factor X com adaptabilitat, resistència, fe, esperança, determinació, tenacitat, amor, empatia, intel·ligència, enginy i instint.

Segons la Maite Angulo, cap de servei de traumatologia de l'hospital de Puigcerdà, ho relaciona amb la cura de pacients que han estat operats: "*No és una hipòtesi, és una evidència que es tradueix en menys estances hospitalàries o en menys dies de recuperar el mateix rang de mobilitat després d'una operació. Davant d'una mateixa lesió, el resultat clínic és molt millor en una persona alegre, optimista i que mostra confiança en el que està practicant, que el d'un pacient pessimista i que desconfia del seu metge."*

2. PART PRÀCTICA

2.1 Hipòtesis:

Les hipòtesis inicials que plantejades per verificar o rebutjar després de fer el treball són:

- "L'evolució dels tractaments de la leucèmia i, per tant, els de la leucèmia limfoblàstica aguda infantil han incrementat significativament la taxa de supervivència infantil"

- "El tractament de la leucèmia amb cèl·lules mare podria ser el futur per curar les leucèmies"

- "Existeixen factors externs als mèdics que ajuden en la curació del pacient infantil"

2.2 Resultats:

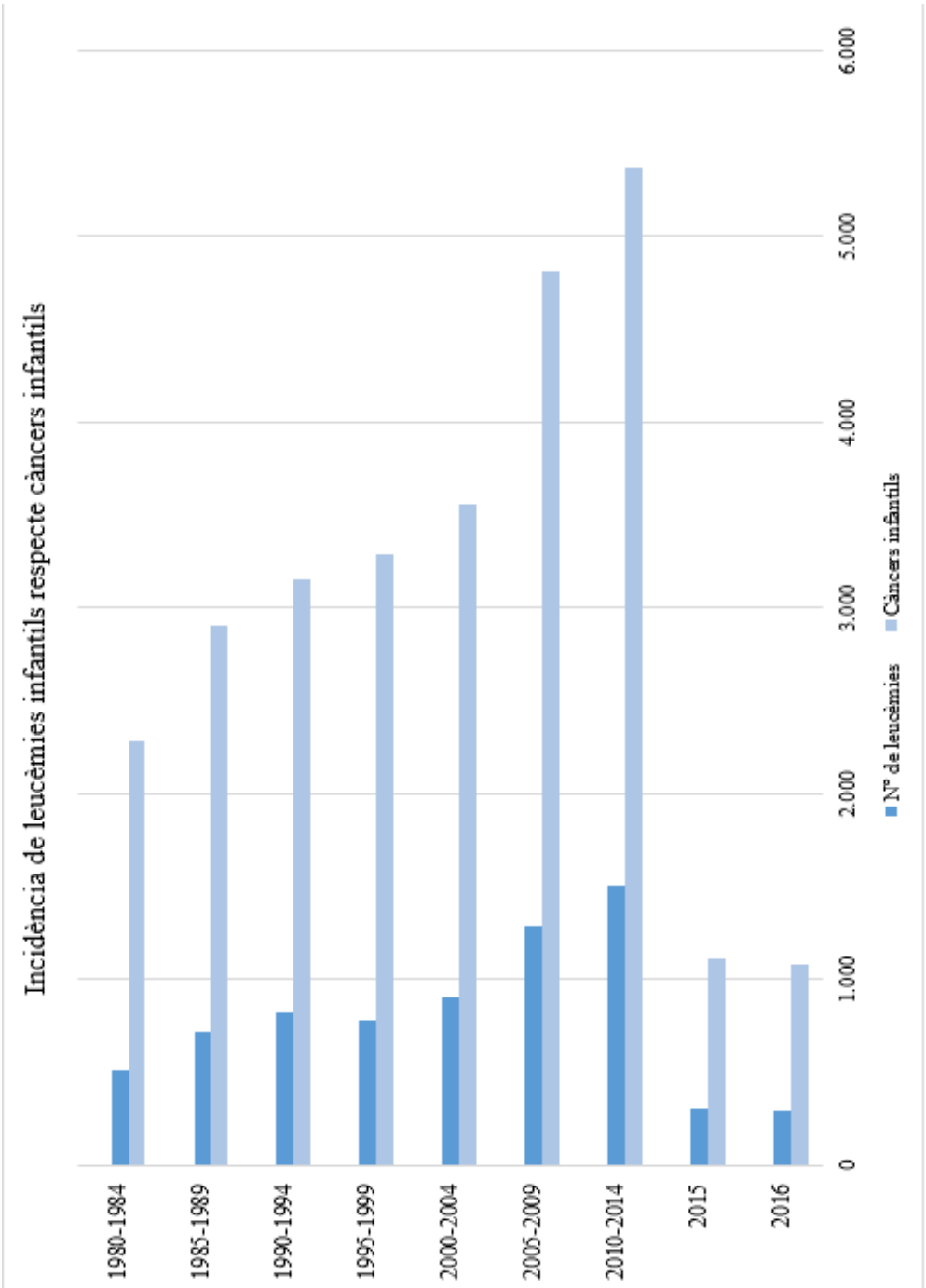
2.2.1 Estudi de la supervivència de la leucèmia infantil

1. Casos registrats per grup de diagnòstic i anys d'incidència. Cohorts de 0-19 anys, 1280-2016

   La informació és extreta de l registre espanyol de Tumors infantils (RETI-SEHOP) del "Cáncer infantil en España; Estadisticas de 1980-2016. Edición preliminar para el X Congreso de la SEHOP"

Anys	Càncers Infantils	N° de leucèmies	% leucèmies
1980-1984	2.279	507	22,25
1985-1989	2.905	720	24,79
1990-1994	3.153	817	25,91
1995-1999	3.285	782	23,81
2000-2004	3.554	906	25,49
2005-2009	4.813	1.288	26,76
2010-2014	5.370	1.508	28,08
2015	1.110	302	27,21
2016	1.078	290	26,90

Taula 3: Nº Càncers i nº leucèmies 1980-2016 ***Font:*** *Pròpia*



Gràfic 1: Corresponent a la taula 2.

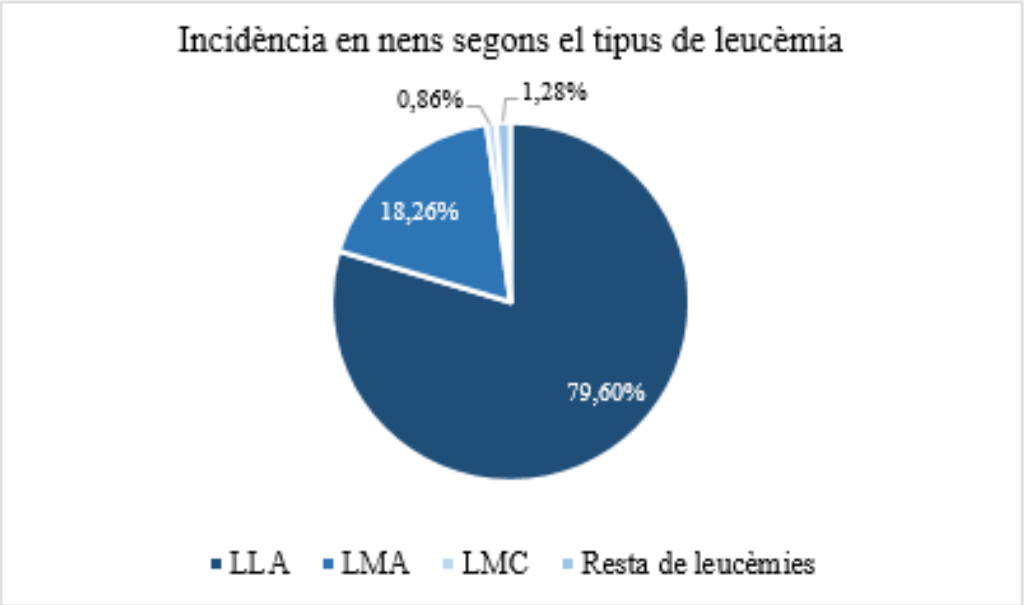
2. Casos registrats pel tipus de leucèmia en nens (0-19 anys) a Espanya, 2000-2009.

   La informació és extreta de l'estudi del "Cáncer infantil en España; Estadisticas de 1980-2009. Edición preliminar para el III Congreso de la SEHOP"

Tipus de leucèmies	N° total	%
LLA	558	79,60%
LMA	128	18,26%
LMC	6	0,86%
Resta de leucèmies	9	1,28%

Taula 4: Percentatges dels tipus de leucèmies incidents a Espanya entre 2000 i 2009.

Font: *Pròpia*



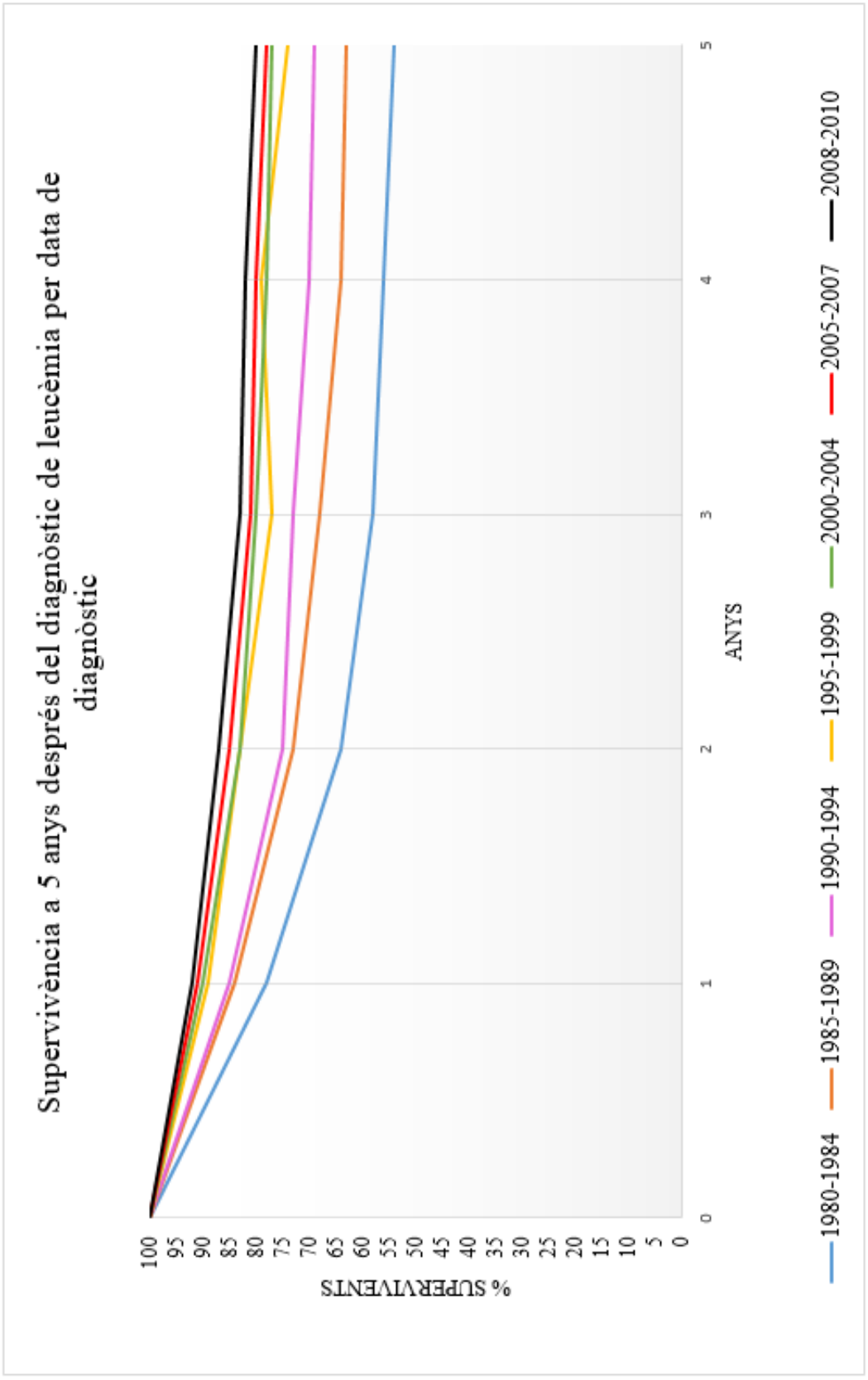
Gràfic 2: Corresponent a la taula 3.

3. Supervivència de nens (0-14 anys) amb leucèmia. 3 i 5 anys després del diagnòstic, per data de diagnòstic. 1980-2012

   La informació és extreta de l registre espanyol de Tumors infantils (RETI-SEHOP) del "Cáncer infantil en España; Estadisticas de 1980-2016. Edición preliminar para el X Congreso de la SEHOP"

Anys del diagnòstic	N° de diagnosticats	% de supervivència	
		3 anys	5 anys
1980-1984	418	58%	50%
1985-1989	614	66%	58%
1990-1994	764	71%	66%
1995-1999	747	79%	76%
2000-2004	842	79%	76%
2005-2007	708	81%	78%
2008-2010	753	83%	80%
2011-2012	549	85%	-

Taula 5: Nº diagnosticats de leucèmia i la seva supervivència en 5 anys (1980-2010) ***Font:*** *pròpia*

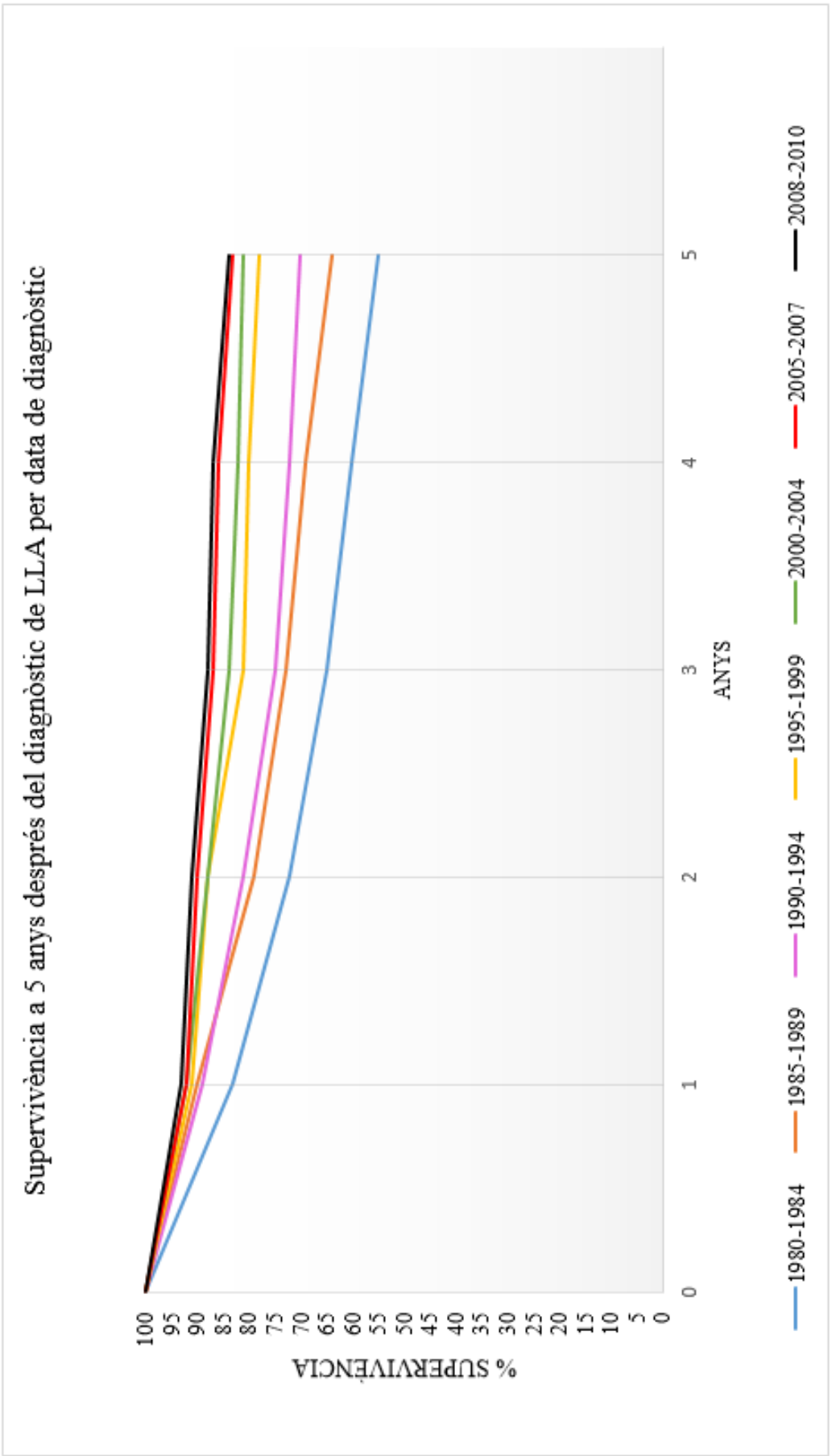


Gràfic 3: Corresponent a la taula 4.

4. Supervivència de nens (0-14 anys) amb leucèmies limfoblàstica agudes. 3 i 5 anys després del diagnòstic, per data de diagnòstic. 1980-2006.
   La informació és extreta de l registre espanyol de Tumors infantils (RETI-SEHOP) del "Cáncer infantil en España; Estadisticas de 1980-2016. Edición preliminar para el X Congreso de la SEHOP"

Anys del diagnòstic	N° de diagnosticats	% de supervivència	
		3 anys	5 anys
1980-1984	352	65%	56%
1985-1989	501	72%	63%
1990-1994	636	76%	70%
1995-1999	619	83%	78%
2000-2004	665	83%	80%
2005-2007	544	86%	83%
2008-2010	612	87%	84%
2011-2012	457	88%	-

Taula 6: Nº de diagnosticats de LLA i la seva supervivència en 5 anys(1980 – 2010) ***Font****: pròpia*



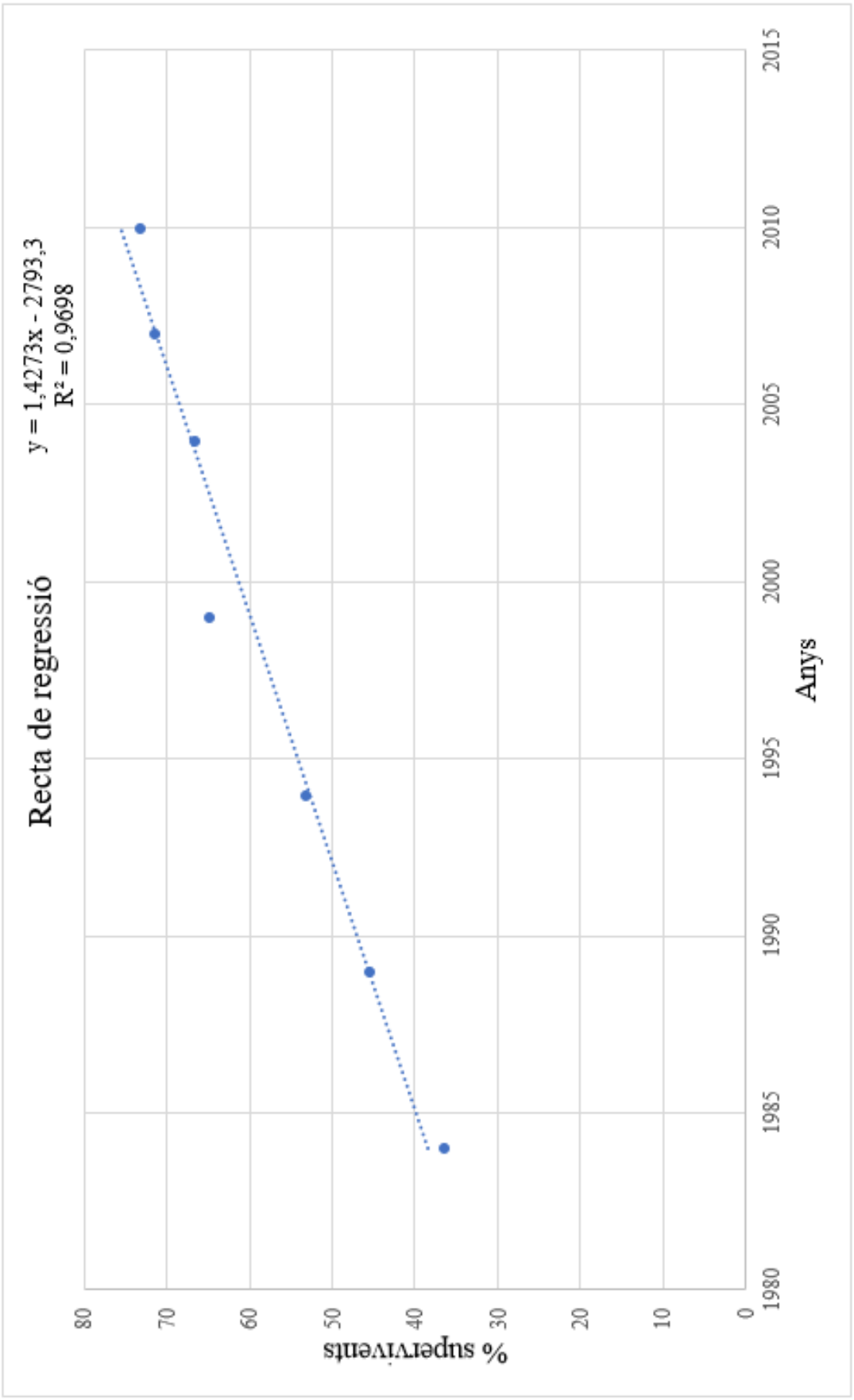
Gràfic 4: Corresponent a la taula 5.

5. Recta de regressió de la supervivència en nens (0-14) amb leucèmia limfoblàstica aguda. 1980-2004

   La informació és extreta de l registre espanyol de Tumors infantils (RETI-SEHOP) del "Cáncer infantil en España; Estadisticas de 1980-2016. Edición preliminar para el X Congreso de la SEHOP"

Anys	N° Diagnosticats	N° de supervivents	Supervivents/ Diagnosticats	%
1984	352	128	0,364	36,40
1989	561	255	0,4546	45,46
1994	636	338	0,5315	53,15
1999	619	401	0,6478	64,78
2004	665	442	0,6647	66,47
2007	544	388	0,7132	71,32
2010	612	447	0,7304	73,04

Taula 7: Percentatges de supervivents de 1980 fins 2010 de LLA a Espanya. ***Font:*** *pròpia*



Gràfic 5: Recta de regressió de la LLA a Espanya entre 1980 i 2010. Corresponent a la taula 6.

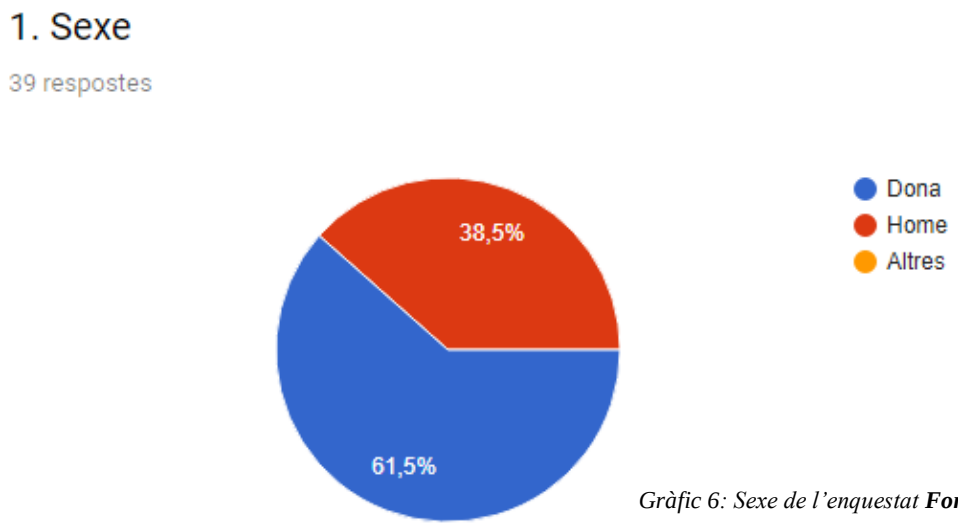
2.2.2 Resultats de l'enquesta "Factors externs i grups de suport d'un pacient infantil"

Model de l'enquesta (vegeu annex 5)

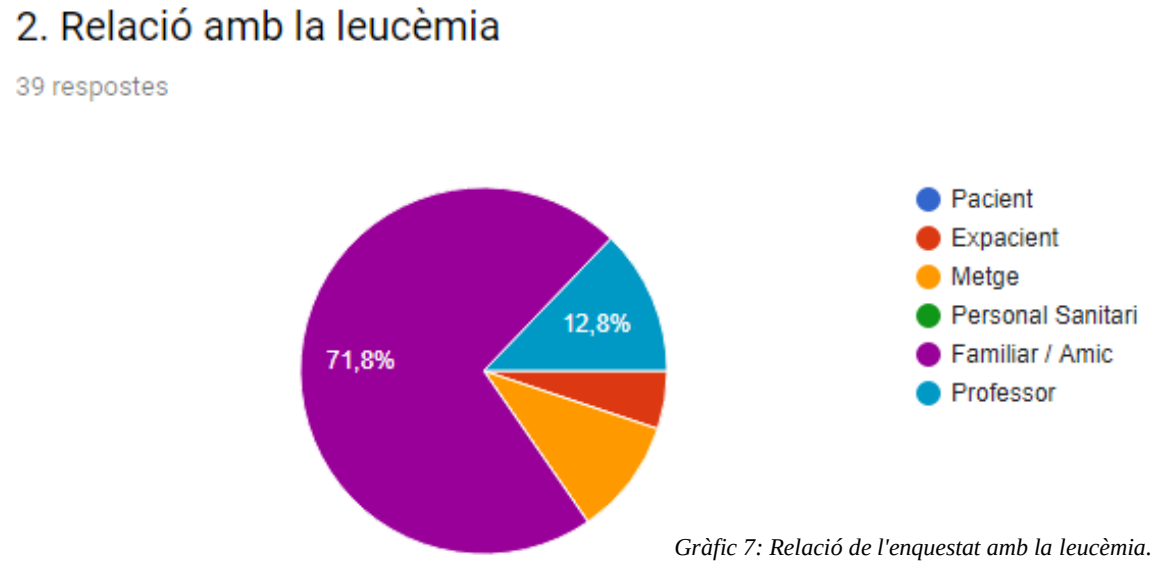
L'enquesta es va obrir el 24 de novembre i es va tancar el 6 de desembre de 2017. En total van respondre 39 persones.

Els metges i el personal sanitari no podien respondre les preguntes entre la 3 i la 7, perquè veuen casos a diari, per això, surten 35 respostes en aquestes qüestions.

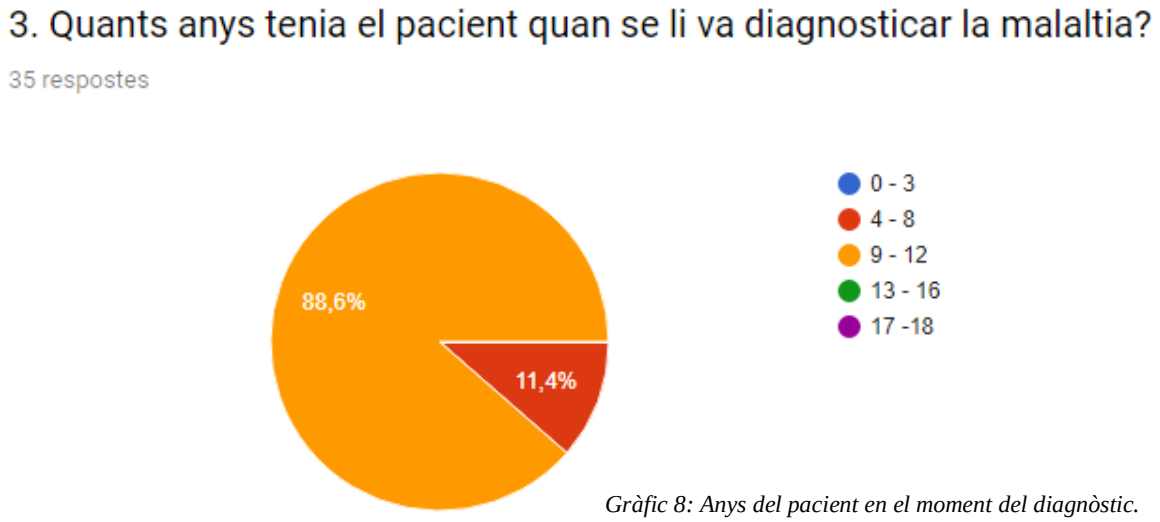
Les preguntes 5, 8 i 9 els enquestats podien triar opcions múltiples, per tant, la suma total donarà més alta del 100%.



Gràfic 6: Sexe de l'enquestat ***Font****: pròpia*

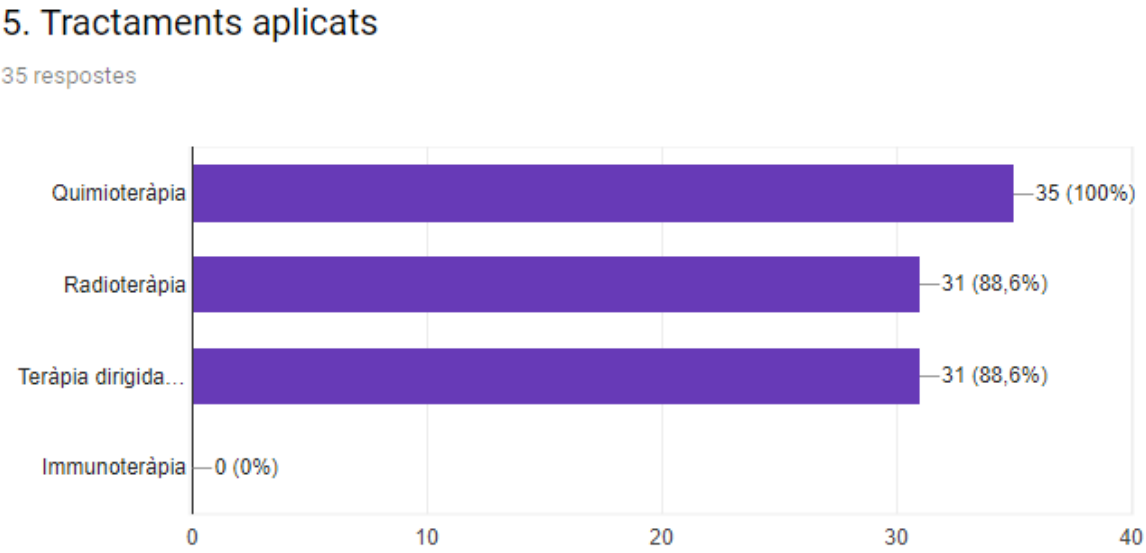


Gràfic 7: Relació de l'enquestat amb la leucèmia.
Font: *Pròpia.*

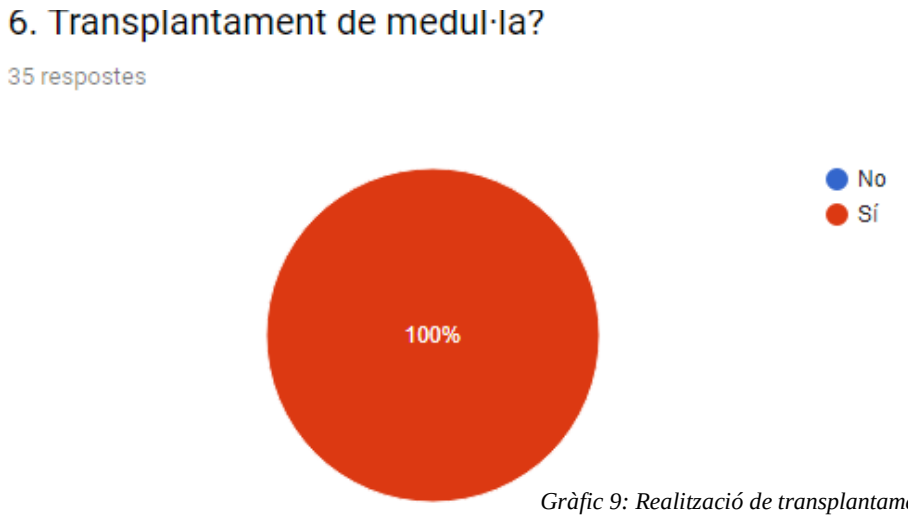


Gràfic 8: Anys del pacient en el moment del diagnòstic.

***Font**: Pròpia*

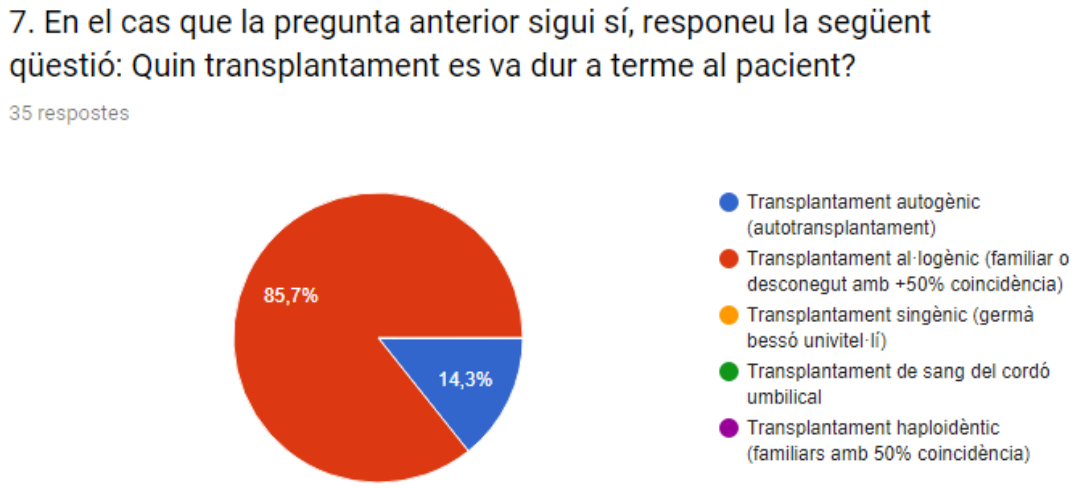


Gràfic 10: Tractaments aplicats als pacients. ***Font**: Pròpia*



Gràfic 9: Realització de transplantament de medul·la al pacient.

***Font:** Pròpia*



Gràfic 12: Tipus de transplantament realitzat al pacient. ***Font:*** *Pròpia*

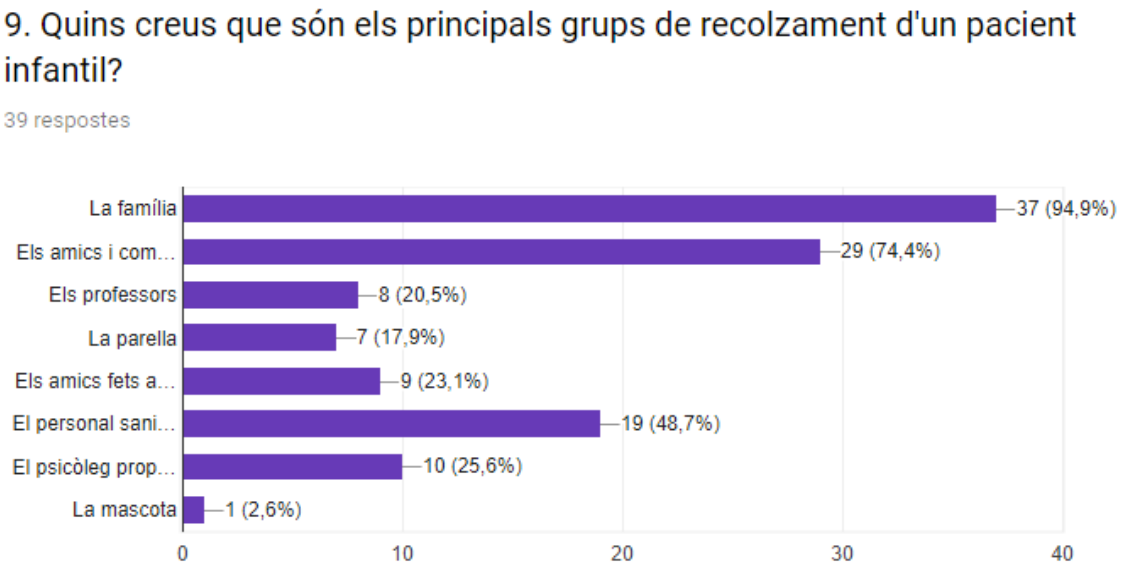
Gràfic 11: Factor extern més important votat. ***Font:*** *Pròpia*

Gràfic 13: 2n factor extern important. ***Font****: Pròpia*

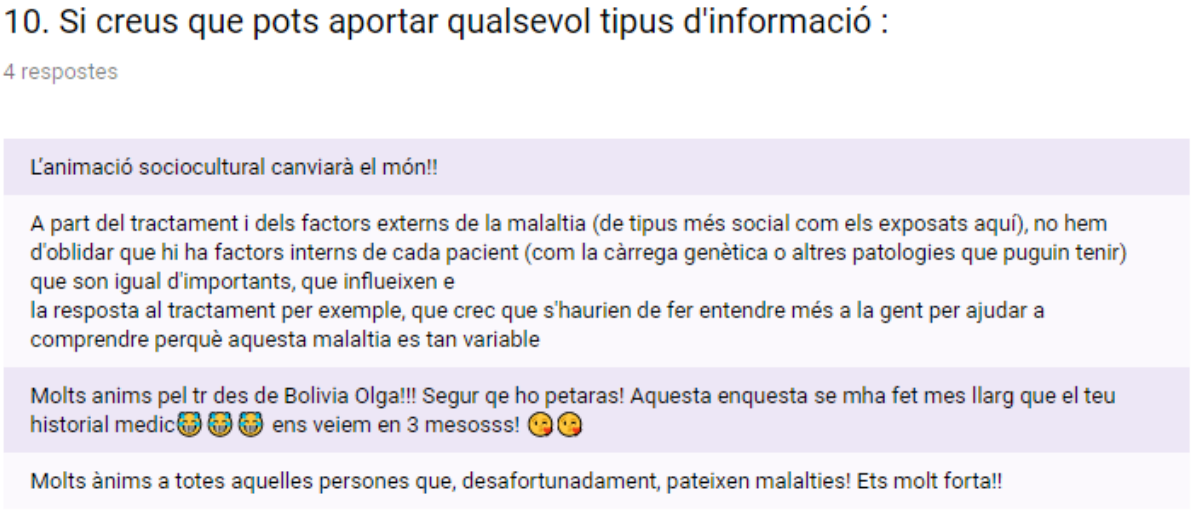
Gràfic 14: 3r factor extern important. ***Font:*** *pròpia*

Gràfic 15: 4t factor extern important. ***Font:*** *Pròpia*

Gràfic 16: Últim factor extern important. ***Font****: Pròpia*



Gràfic 177: Principals grups de recolzament més votats. ***Font:*** *Pròpia*



Gràfic 18: Informació aportada pels enquestats ***Font****: Pròpia*

2.3 Discussió:

A partir de les dades del Registre Espanyol de Tumors infantils (0-19 anys) que es van portar el maig del 2017 al X Congrés de la SEHOP (vegeu gràfic 2) podem veure la incidència dels càncers i, concretament, les leucèmies des de 1980 fins al 2016 a Espanya.

En aquesta, s'observa un augment de càncers des dels anys 1980 i 1984 al 2010 i 2014, 2.279 i 5.370 respectivament. Si ens fixem més analíticament, ens trobem que la suma dels càncers infantils a Espanya detectats durant els 10 anys dels 80 és menor que el nombre de càncers diagnosticats entre 2010 i 2014, igual passa amb les leucèmies. Un altre fet curiós és que el 2015 es van detectar 1.110 casos nous, és a dir, la meitat dels casos que es van dictaminar al quadrienni de 1980-1984.

Així mateix, es pot observar que la proporció de leucèmies-càncers infantils es manté gairebé igual, és a dir, el nombre de leucèmies oscil·la entre el 20-30% de tots els càncers infantils detectats de cada any.

Ens podríem preguntar si realment hi ha hagut un augment de casos perquè el nivell de vida actual provoca més càncers infantils o perquè les noves tecnologies de diagnòstic són més avançades i no passen per alt certes patologies que 20 anys enrere haguessin passat inadvertides.

Segons el dr. Pablo Velasco, hemato-oncòleg pediàtric (vegeu Annex 3) opina que l'augment de casos no és significatiu, sinó que probablement la diferència és senzillament el poc compliment que hi havia abans amb el registre de tumors i que encara avui dia no s'enregistren tots per la falta de temps i personal. Santiago Mercadal, hematòleg de l'Institut Català d'Oncologia, (vegeu Annex 5) afirma que hi ha un lleuger augment de casos de LLA però nega la seva relació amb l'avenç de les noves tecnologies, ja que és una malaltia de fàcil diagnòstic. Afegeix que no hi ha una explicació científica clara però que es contempla les ones produïdes pel wi-fi com a possible desencadenant de la malaltia. En Manel Joan, immunòleg (vegeu Annex 4), considera que ell no té les dades suficients per respondre aquesta pregunta.

El segon estudi realitzat (vegeu gràfic 3) s'analitza la incidència dels diferents tipus de leucèmia infantil a Espanya perquè no hi havia dades coherents per internet ni enciclopèdies mèdiques. Finalment, sabem que a Espanya entre el 2000 i el 2009, quasi

el 80% de leucèmies infantils eren LLA i un 18,26% eren LMA., així doncs, menys d'un 3% de nens van patir alguna leucèmia crònica.

Si ens fixem en la incidència de la leucèmia i la leucèmia limfoblàstica aguda infantil (vegeu els gràfics 3 i 4), es pot observar que els percentatges de la supervivència de 3 i 5 anys de la leucèmia (que engloba tots els tipus de leucèmies) és menor que el percentatge de supervivència de 3 i 5 anys de la leucèmia limfoblàstica aguda. Això podria ser un indicador que durant els anys estudiats (1980-2012), la leucèmia limfoblàstica aguda tenia un molt bon pronòstic i un alt índex de supervivència comparada amb la resta de leucèmies. De la mateixa manera, ens indicaria que hi ha més proporció d'infants curats de LLA que d'un altre tipus de leucèmia.

Mitjançant la recta de regressió calculada amb l'*Excel* (vegeu gràfic 5), podem percebre la tendència de la supervivència de la LLA entre els 0 i 14 anys del pacient des del 1980 fins al 2010 a Espanya. Amb aquest càlcul es podria deduir aproximadament l'evolució de l'èxit de les cures dels anys següents amb la següent funció:

$$y = 1{,}4273x - 2793{,}3$$

La variable dependent, és a dir, y, representa el percentatge de supervivència d'un quadrienni i la variable independent, x, són els diferents anys estudiats o que voldríem estudiar.

Coneixem que entre els anys 1980 i 1984 , van haver-hi 352 casos diagnosticats de LLA i van sobreviure 128, és a dir un 36,40%. Entre el 2000 i el 2004, es van diagnosticar 665 casos i el 66,47% van vèncer el càncer. Les últimes dades que tenim al nostre abast ens mostren que entre el 2008-2010 la supervivència de la LLA infantil va ser del 73,04%, és a dir, 447 infants de 612.

Ens podríem preguntar quan s'assoliria el màxim de guaricions de la LLA o fer una predicció de quina serà la quantitat de sobrevivents de la malaltia que hi hauria en un futur, per exemple, en el 2025. No obstant això, sempre s'ha de contemplar que hi ha un marge d'error en la medicina perquè és molt imprevista i aconseguir el 100% de supervivència és molt improbable, ja que és impossible controlar tots els factors i

variables dels quals un pacient està sotmès. Així mateix, la funció és una estimació perquè no es pot predir el futur amb certesa.

Així doncs, l'any 2020 seguint la funció hi hauria una supervivència de la LLA del 89,846%. En canvi, si pensem utòpicament, el 100% de curats s'assoliria entre el 2027 i el 2028, però en la medicina sempre hi haurà un límit que no podríem sobrepassar perquè ja no depèn dels factors mèdics sinó dels externs.

Càlculs:

t = 2020 s = ?

s: = 1,4273 · 2020 – 2793,3

s = 89,846%

s = 100% t = ?

100 = 1,4273t – 2793,3

2893,3 = 1,4273t

t = 2893,3 ÷ 1,4273 = 2027,11

S: supervivència de la LLA t: temps (any analitzat)

En conseqüència, es creu que la curació d'un pacient no només depèn dels medicaments i les teràpies que se li subministrin, sinó que existeixen uns factors que ajudaran en la velocitat de la recuperació i, fins i tot, en la superació completa de la malaltia. Com que no existeixen experiments científics, els diferents metges tenen opinions diferents. En la recerca bibliogràfica (vegeu pàg. 33) diversos especialistes de diferents àmbits afirmen que existeixen uns factors X que actuaran en el pacient ajudant-lo positivament o negativament.

El dr. Pablo Velasco (vegeu annex 3) destaca l'actitud del pacient i l'ambient familiar com a factors externs als mèdics. L'immunòleg Joan Manel (vegeu annex 4) està d'acord amb el positivisme del pacient i de la família perquè quan un cos es desanima és més dèbil davant l'adversitat.

Per altra banda, la pacient entrevistada (vegeu annex 1) afirma que els factors externs als mèdics d'un pacient infantil per ajudar-lo a seguir endavant podrien ser diversos. En primer lloc l'infant ha de conèixer i saber exactament el que està patint, ja que així ho interioritzarà i ho superarà anímicament. Tant el pacient com els familiars han de tenir una actitud positiva i creure en la superació de la malaltia encara que les probabilitats suggereixin el contrari. Per últim, opina que intentar portar una vida quotidiana o el més semblant a aquesta encara que sigui dins d'un hospital, com ara, aixecar-se del llit i donar

un tomb. En canvi, el pacient entrevistat (vegeu annex 2) considera només el rol psicològic del pacient i de les persones del seu voltant com a factor extern a tenir en consideració.

Cal contrastar l'opinió dels especialistes i dels pacients en aquest àmbit amb els resultats de l'enquesta, ja que podrien haver-hi factors coincidents o completament diferents.

Més de la majoria absoluta dels enquestats (71,8%) són familiars o amics i el segueix un 12,8% de professors, per tant, els resultats seran molt subjectius, ja que no han patit la malaltia directament ni treballen amb ella.

Com que cada enquestat podia posar l'ordre dels factors externs més importants que volia segons el seu criteri, molts factors queden repetits en les 5 preguntes del punt 8. El factor extern al mèdic més important que les persones enquestades pensa és l'actitud del pacient amb 56,4% i el pronòstic inicial amb un 23,1%. El segon factor més votat és l'actitud dels familiars (33,3%) i l'actitud del pacient (30,8%). En la tercera pregunta, l'actitud dels familiars tornaria a sortir amb el 33,3% i el 20,5% per les activitats durant l'ingrés (lúdiques, acadèmiques...). El següent, guanyaria la relació afectiva amb el personal sanitari (32,4%), apareixeria una altra vegada les activitats durant l'ingrés amb un 16,2% i sentir-se còmode a l'hospital amb un 13,5%. L'últim factor extern és el que presenta més diversitat d'opinions però els més votats serien activitats durant l'ingrés (23,7%) per darrera vegada, la relació afectiva amb el personal sanitari (18,4%) i hi hauria un empat del 10,5% entre rebre visites, sentir-se còmode a l'hospital i dir tota la veritat al pacient de la situació que està vivint.

Un altre punt que va lligat als factors externs als mèdics podria ser els grups de suport d'un pacient infantil.

L'especialista, Pablo Velasco (vegeu annex 3), creu que els principals són la família i amics, el personal sanitari i el psicòleg proporcionat per l'hospital. Coincidentment, els dos pacients entrevistats (vegeu annexos 1 i 2) estan d'acord amb aquests grups de suport, però afegeixen la feina dels grups de voluntaris de les diferents associacions.

En la mateixa enquesta realitzada els enquestats opinen que la família i els amics són el principal grup de recolzament d'un pacient infantil. El personal sanitari ha sigut el tercer més votat.

En la pregunta oberta i opcional de l'enquesta (núm. 10), és molt interessant el que una persona ha enviat fent referència a l'existència d'uns factors interns que van més enllà dels factors externs, és a dir, del que serien més del tipus social. Aquests factors interns són particulars de cada pacient i podrien esdevenir una possible resposta a perquè alguns medicaments actuen satisfactòriament en x persones però en altres no.

Aquests elements, com bé ens comunica l'enquestat, podria ser la càrrega genètica o que s'estigui patint una altra patologia simultàniament.

CONCLUSIONS

Finalment, després d'elaborar tot el treball tenim les eines suficients per refusar o confirmar les hipòtesis plantejades inicialment.

Respecte a la primera hipòtesi que afirmava l'increment significatiu de la taxa de supervivència dels tractaments de leucèmia infantil, tenim elaborades les gràfiques de la supervivència de la leucèmia i de la LLA durant el 1980 i 2016 a Espanya on es percep una clara evolució positiva de la supervivència de la malaltia.

Aquesta, l'any 1984, la supervivència a 5 anys després del diagnòstic era del 54% i el 2004 va ser del 77%, per tant, hi ha una diferència del 23% on en els anys 80 haguessin suposat uns 78 infants curats addicionals.

La leucèmia limfàtica aguda infantil a Espanya també segueix la mateixa tendència que les leucèmies en general però més positiva perquè el 1984 la supervivència als 5 anys després del diagnòstic era del 55% i el 2004 del 81%. Això és perquè els tractaments des dels seus inicis han canviat considerablement. Per exemple, en un començament, s'injectaven grans dosis de quimioteràpia al cos i al cervell dels nens sense tenir en compte els efectes irreversibles que podien produir. En el cas de la radioteràpia ha millorat molt la seva precisió a l'hora d'eliminar teixits i s'han reduït molt els efectes secundaris d'aquest tractament. A més, a l'hora de fer els trasplantaments de medul·la òssia a principis dels anys 80 no es tenien en compte factors genètics i de compatibilitat que causaven malalties molt greus com la Malaltia Empelt contra l'Hoste.

La segona hipòtesi assegurava el trasplantament de medul·la com un tractament segur de la leucèmia en el futur. Aquesta, quedaria refusada perquè encara que el seu descobriment i la seva utilització hagi millorat significadament la supervivència des de 1970, actualment, s'estan descobrint noves teràpies que no són tan invasives pel cos i que s'obtenen iguals o millors resultats que el TMO.

Per dur a terme un trasplantament de medul·la òssia el pacient s'ha de sotmetre a un procediment per eliminar-la del seu cos i després reinstal·lar-ne una de nova. Tot aquest

procediment pot portar greus complicacions que, actualment, encara no s'han vist reflectides en noves teràpies com la immunoteràpia i la teràpia dirigida.

Els especialistes veuen un possible tractament futur en la combinació de dosis baixes de quimioteràpia barrejada amb l'aplicació de la immunoteràpia.

L'última hipòtesi plantejada va ser l'existència d'uns factors externs als mèdics que ajudessin en la curació d'un pacient infantil. Des de fa anys es diu que si mantens una actitud positiva durant un tractament, aquest serà més eficaç o inclús serà el factor que curarà al pacient.

Els entrevistats que van patir una leucèmia, asseguren que van mantenir una actitud positiva davant de l'adversitat. Els especialistes Pablo Velasco i Joan Manel, oncòleg i immunòleg respectivament, creuen que l'actitud de l'infant i de les persones del seu entorn és crucial en el tractament perquè si tenen ganes d'en sortir-se'n i extreure les coses bones, per molt difícil que sigui, majoritàriament, els resultats són satisfactoris.

S'hauria d'esmentar que per aquesta hipòtesi no hi ha uns estudis ferms que la confirmin, però diversos especialistes, pacients que ho han viscut de primera mà i les enquestes realitzades a persones que han estat en contacte amb la malaltia d'una forma o d'una altra, ens suggereixen l'existència d'uns factors no determinats que estarien directament relacionats amb el pacient i l'ajudarien a curar-se. L'actitud positiva d'aquest i de les persones del seu entorn, les activitats acadèmiques i lúdiques realitzades durant l'ingrés, sentir-se còmode a l'hospital o, inclús, aixecar-se del llit i donar un tomb per l'hospital podrien ser uns bons candidats.

Finalment, després de contrastar opinions sobre quins són els principals grups de suport d'un pacient infantil s'ha arribat a la conclusió que ho són la família, els amics, el personal sanitari, el psicòleg proporcionat per l'hospital i els voluntaris de les diferents associacions.

Així doncs, els objectius plantejats a l'inici del Treball de Recerca, s'han assolit. Recordem que l'objectiu principal era conèixer els diferents tipus de leucèmia i els tractaments que s'hi apliquen. Aquests s'han adquirit mitjançant la recerca bibliogràfica i les entrevistes a especialistes. Entendre el procediment d'un trasplantament de medul·la que es duu a terme a un pacient infantil, també ha estat possible de la mateixa manera.

Altrament, estudiar l'existència de factors externs a la curació d'un pacient s'ha aconseguit mitjançant l'estudi bibliogràfic, entrevistes a especialistes i pacients, i l'elaboració d'una enquesta.

La part pràctica del treball era observar i contrastar la incidència i la supervivència de la leucèmia a Espanya durant diferents anys. Tot seguit, s'ha acabat per elaborar una funció que calcula aproximadament la supervivència durant diferents anys de la leucèmia limfoblàstica aguda infantil a Espanya. Amb aquesta, hem pogut estimar quin serà el percentatge de supervivents infantils el 2025 si es segueix la mateixa tendència fins ara. De la mateixa manera, hem pensat utòpicament en quin any s'assoliria el 100% de curats i hem obtingut la dada de l'any 2027. Tan mateix, és impossible assolir aquesta xifra de supervivents, ja que la medicina està entre uns límits que no es poden sobrepassar perquè és impossible contemplar i controlar tots els factors en què un pacient està sotmès, ja sigui pels famosos factors externs, o com ha dit l'enquestat, els factors genètics que van més enllà del nostre entendre.

ANNEXOS

Annex 1: Entrevista Pacient - 1 10-09-17

Sexe: Dona **Edat:** 17

Quants anys tenies quan et van diagnosticar de malalta de leucèmia?

Tenia 10 anys.

A quin hospital et van ingressar?

Vall d'Hebron.

Quan de temps vas estar ingressada?

6 mesos

Quin tipus de leucèmia et van diagnosticar?

Leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B amb cromosoma Filadèlfia positiu

Quin tractament et van aplicar? Sabies en tot moment el què et feien i per què t'ho feien?

Em van fer molts tipus de quimioteràpia. També se'm va aplicar radioteràpia general a tot el cos per dur a terme un transplantament de medul·la. Pel cromosoma de Filadèlfia van utilitzar teràpia dirigida amb l'Imatinib.

En un principi no vaig ser conscient del que m'administraven però amb el pas dels dies els metges m'ho van començar a explicar.

Et van fer transplantament de medul·la? Qui era el donant?

Sí, em van fer un transplantament de medul·la al·logènic amb cèl·lules mare d'un donant de 40 anys anònim americà.

Quins creus que són els factors externs que influeixen en l'èxit dels tractament?

Primer conèixer i saber exactament el que un pateix perquè ens ajuda a interioritzar-ho i a superar-ho anímicament. Pensar en positiu i creure en un mateix que podrà sortir-se'n de la situació encara que les probabilitats suggereixin el contrari. Intentar fer vida

quotidiana o el més semblant a aquesta encara que sigui dins l'hospital i així no estaràs tot el dia pensant en la situació en que et trobes. Un altre factor podria ser el fet de sentir-te recolzat per la gent del teu voltant.

Quins van ser els teus principals grups de suport?

La família i els amics. Encara que les infermeres i els metges fan un gran treball. També, sempre esperava els dies que venien els pallassos i els mags per jugar amb nosaltres.

Vas fer amics a l'hospital? Quina relació mantens amb ells?

Sí, en vaig fer-ne però no he mantingut el contacte amb ells

Creus que ajuda a un pacient a conèixer nous casos?

Sí, perquè es veu recolzat per persones que estan en una situació similar a la seva, que mútuament es poden ajudar i aportar consells i entendre el que està passant l'altre persona.

Annex 2: Entrevista Pacient - 2 26-11-17

Sexe: Home **Edat:** 19 anys

Quants anys tenies quan et van diagnosticar de malalta de leucèmia?

8 anys (diagnosticada a l'octubre del 2006)

A quin hospital et van ingressar?

Sant Joan de Déu de Barcelona

Quan de temps vas estar ingressat?

El període més llarg que vaig ser-hi continu va ser durant el procés d'aïllament (2 mesos a la mateixa habitació sense sortir-ne), però el total és d'aproximadament 1 any o 1 any i mig.

Quin tipus de leucèmia et van diagnosticar?

Leucèmia mieloide aguda (LMA).

Quin tractament et van aplicar? Sabies en tot moment el què et feien i per què t'ho feien?

El tractament va consistir en quimioteràpia seguida d'un transplantament autòleg o autotransplantament. En el moment, suposo que degut a la meva edat, tot i que sí em van explicar de manera comprensible en què consistia la meva malaltia, encara no era prou conscient com per saber en què consistia la quimioteràpia ni el transplantament. Tot i això, sí se'm va explicar els possibles efectes secundaris (caiguda del cabell, de les ungles, debilitat, aparició de llagues, etc.).

Et van fer transplantament de medul·la? Qui era el donant?

Em van fer un auto-transplantament, ja que pel meu tipus de leucèmia l´únic donant amb garanties era el meu germà gran (6 anys més gran que jo) i no era compatible.

Quins creus que són els factors externs que influeixen en l'èxit dels tractament?

Sota el meu punt de vista, considero que el rol psicològic en aquesta malaltia en concret és molt important. Sempre dic que el fet de ser tan petit em va beneficiar en aquest aspecte, ja que no ser del tot conscient de la gravetat de la situació em va ajudar a poder romandre més animat i motivat per tirar endavant. Així doncs, considero que és imprescindible que en aquests casos tant els pacients com el seu entorn han d'intentar mantenir una bona actitud dintre de la mesura del possible, ja que està demostrar que si els ànims fallen, tot hi cau al darrere.

Quins van ser els teus principals grups de suport?

Recordo que els meus amics de l'escola d'aquell moment i d'un càmping al que hi anava sovint em portaven jocs, dibuixos que penjava per les parets, material escolar perquè a mi m'agradava molt dibuixar, etc. A més, haig de destacar el recolzament dels meus pares i familiars, ja que en cap moment van mostrar debilitat davant meu, sempre intentaven distreure`m o fer-m'ho passar bé i això ajudava molt.

És cert que a Sant Joan de Déu hi havia altres alternatives: existien els *Pallapupes,* els voluntaris que portaven jocs, els i les mestres de l'escola de l'hospital etc. Malgrat això, jo preferia sempre estar rodejat d'amics i família, sense menysprear en cap moment el treball magnífic que duen a terme tots aquests altres grups.

Vas fer amics a l'hospital? Quina relació mantens amb ells?

A l'hospital és cert que vaig fer un parell d'amics que van entrar a l'hospital més o menys al mateix temps que jo i que tenien la meva edat. Tot i així, a un d'ells el van traslladar a

l'hospital Vall d'Hebron perquè s'havia de sotmetre a quimioteràpia i l'altre venia de fora (Equador) i quan tot va sortit bé va tornar al seu país. Com que en aquell any encara no existien les xarxes socials tal i com les coneixem ara, tot i que al principi sí que parlàvem per Messenger, poc a poc es va anar perdent la relació.

Creus que un pacient hauria de conèixer nous casos, és a dir, relacionar-se amb els nens de l'hospital mateix?

Crec que és imprescindible que un malalt es relacioni amb pacients com ell. Si és el cas d'un nen poc conscient de tot el que està passant, ajudarà a distreure's i a veure que, en certa manera, ell o ella no és un cas "estrany". En cas que ja sigui més conscient de tot el que passa, l'ajudarà a recolzar-se els uns en els altres i a compartir moments bons i dolents que permetrà continuar endavant d'una manera una mica més fàcil.

Annex 3: Entrevista Especialista - 1: 07-09-17

Nom? Pablo Velasco Puyó

Anys que exerceixes de metge?

Des de 2006, per tant 11 anys.

En que t'has especialitzat?

És especialista amb pediatria i té un màster d'hemato-oncologia pediàtrica.

A quin hospital treballes?

A la Vall d'Hebron.

De tots els tractaments que hi ha per les diferents leucèmies, a la Vall d'Hebron els dueu a terme tots o hi ha algun que no es fa?

Sí, per sort, els podem dur a terme tots excepte la teràpia coneguda com a CAR-T que quan és necessària es deriva a altres centres. En un futur serà possible dur-la a terme en el Vall d'Hebron.

Creus que la leucèmia és un càncer que ha estat conscienciat a la societat?

Sí, la leucèmia és el càncer infantil amb més incidència i això, provoca que hi hagi moltes fundacions que facin ressò del tema. També, en Josep Carreras va donar a conèixer la malaltia arreu del món amb la creació de la seva fundació que porta el seu mateix nom.

Encara que actualment a Espanya hi hagi retallades en la sanitat i investigació, creus que la investigació de la leucèmia està ben finançada comparada amb altres malalties?

Sí, afortunadament, és una malaltia que des de la seva existència s'ha estudiat molt i es segueix investigant.

Com a metge creus que a mesura que han passat els anys hi ha més persones que tenen leucèmia o hi ha la mateixa quantitat però els mètodes de diagnosticar han millorat tant que ara es detecten més casos?

És cert que hi ha un augment de la incidència però no d'una manera significativa, i la diferència amb anys anteriors probablement és per una cosa tan senzilla com el poc compliment que havia abans amb el registre de tumors i encara, avui dia hi ha centres que no registren tots els seus pacients per falta de temps i personal.

Qui s'encarrega de buscar un donant de medul·la compatible amb el pacient?

La fundació Josep Carreras actua com a Centre Coordinador entre totes les entitats implicades en el programa de transplantament de donant de progenitors hematopoètics no emparentats mitjançant la REDMO, un programa creat per ells. Quan es busca un donant, s'ha d'enviar una petició de recerca al programa procedent d'un centre mèdic i avalada pel facultatiu que atén el malalt. Aquest emplenarà un formulari amb dades i especificarà les característiques del HLA acreditades per un laboratori. A Espanya, tota petició de recerca ha de ser autoritzada per la Coordinació de Transplantaments de la Comunitat Autònoma. Quan el pacient necessita un donant estranger, es posen amb contacte amb el Registre Nacional del país que necessiten la medul·la. La REDMO està connectada informàticament amb els registres mundials per a la tramitació de totes les recerques enviades i rebudes.

Si s'investigués més, podria ser que el transplantament de medul·la funcionés al 100%?

Podria ser, però, dur a terme un transplantament de medul·la pot comportar complicacions molt greus i provocar la mort al pacient. En canvi, es creu que si es

potencia altres mètodes de tractament com seria la immunoteràpia es podria arribar curar certs tipus de leucèmies molt positivament. Segurament en un futur, alguns tipus de leucèmies es curaran mitjançant aquesta quarta eina, la immunoteràpia. A més, utilitzar aquest últim no és un tractament tan agressiu com els altres i aporta beneficis a la llarga al pacient.

Quins creus que són els factors externs que influeixen en l'èxit dels tractaments?

Sobretot influeixen l'actitud del pacient, l'ambient familiar i les amistats.

De quines maneres pot rebre suport psicològic el pacient? I la família?

El pacient, a part de la família, els metges i les infermeres, rep el suport d'un psicòleg durant tot el tractament. La família sempre és recolzada per l'equip de metges i hi ha varies fundacions que els ensenyen com portar la situació i, fan ajuts econòmicament.

Com pot afectar l'actitud d'un pacient en la seva curació?

Pot influenciar molt en la seva curació, perquè si un pacient no menja el que ha de menjar, no es fa les cures i creu

Annex 4: Entrevista especialista – 2 09-10-17

Nom? Manel Joan Otero

Anys que exerceixes de metge?

29 anys.

En que t'has especialitzat?

En immunologia.

A quin hospital treballes?

A l'hospital de Sant Joan de Déu i l'hospital Clínic.

De tots els tractaments que hi ha per les diferents leucèmies, a l'hospital Clínic els dueu a terme tots o hi ha algun que no es fa?

Sí, els duem a terme tots, ja que al juliol vam començar a aplicar la immunoteràpia.

Com a metge creus que a mesura que han passat els anys hi ha més persones que tenen leucèmia o hi ha la mateixa quantitat però els mètodes de diagnosticar han millorat tant que ara es detecten més casos?

No et sabria dir si realment hi ha més leucèmies o no, però els mètodes per detectar-ne han millorat considerablement des de els anys 80 i això ha afavorit molt en la supervivència de la malaltia.

Quins creus que són els factors externs que influeixen en l'èxit dels tractaments?

És importantíssim que quan s'arriben en un moment així a la vida s'enfronti amb positivisme i amb ganes de tirar endavant perquè un cop el cos es desanima és més dèbil davant l'adversitat, però no hi ha cap estudi científic que ho demostri al 100%.

Quan s'origina la immunoteràpia?

Podem dir que la primera immunoteràpia que va existir va ser el transplantament de medul·la perquè les noves cèl·lules originades a partir de la medul·la donada quan detecten una cèl·lula anormal aquesta és atacada.

A qui se li aplica un tractament tècnica?

De moment, el tractament s'aplica als pacients que són quimio-resistents, és a dir, a aquelles persones que la seva malaltia ha evolucionat i no li funciona la quimioteràpia.

Creus que serà el futur per curar LLA sobreposant-se al transplantament de medul·la òssia i la quimioteràpia

És possible que en un futur això passi però s'han de fer front a uns costos econòmics importants, i com que és una teràpia innovadora, falta comprovar els efectes secundaris que aquesta pot provocar.

Quines complicacions pot haver utilitzar aquesta tècnica?

Moltes complicacions estan associades a les respostes immunitàries, per exemple, les dianes que utilitzem en aquesta tècnica, a vegades, no només estan en les cèl·lules leucèmiques sinó que també en cèl·lules sanes i aquestes es podrien veure atacades. O que aparegui en el pacient el síndrome d'alliberament de citosines quan aparegui un quadre agressiu. Però en general, aquest tractament és ben tolerat i de moment no s'ha descrit cap efecte anormal.

Alhora de fer aquest transplantament, és necessari l'ingrés del pacient?

En general s'ingressa al pacient perquè és molt probable que en algun moment s'hagi d'ingressar-lo, però es podria fer el tractament ambulatòriament.

Annex 5: Santiago Mercadal 04/11/17

Resposta de Santiago Mercadal, hematòleg de l'Institut Català d'Oncologia, a la pregunta: *Actualment hi ha gent que pateix més leucèmia, és a dir, que els casos han augmentat per el nivell de vida actual o hi ha la mateixa quantitat de gent amb leucèmia però se'n detecten més per l'eficàcia dels mètodes?*

En relació a la pregunta que ens formules t'he dir que la incidència de LLA ha augmentat lleugerament en els últims anys. No és degut a les tècniques donat que és una malaltia d'aparició aguda amb un relatiu fàcil diagnòstic. No tenim una explicació científica clara, però es contempla les ones produïdes pel wi-fi com a desencadenant.

Annex 6: Model de l'enquesta

Realitzada mitjançant l'aplicació *Formularis* de *Google.*

1. Sexe: (Selecció única, SU)
   - o Dona o Home o Altres

2. Relació amb la leucèmia (SU)
   - o Pacient o Personal Sanitari o Familiar/ Amic
   - o Ex pacient o Metge o Professor
   - o Altres:

3. Quants anys tenia el pacient quan se li va diagnosticar la malaltia: (SÚ)
   - o 0 – 3 o 9 – 12 o 17 -18
   - o 4 – 8 o 13 – 16

4. Tipus de leucèmia diagnosticada? (SU)

- o Leucèmia Limfoblàstica Aguda (LLA)
- o Leucèmia Limfoblàstica Crònica (LLC)
- o Leucèmia Mieloide Aguda (LMA)
- o Leucèmia Mieloide Crònica (LMC)
- o Altres

5. Tractaments aplicats: (Selecció múltiple, SM)
   - o Quimioteràpia o Teràpia dirigida (Immatinib, entre d'altres)
   - o Radioteràpia o Immunoteràpia o Altres:

6. Transplantament de medul·la? (SU)
   - o Sí o No

7. En el cas que la pregunta anterior sigui sí, responeu la següent qüestió: Quin transplantament es va dur a terme al pacient? (SU)
   - o Transplantament autogènic (autotransplantament)
   - o Transplantament al·logènic (familiar o desconegut amb +50% coincidència)
   - o Transplantament singènic (germà bessó univitel·lí)
   - o Transplantament de sang del cordó umbilical
   - o Transplantament haploidèntic (familiars amb 50% coincidència)

8. Triar per ordre el factor més important al menys important.

   - El pronòstic inicial
   - Actitud del pacient (optimista/pessimista)
   - Actitud dels familiars (optimista/pessimista)
   - Relació afectiva amb el persona sanitari (infermer/es, auxiliars, metges)
   - Activitats durant l'ingrés (lúdiques, acadèmiques...)
   - Relació afectiva amb altres pacients
   - Sentir-se còmode a l'hospital
   - Rebre visites
   - Dir tota la veritat al pacient de la situació que està vivint

- Intentar que el pacient no romangui al llit tot el dia

8.1 Factor extern més important de tots els que hi ha (SU)
8.2 Següent factor extern més important de tots que hi ha. (SU)
8.3 3r factor extern més important de tots els que hi ha. (SU)
8.4 4t factor extern més important de tots els que hi ha. (SU)
8.5 Últim factor extern més important de tots els que hi ha.(SU)
8.6 Si tens algun suggeriment de factor extern: (optativa)

9. Quins creus que són els principals grups de suport d'un pacient infantil? (SM)

- La família
- Els professors
- El personal sanitari
- Altres:
- Els amics i companys de classe
- La parella
- Els amics fets a l'hospital
- El psicòleg proporcionat per l'hospital

10. Si creus que pots aportar qualsevol tipus d'informació: (optativa)

LINK ENQUESTA:

https://docs.google.com/forms/d/13PO7IdEJLxsEcGF285TCygU0EHVNx1DGgh0JbDk9WaA

GLOSSARI

1. **Cromosomes homòlegs:** Cadascun del parell de cromosomes que un organisme eucariota diploide conté, i que aparella entre si durant la meiosi.
2. **Oncogen:** Gen que participa en el creixement de les cèl·lules normals però la seva forma ha tingut una mutació (canvi). Els oncogens poden fer créixer les cèl·lules canceroses. Les mutacions dels gens que es converteixen en oncogens poden ser heretades o poden resultar de l'exposició a substàncies de l'ambient que causen càncer.
3. **BCR: (**The breakpoint cluster region protein).
4. **Remissió:** Quan es presenta menys del 5% de blastos en la medul·la òssia i s'ha presentat un retorn normal al número de cèl·lules sanguínies a la sang.
5. **Antigen:** Molècula, generalment una proteïna o un polisacàrid, que pot ser de superfície cel·lular, que pot induir a la formació d'anticossos. Hi ha molts tipus de molècules que poden actuar com a antígens, com les proteïnes, polisacàrids i més rarament, altres molècules com els àcids nucleics.
6. **Anticòs:** És una glicoproteïna produïda pel sistema immunitari del cos quan detecta substàncies estranyes, anomenades antígens. Els exemples d'antígens poden ser bacteris, fongs, paràsits, virus i, fins i tot, químics
7. **Angiogènesis:** procés fisiològic que consisteix en la formació de vasos sanguinis nous a partir dels vasos preexistents. És un fenomen normal durant el desenvolupament embrionari, el creixement de l'organisme i en la cicatrització de les ferides. No obstant això també en un procés fonamental en la transformació maligna del creixement tumoral.
8. **Malaltia Empelt contra Hoste (MECH o MECR):** Complicació possible després d'un transplantament de medul·la òssia al·logènic produïda pels limfòcits T que s'administren juntament amb les cèl·lules mare del donant. Aquests ajuden a matar les cèl·lules leucèmiques residuals però, a vegades, també es pot produir que aquest provoquin una resposta immunitària davant de l'organisme del donant al reconèixer algun teixit com estrany i, per tant, atacar-lo.
9. **Malaltia veno-oclusiva hepàtica:** Es presenta quan els vasos sanguinis del fetge s'obstrueixen. Si es complica pot acabar amb insuficiència hepàtica i la mort del pacient.

10. **Microangiopatia trombòtica:** És exclusiva dels transplantaments al·logènics i està relacionada amb determinats fàrmacs que prevenen la MECH. Produeix que el pacient necessiti transfusions de sang i plaquetes.

BIBLIOGRAFIA

- *Acute Lymphoblastic Leukemia* [En línia] Bellevue, Washington, Estats Units, 2017. [Consulta: 11 de juliol 2017]. Disponible a https://www.patientpower.info/acute-lymphoblastic-leukemia

- Biagio John Melloni,Ida Dox,Gilbert M. Eisner. *Diccionario médico ilustrado de Melloni* [en línea]. Reverte, 1982 [Consulta: 22 Juny 2017] Disponible a: https://books.google.es/books?id=PvMWGb9hOgAC&dq=leucemia&hl=es&source=gbs_navlinks_s/

- *¿Cómo se descubrió la quimioterapia?* [En línea]. Madrid, Espanya: Asociación Española contra el cáncer, 2015. [Consulta: 10 de juliol 2017]. Disponible a https://supercurioso.com/como-se-descubrio-la-quimioterapia/

- *Cuatro momentos clave en el origen de la radioteràpia* [En línia]. Madrid, Espanya: Instituto de Tecnicas Avanzadas Contra el Cáncer, 2015. [Consulta: 13 de juliol 2017]. Disponible a https://itaccancer.es/

- *Efectos secundarios a largo plazo del tratamiento del càncer* [En línia] Alexandria, Virgínia, Estats Units: American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2014. [Consulta: 10 de juliol 2017]. Disponible a https://www.cancer.net

- *El projecte Ari* [En línea] Barcelona, Catalunya, 2012 [Consulta: 10 de setembre 2017] Disponible a http://www.projecteari.com/asistencia-e-investigacion/

- *El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos* [En línea] Ciutat de Mèxic, Mèxic: Dr. Eucario León – Rodríguez, 2005. [Consulta: 17 de juliol 2017] Disponible a http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200004

- Fundació Josep Carreras [en línia]. Barcelona, Espanya: Dr. Enric Carreras Ponts, 2017. [Consulta: 27 Abril 2017]. Disponible a: http://www.fcarreras.org/ca/

- *Imunotherapy for leukemia* [En línea] Nova York, Estats Units, 2017. [Consulta: 16 de juliol 2017] Disponible a https://www.cancerresearch.org

- Jordi Jarque. *"¿*Una actitud cura?" *La Vanguardia* [En línea] Barcelona, Catalunya: Jordi Jarque, 2012 [Consulta 10 d'agost 2017] Disponible a http://www.lavanguardia.com/estilos-de-vida/20110319/54129494158/una-actitud-cura.html

- Leucèmia [en línia] Barcelona, Espanya: 2014 [Consulta: 27 Abril 2017]. Disponible a http://www.juntscontraelcancer.cat/cancer/el-cancer/leucemia/

- Leucemia [En línea]. Basheda, Meriland, Estats Units: National Institutes of Health (NIH). [Consulta: 22 de Juny 2017]. Disponible a https://medlineplus.gov/spanish/leukemia.html/

- *Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular.* [En línia] La Habana, Cuba: Institut d'hematologia i Immunolgia: 2005. [Consulta: 28 de Juny 2017]. Disponible a http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_2_05/hih03205.htm/

- Leukemia [en línia]. Basheda, Meriland, Estats Units: National Cancer Institute, 2012 [Consulta: 27 Abril 2017] Disponible a https://www.cancer.gov/

- *Por qué la inmunoterapia contra el cáncer es el avance científico del año?* [En línea] Madrid, España: Jesús Méndez, 2014. [Consulta: 16 de juliol 2017]. Disponible a https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Por-que-la-inmunoterapia-contra-el-cancer-es-el-avance-cientifico-del-ano

- Prognosis and survival for acute lymphocytic leukemia. [En línia] Toronto, Ontario, Canadà: Canadian Cancer Society; 2015. [Consulta: 28 de Juny 2017]. Disponible a http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/prognosis-and-survival/?region=sk/

- *¿Que es la quimioteràpia*? [En línia] Madrid, Espanya: Asociación Española contra el càncer, 2015. [Consulta: 10 de juliol 2017]. Disponible a https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Quimioterapia/Paginas/Quees.aspx/

- *Radioterapia* [En línea] Brisbane, Queensland, Australia: Instituto Multidisciplinar de Oncología, 2017. [Consulta: 13 de juliol 2017]. Disponible a https://www.genesiscare.es

- *Terapia de inducción de remisión* [En línia] Ketchum, Idaho, Estats Units: Cancer Consultants, 2015. [Consulta: 10 de Juliol 2017]. Disponible a http://conexioncancer.es/tipos-de-cancer/informacion-general-sobre-la-leucemia/leucemia-linfoide-aguda/terapia-de-induccion-de-remision/

- *Teràpia dirigida* [En línia] Estats Units, 2016 {Consulta: 11 de juliol 2017]. Disponible a https://www.chemocare.com

- *Tratamientos con radioterapia* [En línea] California, Estats Units: Radiation oncology centers of Ventura County, 2015. [Consulta: 13 de juliol 2017]. Disponible a http://www.rocvc.com

- *Tratamientos con Técnicas Avanzadas* [En línea] Córdoba, Argentina: Fundación Marie Curie, 2015. [Consulta: 13 de juliol 2017]. Disponible a http://radioncologia-zunino.org/tbi.html

- Uday R. Popat. *Leukemia* [En línia] Nova York: Demos Medical Publishing, 2011. [Consulta 2 Juliol 2017] Disponible a https://books.google.es/books?id=YvPxT6wmfNMC&printsec=frontcover&dq=Leukemia&hl=ca&sa=X&ved=0ahUKEwiXl9ja2P3XAhVEvRQKHYVBBakQ6AEINDAC#v=onepage&q=Leukemia&f=false

- What is Acute Lymphocytic Leukemia? [en línia]. Atlanta, Georgia, Estats Units: 2014 [Consulta: 27 Abril 2017]. Disponible a https://www.cancer.org/