



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

Estudio clínico de la Leucemia en la infancia

Autores: Carolina Martínez Jimeno
Leticia Martínez Campos

Tutor: Hermenegildo González García

Curso académico 2016-2017

ESTUDIO CLINICO DE LA LEUCEMIA EN LA INFANCIA.

Autores: Carolina Martínez Jimeno y Leticia Martínez Campos. Alumnas de sexto de Medicina de la UVA. **Tutor:** Hermenegildo González García. Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

RESUMEN

Objetivo: conocer el impacto de la leucemia infantil en la población menor de 15 años en Valladolid, analizando las formas de presentación clínica, la prevalencia y supervivencia en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid durante tres décadas.

Material y Métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia desde 1985 hasta 2016. Se registraron las variables clínicas al diagnóstico que permitieron establecer el tipo de leucemia y su riesgo y variables epidemiológicas. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado. El análisis de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test del Log-Rank. El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$.

Resultados: El cáncer infantil más frecuente fue la leucemia (26,2%). Fueron diagnosticados de leucemia 47 niños, media anual de 1,5 casos. La mediana de edad fue de 3,6 años, en linfoblástica B de 3,6 años y en linfoblástica T de 9,3 años $p = 0,004$. Fueron mujeres 25 (53,2%), en leucemias linfoblásticas fueron varones los cuatro casos de tipo T (100%) y 13 (36,1%) de las 36 de tipo B, $p = 0,026$. Los síntomas más frecuentes de presentación fueron la astenia (59,6%) y anorexia (42,6%) y fiebre persistente (57,4%) en niños con hallazgos en la exploración de adenopatías (70,2%) y hepatoesplenomegalia (66%) y citopenias en el hemograma. La leucocitosis $>50.000/\text{mm}^3$ se asoció a leucemia linfoblástica T en comparación con las B ($p = 0,016$). La tasa de recaídas para leucemia linfoblástica se situó en el 25%, asociándose al mayor estadio de riesgo ($p = 0,014$). La supervivencia global de las leucemias en nuestro medio ha mejorado, situándose desde el año 2000 en tasas del 91% (IC 95%: 70-97).

Conclusiones: La prevalencia, epidemiología y formas clínicas de presentación de la leucemia en la infancia en nuestro medio es muy similar al resto de series nacionales e internacionales. La supervivencia ha mejorado sustancialmente en las últimas dos décadas.

Palabras clave: leucemia, infancia, supervivencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer puede considerarse como una enfermedad genética que se desarrolla a partir de alteraciones del ADN que permiten la transformación de una célula normal en tumoral. La incidencia anual a nivel global varía entre 100 y 160 casos nuevos por millón de niños menores de 15 años, con diferencias geográficas^{1, 2}. Las tasas de incidencia por grupos de edad y tipo de tumor en España se asemejan a las encontradas en el resto de países europeos³ y en Castilla y León⁴. En menores de 15 años predominan los cánceres no epiteliales [leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas]^{1, 5, 6, 7}.

Las leucemias constituyen el grupo tumoral más frecuente, suponiendo casi un tercio de todos los tumores infantiles, alcanzando tasas de 46,1 casos por millón de niños. De ellas, el 78,1% son leucemias linfoblásticas agudas (LLA), y un 17,8% son leucemias mieloides agudas (LMA). Las leucemias agudas son proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas con invasión progresiva de la médula ósea. La secuencia de eventos que derivan en la transformación maligna de una célula es desconocida⁸.

Las leucemias son el resultado de factores genéticos y medioambientales, con un carácter multifactorial. En los últimos años se han producido avances gracias al proyecto «Genoma del cáncer infantil»⁸. Se han identificado mutaciones, alteraciones epigenéticas y en la expresión del RNA en leucemias. En el proceso de leucemogénesis se sabe de la existencia de **factores genéticos**. El origen prenatal de las LLA ha sido también planteado ante el hallazgo de células preleucémicas en el 63% de las muestras de sangre seca del *screening* neonatal de pacientes con LLA con una fuerte asociación con hiperdiploidia y bajo peso al nacer⁹. Para que se desarrolle una leucemia

son necesarias varias alteraciones genéticas, así en los casos de LLA infantil se han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de ADN^{8, 10}. Acciones que ocurren prenatalmente, incluso a nivel de células germinales de progenitores, pueden generar efectos que se manifiestan tras periodos variables de latencia.

Existen diferencias geográficas en la incidencia de leucemia en la infancia, mientras en los países industrializados la LLA de estirpe B es la más frecuente, en los países menos desarrollados, como Oriente Medio y Norte de África, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T^{11,12}. De esta manera se ha intentado relacionar la leumogénesis con un aumento de exposición a determinados agentes medioambientales en los países industrializados, pero en países con población multirracial se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca¹². Por tanto en la influencia de los **factores ambientales** existe una gran controversia al respecto y faltan estudios concluyentes sobre la acción de los mismos de forma directa sobre el niño o induciendo alteraciones epigenéticas en la gametogénesis de los progenitores. Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio etiológico de las leucemias. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr en la LLA-L3 y los HTLV (virus linfotrópicos T humanos) I y II en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación¹³. Por otra parte se ha demostrado el papel carcinogénico de las radiaciones ionizantes¹⁴. Para otros posibles factores ambientales y/o epigenéticos las evidencias no son concluyentes como el riesgo de los campos electromagnéticos^{15, 16}, la profesión de los padres¹⁷, edad materna en el embarazo¹⁸ o el peso del niño al nacimiento^{19,20}.

Para las leucemias existen varias clasificaciones. En primer lugar la clasificación morfológica (FAB) distingue tres subtipos de leucemia linfoblástica aguda (L1, L2 y L3) y ocho subtipos de leucemia mieloblástica (M0 a M7). La leucemia linfoblástica aguda B es la más frecuente en edad pediátrica, alcanzando hasta el 70 % de los casos. La clasificación citogénica, basada en las anomalías citogenéticas de los blastos, pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas > 51) en los linfoblastos es un factor de

buen pronóstico y otras como la hipoploidia, la translocación (4,11)/MLL-AFF1 y la translocación (9,22)/BCR-ABL son factores de mal pronóstico¹².

La mayoría de los niños con leucemia presentan síntomas derivados de la infiltración blástica de la médula ósea, ocasionando insuficiencia medular, con palidez y astenia causadas por la anemia, equimosis y petequias por trombopenia y fiebre e infecciones por la neutropenia. Además suelen presentar adenopatías y hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La anorexia es frecuente, pero no suele existir pérdida de peso importante. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, pueden presentar dolores óseos y artralgias. Los niños con leucemia T suelen ser de mayor edad y presentar recuentos leucocitarios más elevados al diagnóstico y debutan con una masa mediastínica. En el hemograma es frecuente el hallazgo combinado de anemia y trombopenia con leucocitosis y en la bioquímica sanguínea el aumento de la LDH y del ácido úrico, que reflejan el alto índice de replicación celular de las células leucémicas. La confirmación del diagnóstico de leucemia aguda se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular de la médula ósea. El diagnóstico de la LLA se basa en la observación morfológica de $\geq 25\%$ de blastos de línea linfocítica en médula ósea (MO). Con el fin de descartar infiltración leucémica en el SNC, debe realizarse un análisis del líquido cefalorraquídeo¹².

La supervivencia de los pacientes con LLA con los tratamientos actuales es muy buena con una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos, no así para la leucemia mieloblástica que no llega al 60%²¹. En la LLA para conseguir mejorar su pronóstico y optimizar los resultados de los tratamientos se clasifica a los pacientes en función de su riesgo. Cada protocolo establece sus propios criterios de inclusión en cada grupo de riesgo. En este momento los criterios de alto riesgo por los que se rige el protocolo vigente en nuestro país son los siguientes: t(4;11) (MLL/AF4) ; Hipodiploidía <44 cromosomas; 1.000 blastos en día +8 de la Inducción, en sangre periférica; 25% de blastos y >10% de ERM en el día +15 de la Inducción, en médula ósea; EMR > 1% en el día +33 de la Inducción, en médula ósea y EMR > 0,1% antes de la Consolidación, en médula ósea y LLA Ph (Philadelphia)+ .

En nuestro país en los últimos años los pacientes pediátricos con leucemia aguda han seguido tratamientos en el marco de dos sociedades, SHOP y PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología). Desde el año 1989 hasta la actualidad, se han desarrollado cuatro protocolos terapéuticos sucesivos SHOP para la leucemia aguda linfoblástica infantil. Son los protocolos LLA/SHOP-89, LLA/SHOP-94, LLA/SHOP-99 y LLA/SHOP2005 en los que se han incluido un total de 1782 pacientes pediátricos evaluables. Este protocolo se ha cerrado en Enero del 2013, con la instauración de un nuevo protocolo común (SHOP-PETHEMA 2013). Analizando la supervivencia en la serie global de pacientes en cada protocolo y comparándolas entre ellas, se observan diferencias significativas con mejoría de supervivencia con el tiempo (Figura 1).

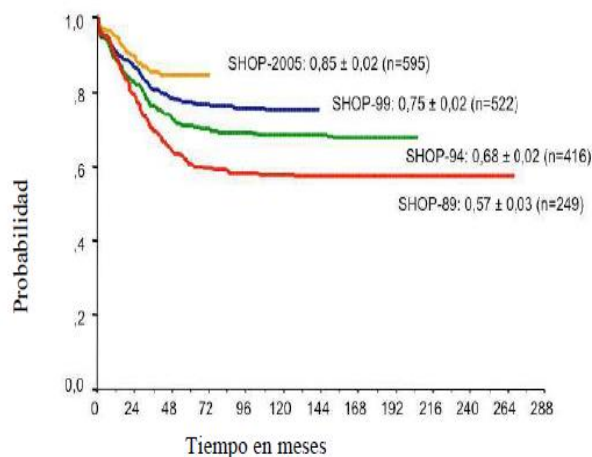


Figura 1: Supervivencia en los diferentes protocolos SHOP ³.

A pesar de que el cáncer infantil tiene escasa incidencia es un importante problema socio-sanitario al constituir la primera causa de mortalidad después del primer año de vida en muchos países y en todos los países desarrollados. Su importancia radica no solo en las tasas de mortalidad registradas, sino en las tasas de supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, con alto riesgo de desarrollar segundos y terceros tumores, así como la aparición de secuelas y efectos secundarios a cualquier nivel que dependen del tipo de tumor padecido y del protocolo terapéutico instaurado. Estos niños tienen por tanto un riesgo incrementado de aparición de nuevos tumores respecto a la población general. Pasados los primeros 5 años de

supervivencia al cáncer mantienen un riesgo de mortalidad atribuible al tumor inicial, a un nuevo tumor o al propio tratamiento que hace que la supervivencia en años posteriores se reduzca significativamente respecto a la supervivencia a los 5 años del diagnóstico. Casi el 75% de los supervivientes de cáncer infantil desarrollan al menos una patología crónica en los 30 años siguientes al diagnóstico. Estos niños se estima que tienen un riesgo de problemas de riesgo vital 8 veces superior al de sus hermanos.

OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es conocer el impacto de la leucemia infantil en la población menor de 15 años en Valladolid, estudiando la prevalencia y supervivencia en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid durante tres décadas.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia relativa de leucemia dentro de los niños diagnosticados de cáncer infantil durante el periodo de estudio.
2. Analizar diferencias de prevalencia de los diferentes grupos y subgrupos de leucemias en la infancia por sexo y grupos de edad.
3. Investigar diferencias entre posibles factores de riesgo como el medio urbano o rural, el peso al nacimiento, lactancia materna y edad materna en el embarazo en los diferentes grupos de riesgo de LLA.
4. Analizar los síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes que son motivos de consulta y formas de presentación de las leucemias infantiles.
5. Investigar la evolución de los niños con diagnóstico de leucemia, analizando factores que condicionan la supervivencia.
6. Determinar la supervivencia global de los niños con leucemia en la Unidad de Oncología infantil durante los años de estudio y analizar las diferencias de supervivencia entre los principales grupos de leucemias y en los diferentes periodos estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una serie de casos clínicos consecutivos. A través de las historias clínicas se obtuvo información de los pacientes menores de 15 años que fueron diagnosticados por primera vez de cáncer durante los años 1985 hasta 2016 en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Se han incluido los tumores con comportamiento mayor o igual a 2 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3)²² o diagnóstico clínico equivalente, excluyendo los tumores de piel, a excepción del melanoma. También se incluyeron todos los tumores del sistema nervioso central. La información sobre el diagnóstico de cáncer de cada caso se efectuó siguiendo las normas consensuadas internacionalmente (IARC) ²³, y fueron clasificados en 12 grandes grupos, siguiendo la Internacional Classification of Childhood Cancer, 2005 (ICCC-3)²⁴, en los que el grupo I es la leucemia.

Para cada caso de leucemia infantil se registraron las variables clínicas al diagnóstico que permitieron establecer el tipo de leucemia y su riesgo: sintomatología, valores hematocitométricos, bioquímicos, estudios de médula ósea al diagnóstico, biología molecular, citogenética y además se recogieron las siguientes variables epidemiológicas: fecha de nacimiento, edad de la madre en el embarazo del niño, edad diagnóstico, edad actual, peso al nacer, sexo, medio urbano o rural, año del diagnóstico de leucemia, tiempo de seguimiento, supervivencia, hospital de origen y provincia de origen.

De la variables cuantitativas se expresa la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%), que indica el peso que un determinado tipo de cáncer o leucemia infantil tiene dentro del conjunto. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado. El análisis de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test del Log-Rank. El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado fue el

SPSS.15. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético y de Investigación del Área Este, expediente nº: PI 17-643 TFG.

RESULTADOS

En la unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid, durante el periodo de estudio, fueron diagnosticados 179 casos nuevos de cáncer infantil, con la distribución por grupos tumorales que muestra la tabla 1. En nuestra serie, los más frecuentes fueron las leucemias (26,2%) seguido de los tumores del sistema nervioso central (19%) y los linfomas (12%).

Tabla I: Distribución de tumores infantiles en el HCU VALLADOLID (1985-2016) y en el RETI-SEHOP (1980-2014)

Clasificación ICC-3*	HCU Valladolid (1985-2016)		RETI-SEHOP (1980-2014)	
	n	%	n	%
I. LEUCEMIAS	47	26,2	6.333	26,4
II. LINFOMAS	21	12	3.165	13,2
III. SNC y MEDULA	34	19	5.014	20,9
IV. S.N. SIMPÁTICO	15	8,4	2.384	9,9
V. RETINOBLASTOMAS	5	3	727	3,0
VI. RIÑON	10	5,5	1.428	6,0
VII. HIGADO	3	1,6	317	1,3
VIII. HUESO	11	6,1	1.645	6,9
IX. SARC. TEJ. BLANDOS	10	5,5	1.680	7,0
X. GONADAL Y C. GERMI.	6	3,3	762	3,2
XI. N. EPITELIALES	2	1,1	457	1,9
XII. Otros tumores	1	0,5	65	0,3
HISTIOCITOSIS	14	7,8	-	-
Total	179	100	23.977	100

*Classification of Childhood Cancer.

RETI-SEHOP: Registro nacional de tumores infantiles.

Fueron diagnosticados de leucemia 47 niños durante los 32 años del estudio con una media anual de 1,5 casos por año. En cinco años (1986, 1989, 1990, 2007 y 2015) no se registró ningún caso y la mayor incidencia anual fueron los 5 casos de 1988. La mayoría de casos provinieron de la provincia de Valladolid del área este (38 casos, 81%, 1,2 casos/año) y 9 casos (19%) de otras provincias; todos los pacientes nacieron en España de raza blanca. Las leucemias fueron linfoblásticas agudas en 40 casos (85%) y mieloblásticas agudas en 7 casos (15%). No se diagnosticaron casos de leucemias crónicas.

La mediana de edad fue de 3,6 años (cuartiles: 2,3-5,6), edad mínima de 5 meses y máxima de 12 años y 8 meses. Dos casos fueron menores de un año y los dos correspondieron a leucemias mieloblásticas. La mediana de edad en leucemias linfoblásticas fue de 3,83 (cuartiles: 2,91-5,58) y en mieloblásticas 1,66 (cuartiles: 0,58 - 6,6), $p = 0,052$.

De los 40 casos de leucemia linfoblástica 36 casos (90%) fueron de estirpe B (LLB) y en cuatro casos (10%) de estirpe T (LLT). La edad mediana en LLB fue de 3,6 años (cuartiles: 2,8-5,2) y en LLT de 9,3 años (cuartiles: 6,3 - 12,1), $p = 0,004$. (Figura 2).

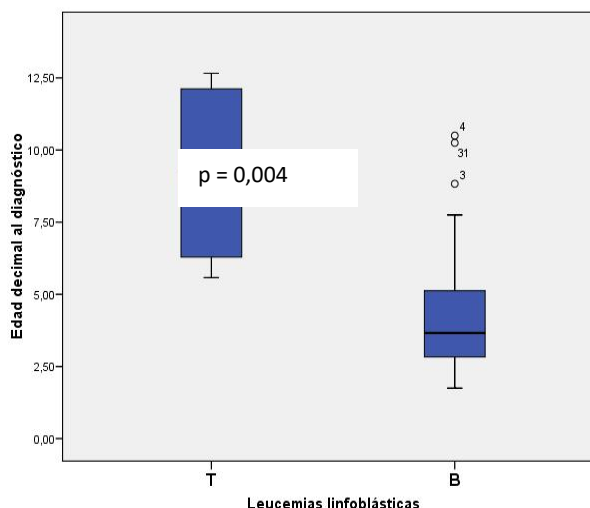


Figura 2: diferencias de edad en leucemias linfoblásticas T y B

De la serie global fueron varones 22 (46,8%) y mujeres 25 (53,2%). De las 40 leucemias linfoblásticas fueron varones 17 (42,5%) y de las 7 mieloblásticas fueron varones 5 (71,4%), $p = 0,158$. Dentro de las leucemias linfoblásticas fueron varones los cuatro casos de LLT (100%) y 13 (36,1%) de las 36 LLB, $p = 0,026$.

En la serie global 32 casos pertenecieron al medio urbano (68,1%) y 15 al medio rural (31,9%). Se apreció mayor porcentaje de medio urbano en las leucemias mieloblástica (6 de los 7 pacientes, 85,7%) que en las linfoblásticas (26 de los 40 pacientes, 65%) sin llegar a la significación estadística ($p = 0,27$).

En 23 de los niños con leucemias (49%) se refirió en la historia clínica antecedentes familiares de cáncer, en 7 casos en ambas ramas, en 8 casos en la rama paterna y en 8 en la rama materna. El antecedente de leucemia en familiares de primer grado de encontró en 4 casos (8,5%). En nuestra serie no se registraron hermanos con leucemias y uno de los casos provenía de embarazo gemelar. El antecedente personal más referido fue la infección aguda de vías aéreas en los meses previos (38 casos, 81%) y sólo en dos casos (4,25%) refirieron algún tipo de malformación, en ambos casos cardiopatía. El peso al nacimiento fue adecuado a la edad gestacional en 40 casos (85%), bajo peso en 3, dos de ellos prematuros (6,5%) y alto peso en 4 (8,5%). Se instauró lactancia materna en 41 casos (87,2%) y la mediana de tiempo en meses de lactancia materna fue de 2 meses (cuartiles 1-6, mínimo 0 y máximo 15 meses). La mediana de edad de la madre al nacimiento del niño fue de 31 años (cuartiles: 27-34, mínimo 21, máximo 40), sin variaciones significativas a lo largo del tiempo de estudio. Se constató el antecedente de abortos maternos en 5 casos (10,6%). El calendario vacunal no constó en los antecedentes del niño en tres casos, siendo adecuado en el resto.

En la tabla II se muestran los síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentemente encontrados. Destacan la astenia y fiebre prolongada como síntomas y el hallazgo de hepatoesplenomegalia y adenopatías en la exploración física.

La alteración analítica más frecuente fue el hallazgo de anemia, seguida de la leucocitosis, trombopenia y neutropenia (tabla II).

	n	%
Adenopatías	33	70,2
Hepatoesplenomegalia	31	66
Astenia	28	59,6
Fiebre prolongada	27	57,4
Palidez	26	55,3
Anorexia	20	42,6
Petequias	12	25,5
Dolor en extremidades	11	23,4
Dolor abdominal	9	19
Pérdida de peso	8	17
Anemia	35	74,5
Anemia < 7 g/dl	18	38,3
Trombopenia	22	46,8
Trombopenia < 20.000	6	12,7
Leucocitosis	28	59,6
Neutropenia	22	46,8
Neutropenia < 500	11	23,4

No se encontraron diferencias significativas en el número de leucocitos al diagnóstico entre leucemias linfoblásticas (mediana: 10.845, cuartiles: 5625-37300) y leucemias mieloblásticas (mediana: 12345, cuartiles: 3735-17607). Todos los niños con leucocitosis mayor a 50.000/mm³ fueron de casos de leucemia linfoblástica y la proporción de niños con LLT que presentó leucocitosis mayor a 50.000/mm³ fue significativamente mayor (3 de los 4 casos: 75%) que en los niños con LLB (5 de los 40 casos: 15%) p = 0,016.

En la tabla III se muestra el tipo de afectación de series en el hemograma al diagnóstico, siendo lo más frecuente la presencia de alteraciones en al menos dos de las series sanguíneas que ocurre hasta en un 87,2% de los casos. El porcentaje de blastos en médula ósea presentó una mediana del 93% (cuartiles: 88-97, min: 15, max: 99).

La frecuencia en los tipos morfológicos de las leucemias linfoblásticas fue: L1 en 23 casos (57,5%) y L2 en 17 casos (42,5%), sin casos de L3. En el caso de las leucemias mieloblásticas fueron en los siete casos de morfología diferente y un caso por cada tipo de los siguientes:

M0, M1, M2, M3, M4, M5 y leucemia de células dendríticas plasmocitoides, sin registrarse casos de M6 ni de M7.

Se dispuso de la información del estudio por biología molecular y/o citogenética en 24 de los 47 casos (51%). Las traslocaciones más frecuentemente encontradas fueron la ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), producto de la t(12;21) que fue positiva en un 9 casos (37,5 %), la MLL-AF4, producto de la t(4;11) encontrada en 2 casos (8,3%) y la BCR-ABL, producto de la t(9;22) 1 caso (4,1%).

La citometría de flujo fue realizada en 26 de los niños (55,3%). En 11 casos (42,2%) se encontró un índice de DNA de 1 (diploidia), en 10 casos

Tabla III: Frecuencia de afectación de series en el hemograma al diagnóstico

	n	%
Afectación de tres series	16	34
Anemia y trombopenia	15	31,9
Neutropenia y anemia	8	17
Neutropenia y trombopenia	27	57,4
Afectación de al menos dos series	41	87,2
Neutropenia aislada	3	6,4
Trombopenia aislada	2	4,3
Anemia aislada	1	2,1
Afectación de única serie	6	12,8

(38,5%) alta hiperploidia (más de 50 cromosomas), en 4 casos baja hiperploidia (15,3%) y en un caso hipoploidia (4%).

Las siete leucemias mieloblásticas de nuestra serie correspondieron en 6 de los casos a pacientes de los primeros periodos del estudio dónde no se realizaban estudios genéticos o de biología molecular y el paciente más reciente fue diagnosticado de leucemia de células dendríticas por citometría de flujo, sin alteraciones cromosómicas.

El LCR fue normal al diagnóstico en 45 de los 47 pacientes, siendo en dos no valorable por punción del LCR hemorrágica.

El riesgo en las leucemias linfoblásticas (n=40) establecido en dos grupos que aúnan las definiciones de los sucesivos protocolos en: ALTO RIESGO y NO ALTO RIESGO (riesgos intermedios y bajo riesgo o estándar) fue en nuestra serie de 11 casos de alto riesgo (27,5%) y no de alto riesgo en 29 casos (72,5%).

En 10 pacientes (21,3%) se produjo recaída, siendo todos pacientes con leucemias linfoblásticas (la recaída se produjo en el 25% de este tipo de leucemias). Recayeron 1 (25%) de los 4 casos de LLT y 9 (24,3%) de los 37 casos de LLB, sin diferencias significativas. En leucemias linfoblásticas la recaída se asoció con el mayor riesgo. Así recayeron 6 (54,5%) de los 11 niños de alto riesgo y solamente 4 (13,8%) de los 29 de NO alto riesgo, $p = 0,014$.

Fallecieron 12 pacientes (25,5%). De los 7 pacientes con leucemia mieloblástica murieron 3 (42,9%), en todos ellos sin alcanzarse la remisión, y de los 40 niños con leucemia linfoblástica murieron 9 (22,5%) ($p = 0,243$). La mayoría de los fallecimientos se produjeron en el primer año del diagnóstico con 5 casos, en el segundo 3, en el tercer año 2 casos, en el cuarto un caso y en el sexto un caso. La supervivencia global de la serie fue del 73% (IC 95%: 56-84%) (Figura 3).

Las leucemias linfoblásticas (n = 40, fallecidos = 9) presentaron una supervivencia global del 76% (IC95%: 59-86,7) y las leucemias mieoblásticas (n = 7, fallecidos = 3) del 54% (IC 95%: 40-71) (Log-Rank, $p = 0,07$) (Figura 4).

Las leucemias linfoblásticas B (n = 36, fallecidos = 8) presentaron una supervivencia global del 76% (IC95%: 59-86,7) y las linfoblásticas T (n = 4, fallecidos 1) del 75% (IC 95%: 56-89).

Por periodos en la serie **global de leucemias** en el periodo 1985-1995 (n = 24, fallecidos =10) la supervivencia fue del 58% (IC95%: 43-74) y en el periodo 2000-2016 (n = 23, fallecidos = 2) la supervivencia fue del 91% (IC 95%: 70-97) (Long-Rank, p = 0,018). (Figura 5). Por periodos en las **leucemias linfoblásticas** en el periodo 1985-1995 (n = 19, fallecidos =7) la supervivencia fue del 63% (IC95%: 45-79) y en el periodo 2000-2016 (n = 21, fallecidos = 2) la supervivencia fue del 90% (IC 95%: 70-97) (Long-Rank, p = 0,06). (Figura 6).

DISCUSION

El análisis de la distribución porcentual del cáncer infantil en nuestro estudio en relación a series nacionales^{3, 4, 5} e internacionales^{1, 2} es muy semejante para los tres grupos tumorales predominantes, que por orden de frecuencia, corresponden a leucemias, tumores del SNC y linfomas.

La tasa de incidencia de leucemia infantil en España es de 4,3-4,6 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años^{3, 4, 5}. En Valladolid hay una población pediátrica de 63.000 niños menores de 15 años, dividida en dos áreas, correspondiendo al área del HCU de Valladolid una población pediátrica de 31.500 niños, por lo que cabría esperar una incidencia estimada en nuestra muestra para el área de 1,35 casos anuales, muy parecida a la estimada en nuestro estudio con 1,2 casos por año cuando se excluyen los casos provenientes de otras provincias.

Analizando la edad de presentación de la leucemia, y comparando nuestros datos con los que encontramos en la literatura apreciamos que los valores son muy similares a otras series de pacientes que sitúan la edad de debut más frecuente en torno a los 4-5 años^{12,13}. Así la mediana de edad en nuestra serie fue de 3,6 años y en el 75% de los casos la edad de debut se encontró entre los 2,3-5,6 años. En leucemias linfoblásticas agudas, la edad de los niños con LLA de tipo T en nuestro trabajo fue significativamente mayor que en los niños con LLA de tipo B, como se constata en la bibliografía previa¹².

En cuanto a las diferencias de género en los niños con leucemia, de forma general en casi todas las series de pacientes reflejan un predominio de esta patología en varones, aunque las diferencias son variables entre los distintos trabajos publicados^{11,12}, siendo nuestra serie un ejemplo del

predominio del sexo femenino, salvo en las leucemias mieloblásticas y sobre todo en las linfoblásticas T en las que hemos encontrado predominio significativo en los varones, aunque es posible que este hallazgo se pueda deber al azar debido al escaso número de casos de leucemia mieloblástica y linfoblásticas T de nuestra serie.

Respecto al medio poblacional de los niños, un 32 % de los pacientes pertenecían al medio rural frente al 68% del medio urbano. Comparando los niños enfermos de leucemia con la población de nuestro medio, encontramos similitud en la proporción con la distribución poblacional, ya que según las cifras del Instituto Nacional de Estadística el 66% de la población de la provincia de Valladolid vive en medio urbano.

En estudios con series muy numerosas entre el 5-10% de los niños con leucemia han tenido familiares afectos de leucemias, mientras que entre la población sana sólo el 1-2% presentan familiares con dichos antecedentes²⁵. En consonancia en nuestra muestra 4 de los niños refirieron antecedentes de leucemia (8,5%) y 23 casos (49%) algún antecedente de cáncer en la familia. La agregación familiar puede obedecer a factores genéticos, ambientales o al azar pero también es conocido el sesgo de recuerdo de antecedentes que supone un diagnóstico como el de leucemia en la infancia.

Se ha asociado el peso elevado para la edad gestacional en el recién nacido con un aumento de riesgo de padecer leucemia aguda^{19,20, 26}. En la población sana de referencia el porcentaje de peso elevado para la edad gestacional es del 5-6%²⁷. En nuestra serie 4 niños con leucemia (8,5%) presentaron el antecedente de peso elevado para la edad gestacional.

Se instauró lactancia materna en 41 casos (87,2%), tasas muy parecidas a las aportadas a nivel nacional por el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría²⁸ y la mediana de tiempo en meses de lactancia materna fue de 2 meses, algo menos que las aportadas a nivel nacional, pero sin grandes diferencias.

Algunos autores relacionan el aumento de la edad materna en el momento del parto superior a 35 años con una mayor incidencia de leucemia¹⁸. En nuestro estudio la edad materna en el parto presentó una mediana de 31 años, muy parecida a la referida en el estudio Euro-Peristat, para la edad en

población de referencia. La tasa de abortos previos en nuestra serie (10%) es similar a la referida en población sana y no hemos encontrado el antecedente de historia repetida de pérdidas fetales como factor de riesgo para tener descendencia con leucemia, como encuentran algunas series²⁶.

Tanto los principales síntomas o signos asociados al diagnóstico de leucemia como los hallazgos de laboratorio y de exploración física que son aportados en nuestro trabajo se encuentran de forma similar en aportaciones previas^{11, 12, 25}, destacando la astenia y anorexia y fiebre persistente en niños con hallazgos en la exploración de adenopatías y hepatoesplenomegalia y citopenias en el hemograma. En nuestro trabajo todos los niños con leucocitosis mayor a 50.000/mm³ fueron de casos de leucemia linfoblástica y la proporción de niños con LLT que presentó leucocitosis mayor a 50.000/mm³ fue significativamente mayor (75%) que en los niños con LLB (15%) , en consonancia con aportaciones previas^{11, 12, 25}.

En nuestra serie el 85% de los casos correspondieron a leucemias linfoblásticas y un 15% a leucemias mieloblásticas; en las linfoblásticas predominaron las leucemias B (90%) sobre las T; y dentro de las LLB predominaron las morfologías L1 y L2, todos ellos resultados similares a los aportados en otros trabajos^{10-13, 25}.

Debido a lo extenso del nuestro periodo de estudio que incluye periodos en los que aún las técnicas de biología molecular y citogenética aun no estaban disponibles, solamente en aproximadamente la mitad de nuestros pacientes se dispuso de esta información. Las traslocaciones más frecuentemente encontradas fueron la ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), producto de la t(12;21) que fue positiva el 37,5 %, la MLL-AF4, producto de la t(4;11) poeitiva en el 8,3% y la BCR-ABL, producto de la t(9;22) en el 4,1% . En el 42,2% se encontró un índice de DNA de 1 (diploidia), en el 38,5% alta hiperploidia (más de 50 cromosomas), en el 15,3% baja hiperploidia y en el 4% hiplopidia. Los resultados aportados son similares a los aportados en grandes series que aportan estudio de citogenética y biología molecular^{10, 11, 12}.

En un estudio con un periodo de tiempo tan largo como el nuestro se han usado un gran número de protocolos diferentes y sucesivos para el tratamiento de los diferentes tipos de leucemias en la infancia. La valoración de

los estadios de riesgo en los distintos protocolos presentan criterios diferentes, por lo que es muy difícil establecer una comparación entre los pacientes que pertenecen a uno u otro grupo de riesgo dado, puesto que además se realiza una reclasificación en momentos puntuales del tratamiento en función de la respuesta al mismo, por lo que el grupo de riesgo inicial puede ser modificado. Analizando los diferentes protocolos y teniendo en cuenta el número limitado de casos de nuestra serie, se decidió agrupar a los pacientes en un grupo de mayor riesgo, que es el que menos ha variado en criterios a lo largo de los diferentes protocolos y en otro de no alto riesgo que agruparía los estadios de riesgo intermedio y bajo riesgo o estándar. La proporción de pacientes de alto riesgo en nuestra muestra fue del 27,5%, algo superior al estimado por otras series que lo sitúan en torno al 20%^{11, 12}.

Las series de pacientes publicadas reflejan tasas de recaída en torno al 20-25% en LLA y 30-35% para LMA¹⁰⁻¹³. En nuestro trabajo la tasa de recaídas para leucemia linfoblástica fue del 25%, asociándose como aportan otros autores, al mayor riesgo establecido. Para las leucemias mieloblásticas nuestra serie es muy pequeña para hacer comparaciones. No se produjeron recaídas, pero en los tres pacientes que fallecieron no se alcanzó la remisión de su leucemia.

La supervivencia global para todo el periodo de nuestra serie del 73%, baja al ser comparada con la supervivencia aportada por series recientes que se sitúan en torno al 80%^{3, 5, 12,13}; y más en consonancia con nuestro análisis por periodos dónde la supervivencia de nuestra muestra alcanza desde el año 2000 hasta la actualidad el 91%. La supervivencia de los niños con leucemia mieloblástica en nuestra serie, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes pertenecen al primer periodo de tiempo, se situó en el 54%, parecida a los datos de otras series que la sitúan cerca del 60%. La mayoría de las amplias series documenta una mejor supervivencia para las LLA B que para las LLA T, no encontrado en nuestro estudio posiblemente por el escaso número de pacientes con LLA T. Para la leucemia linfoblástica aguda a los largo de las últimas décadas se documenta un importante avance en las tasas de supervivencia, fenómeno que hemos podido comprobar también en nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

1. Las leucemias son el tipo de cáncer infantil más frecuente, seguidas de los tumores del SNC y los linfomas.

2. La edad más frecuente de presentación de las leucemias en la infancia se sitúa entre los 3 y 5 años en la leucemia linfoblástica B y entre los 6 y los 12 años en la leucemia linfoblástica T. No existen diferencias por sexo al analizar de forma global las leucemias infantiles. Dentro de las leucemias linfoblásticas la de tipo T es más frecuente en varones.

3. En nuestro medio no se aprecian como factores de riesgo relevantes para la leucemia en la infancia el medio urbano o rural, el peso al nacimiento, el tiempo de lactancia materna y la edad materna en el embarazo.

4. Los síntomas más frecuentes de presentación de la leucemia en la infancia son la astenia y anorexia y fiebre persistente en niños con hallazgos en la exploración de adenopatías y hepatoesplenomegalia y citopenias en el hemograma. La leucocitosis $>50.000/\text{mm}^3$ se asocia más frecuentemente a leucemia linfoblástica T.

5. La tasa de recaídas para leucemia linfoblástica se aproxima al 25%, asociándose al mayor estadio de riesgo.

6. La supervivencia global de las leucemias en nuestro medio ha mejorado en las últimas décadas, situándose en la actualidad en tasas cercanas al 90%.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun; 36 (4):277-85.
2. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5--a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):35-47.
3. Peris Bonet R, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980–2014. Registro Nacional de Tumores infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia; 2015. (Edición CD-Rom).
4. González García H, Blanco Quirós A, Valbuena Crespo C, Gutiérrez Meléndez P, Tamames Gómez y Castrodeza Sanz J. Incidencia del cáncer infantil en la Comunidad de Castilla y León (2003–2007). *An Pediatr (Barc).* 2010; 73(4):169–179.
5. Peris Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. En: *Hematología y Oncología Pediátricas*. L Madero, A Lassaletta y J Sevilla editores. Ergón. 2015. Majadahonda (Madrid). 263-270.
6. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)* Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> last accessed on (28/03/2016).
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
8. Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui CH, Ding L, et al. The pediatric cancer genome project. *Nat Genet.* 2012; 44: 619-622.
9. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: A genetic update. *Exp Hematol Oncol.* 2014; 3:16.
10. Pui CH, Carrol WL, Meschini S, Arceci R. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 551-65.
11. Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA, Cairo eds, MS, *Pediatric Hematology/Oncology Secrets*. Philadelphia. Hanley and Belfus Inc.; 2002; p. 109-14.
12. Lassaleta Atienza, A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral Sepeap. Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Volumen XX. Número 6.* 2016; 380-389.
13. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphocytic leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (Pizzo PA, Poplack DG, eds). Philadelphia: JB Lippincott, 2001; 518-565.
14. Gardner MJ. Father's occupational exposure to radiation and the raised level of childhood leukemia near the Sellafield Nuclear Plant. *Environ Health Perspect.* 1991; 94:5–7.

15. Myers A, Cilyden A, Cartwright RA, Cartwright SC. Childhood cancer and overhead powerlines: a case-control study. *Br J Cancer*. 1990; 62:1008–1014.
16. Rivard CE, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology*. 2003; 14:437–441.
17. Lowengart RA. Childhood leukemia and parent's occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst*. 1987; 79:39–46.
18. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relationship to childhood cancers. *Int J Epidemiol*. 2001; 30:1428–1437.
19. Robison LL, Codd M, Gunderson P, Neglia JP, Smithson WA, King FL. Birth weight as a risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1987; 4:63–72.
20. Ross JA, Potter JD, Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Evaluating the relationship among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol*. 1997; 7:172–179.
21. Peris-Bonet R, Izarzugaza MI, Chirlaque MD, et. al. Incidence, survival and trends for cancer in adolescents in Spain: Presentation of a cooperative study of Spanish cancer registries. XXXVII Meeting of the Group for the Epidemiology and Cancer Registry in Countries of Latin Language (GRELL). Porto, 2012.
22. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A, et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *EurJCancer*. 2006; 42:1915–51.
23. European Network of Cancer Registries. Accesible en red [consultado 15/2/2016]. Disponible en: <http://www.enccr.com.fr/>.
24. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, and Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edn. *Cancer*. 2005; 103: 1457–1467.
25. Ferrís Tortajada J, Garcia Castell J, Lopéz Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. *An Pediatr*. 1999; 50:439-446.
26. Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1991; 68:1351–1355.
27. Alonso, V., Fuster, V., Luna, F., La Evolución del Peso al Nacer en España (1981-2002) y su relación con las características de la Reproducción. *Antropo* 2005; 10, 51-60.
28. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Informe técnico sobre la lactancia materna en España. *An Esp Pediatr* 1999; 50:333-340.

ANEXO: Figuras 3, 4, 5 y 6

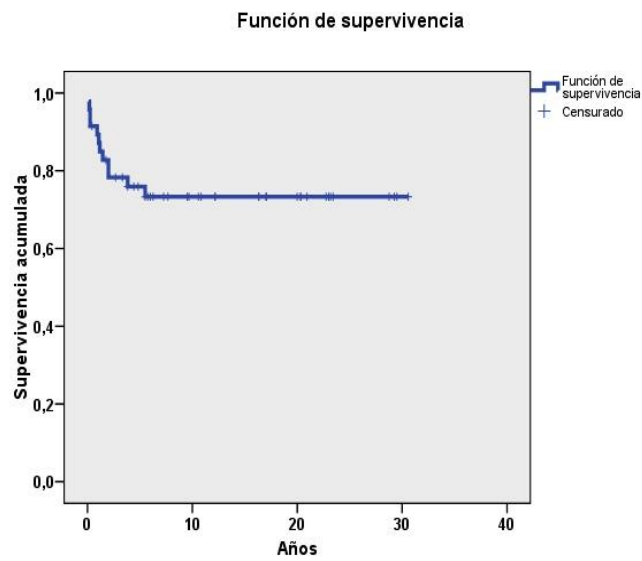


Figura 3: Supervivencia global de la serie de leucemias

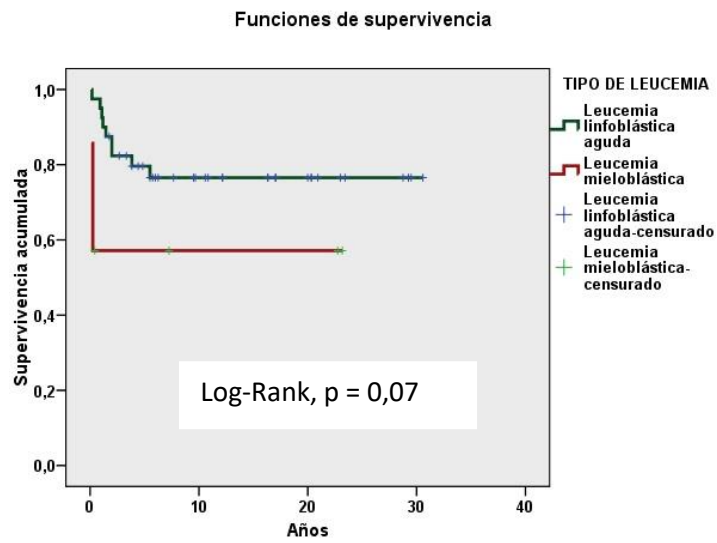


Figura 4: Supervivencia global en leucemias linfoblásticas y mieloblásticas

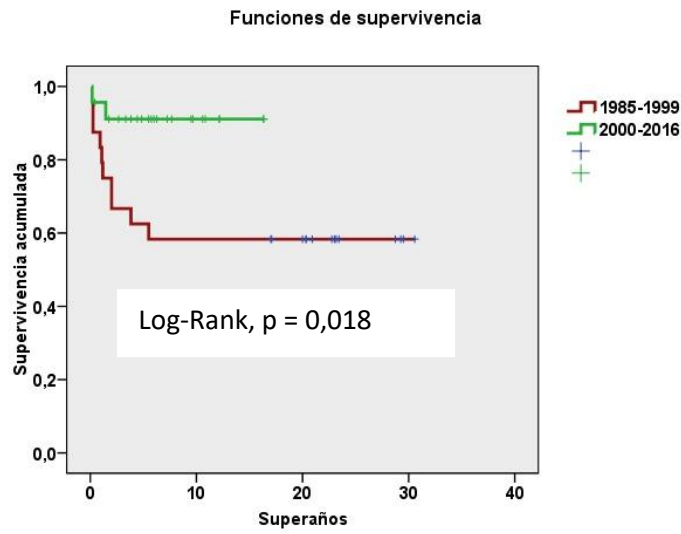


Figura 5: Supervivencia por periodos en el global de leucemias

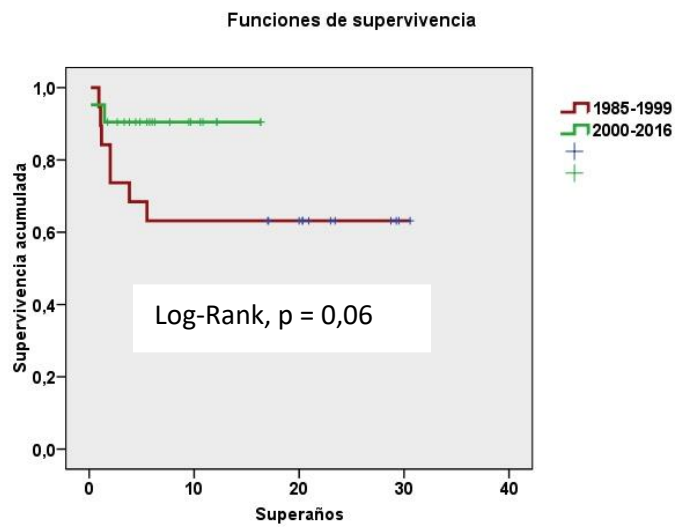


Figura 6: Supervivencia por periodos en leucemias linfoblásticas