



Universidad de Valladolid

INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

*TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA*



Alumno: Belén Fernández Jaramillo

Tutor: M^a Jesús Peñarrubia Ponce

Curso 2024-2025

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS.....	5
MÉTODOS.....	5
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	7
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

Como en otras neoplasias, en la leucemia linfática crónica (LLC) se describe la aparición de segundas neoplasias primarias (SNP) con una incidencia superior a la de la población general. Estas neoplasias podrían condicionar la supervivencia, habitualmente larga, de los pacientes con LLC. Pretendemos describir a los pacientes de LLC de nuestro medio, comparar la incidencia de SNP de pacientes con LLC con la de la población general, y analizar si la SNP se asocia a diferencias clínicas en los pacientes LLC.

El estudio es un análisis retrospectivo de la historia clínica electrónica de 243 pacientes con diagnóstico de LLC en HCUV desde 01/01/2010 hasta 31/12/2020. Entre las variables recogidas, se encuentran: datos clínicos básicos, parámetros analíticos, neoplasias previas o secundarias, líneas de tratamiento y supervivencia.

El 60% de la serie eran hombres, la mediana de edad al diagnóstico de la LLC ha sido de 71 años, el 20% de los pacientes habían sido diagnosticados de una neoplasia antes del diagnóstico de la LLC, menos de un tercio de la muestra requirió tratamiento para la leucemia, el 26% ha desarrollado neoplasias secundarias, mientras que el 33% falleció antes del momento de la recogida. Al comparar la incidencia de SNP (excluyendo cáncer de piel no melanoma, CPNM) en los pacientes de nuestra serie con la población general mayor de 40 años, observamos que es mayor que la esperada. Hemos observado una mayor incidencia de la esperada de CPNM, CCR, cáncer de próstata, de pulmón, mama, vejiga, estómago, cerebro, mieloma múltiple. El rango en el que el incremento de la incidencia de los distintos tumores, excepto el de páncreas, es más marcado es entre los 55 y los 74 años.

En la comparación de pacientes sin segunda neoplasia con pacientes con segunda neoplasia de tipo CPNM, no observamos diferencias en ninguna de las variables estudiadas, salvo el tiempo de seguimiento y haber recibido 3 o más líneas de tratamiento. Al comparar a los pacientes sin segunda neoplasia con pacientes con segunda neoplasia excluyendo a aquellos que solo padecen CPNM como única segunda neoplasia, comprobamos que la SNP se asocia al sexo masculino. Hemos encontrado un incremento de la mortalidad en los pacientes con SNP que rozó la significación estadística.

Podemos concluir que los pacientes diagnosticados de LLC en nuestro medio tienen una mayor incidencia de otras neoplasias que la población general. Las neoplasias con mayor ratio de incidencia estandarizada han sido: CPNM, mieloma, tumor cerebral y cáncer gástrico. No hemos podido demostrar diferencias clínicas significativas a las que se asocien las SNP.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos B maduros funcionalmente no competentes, que se acumulan de forma progresiva. Es la leucemia más diagnosticada en adultos en Occidente. Se diagnostica en torno a los 70 años y predomina en el sexo masculino.

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad es un diagnóstico accidental tras el hallazgo casual de una leucocitosis con linfocitosis ($>5 \times 10^9/l$) en una analítica de control. Entre los pacientes sintomáticos, se encuentra la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia o síntomas B. La anemia y trombocitopenia pueden aparecer a medida que la enfermedad progresa(1,2).

El diagnóstico se confirma tras la detección del inmunofenotipo que caracteriza a los linfocitos de la LLC en una citometría de flujo de una muestra de sangre periférica, con expresión de CD5, CD19, CD20, CD22, CD23 y CD79b (3) .

En función del estado clínico y analítico del paciente y de la indicación de iniciar tratamiento, se realizan estudios para detectar la presencia de alteraciones citogenéticas y alteraciones moleculares. Ambas determinan el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Entre las alteraciones citogenéticas se encuentran: deleción 13q, deleción 11q, deleción 17p y trisomía 12. Entre las alteraciones moleculares: mutaciones de TP53 y de IGHV.

En cuanto al tratamiento, la mayor parte de los pacientes no lo necesitan en el momento del diagnóstico, se les hace un seguimiento periódico en el que se vigila si cumplen alguno de los criterios para iniciar el tratamiento, como son: la duplicación de la cifra de linfocitos en menos de 6 meses, la aparición de anemia o trombocitopenia no autoinmunes, sintomatología constitucional, esplenomegalia o adenopatías masivas progresivas o sintomáticas.

Hasta hace una década, el tratamiento de elección de la LLC era la immunoquimioterapia, utilizando agentes alquilantes (ciclofosfamida, bendamustina o clorambucilo), análogos de las purinas (fludarabina) junto con anticuerpos frente a CD20 (rituximab u obinutuzumab). Tras la publicación de estudios que demostraron una mayor supervivencia, tanto libre de enfermedad como global, con el uso de terapias dirigidas frente a la immuno-quimioterapia, son los fármacos como los inhibidores de tirosin-

quinasa de Bruton (BTK) (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib) o de BCL2 (venetoclax) los de elección en la actualidad (4,5). La aparición de estos nuevos fármacos dirigidos a dianas más específicas, han conseguido incrementar la supervivencia de estos pacientes, que ya alcanza los 10 años de mediana. Estos fármacos consiguen cronificar la enfermedad, por lo que son muchos los pacientes que fallecen con la enfermedad pero no de ella.

Varios estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes con LLC tienen más riesgo de desarrollar segundas neoplasias primarias (SNP). Se desconoce si la causa de estas radica en la predisposición con la que parten estos pacientes a lo que se añade el estado de inmunosupresión que produce esta enfermedad o si, por el contrario, pueda ser consecuencia del tratamiento.

Resulta interesante tratar de aclarar si, también en nuestra población, se confirma una mayor incidencia de SNP en estos pacientes y, en caso de que así sea, tratar de dilucidar la causa o factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, a los que se asocia.

OBJETIVOS

Nuestro principal objetivo es determinar la incidencia de SNP en pacientes con LLC en nuestro medio. Como objetivos secundarios:

1. Caracterizar los pacientes con diagnóstico de LLC en nuestro medio.
2. Comparar la incidencia de SNP en nuestro medio con la de la población general española publicada por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, de la Organización Mundial de la Salud.
3. Determinar si existe asociación entre las características de estos pacientes, sus tratamientos y la aparición de SNP.

MÉTODOS

Hemos estudiado a los pacientes diagnosticados de LLC en el servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre 2020. La serie de pacientes procede del registro interno del servicio de Hematología que incluye 248 pacientes diagnosticados de LLC en este periodo señalado. Habiendo incluido 3 pacientes con diagnóstico de linfoma linfocítico bien diferenciado que corresponden a la misma entidad, pero sin expresión en sangre

periférica. Se han excluido del estudio 5 pacientes por tener un seguimiento inferior a tres meses desde el diagnóstico de la LLC.

Se ha realizado una recogida de datos de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica (Jimena IV) de los 243 pacientes desde la fecha de su diagnóstico de la LLC hasta el 15 de abril de 2025 o hasta su fallecimiento o pérdida de seguimiento, en caso de que estos se hayan producido antes. Los hallazgos encontrados y los acontecimientos que han tenido lugar a lo largo de ese periodo de tiempo se han recogido en una base de datos anonimizada (RedCap). Las variables recogidas han sido:

- Datos demográficos: sexo, fecha de nacimiento, tabaquismo, fecha de diagnóstico de LLC, fecha de fallecimiento y causa en caso de exitus.
- Antecedentes neoplásicos: fecha de diagnóstico y tipo de neoplasia.
- Datos de la exploración física en el momento del diagnóstico: adenopatías y esplenomegalia.
- Datos de laboratorio en el momento del diagnóstico: hemoglobina (g/dl), leucocitos ($10^9/l$), linfocitos ($10^9/l$), plaquetas ($10^9/l$).
- Mutaciones: alteraciones citogenéticas, IGHV, TP53.
- Tratamiento de la LLC: primera línea y sucesivas.
- Aparición de SNP: fecha de diagnóstico y tipo.
- Tiempo de seguimiento: tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de LLC hasta el 15 de abril de 2025 o fecha de exitus. En caso de pérdida de seguimiento en el servicio de Hematología, se ha considerado la fecha de última referencia del paciente en la historia electrónica.

Se han considerado como SNP aquellas diagnosticadas, como mínimo, tres meses después de la fecha de diagnóstico de la LLC. Por lo tanto, aquellas diagnosticadas en un intervalo de tiempo menor, se consideran neoplasias previas por no poder asumir con seguridad si es una neoplasia previa o posterior a la LLC.

La incidencia de SNP en el grupo de pacientes a estudio se ha comparado con la incidencia de cáncer en la población española publicada por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (6). Sin embargo, al no incluir datos sobre la incidencia de cáncer de piel no melanoma (CPNM), que incluye el carcinoma basocelular y epidermoide, esta se ha comparado con las incidencias de estos cánceres en la población española publicadas por Tejera-Vaquerizo et al (7).

El estudio ha sido autorizado por el Comité de Ética de las áreas de Salud de Valladolid.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las variables continuas se han expresado en media y desviación estándar en caso de tener una distribución normal; y con mediana y rango en caso de distribución no normal. La normalidad de las variables continuas se ha comprobado con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Las variables discontinuas se han expresado en frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de las variables continuas se ha empleado el test T-de-Student en caso de distribución normal, y el test de U Mann Whitney en caso de distribución no normal. Para la comparación de las variables discontinuas se ha empleado el test Chi cuadrado con corrección de Pfisher.

Las ratios de incidencia estandarizada (SIR) se han calculado a partir de la incidencia de cáncer en la población española publicada por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, de la Organización Mundial de la Salud. Salvo en el caso del sarcoma y el tumor de origen desconocido. El cálculo del intervalo de confianza al 95% de las SIR se ha realizado a través del método Chi cuadrado, asumiendo que los casos observados siguen la distribución de Poisson.

Se ha mostrado la supervivencia de los pacientes con curvas de Kaplan-Meier. Y se han comparado con los test de Log Rank y Tarone-Ware. Se ha considerado un p valor estadísticamente significativo inferior a 0'05. Se ha empleado el programa IBM SPSS Statistics versión 30.0.0.0, para todos los cálculos estadísticos.

RESULTADOS

1. Características generales de los pacientes

La edad al diagnóstico de la LLC de los 243 pacientes es 71 años (38-93). El 60% de los pacientes son hombres. El 39% es fumador o exfumador. Se han encontrado diagnósticos de neoplasias previas a la LLC en cincuenta pacientes (20%). La mediana de seguimiento de estos pacientes ha sido de 76 meses (3-175).

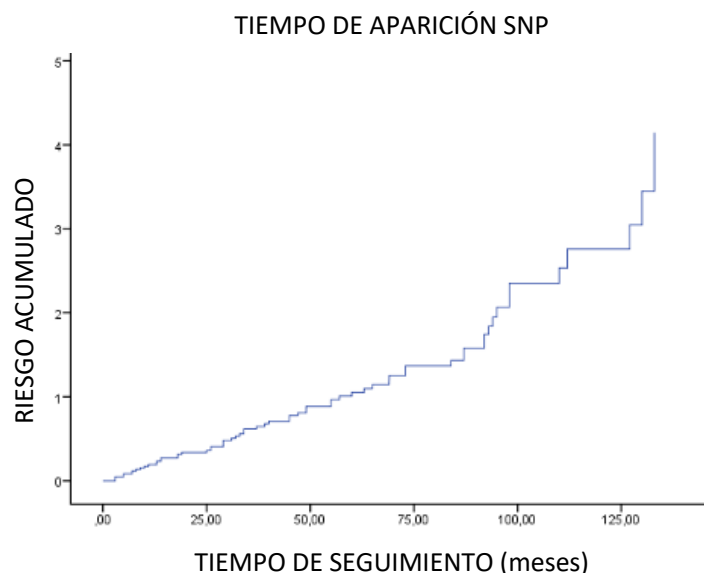
En cuanto a la presencia de mutaciones, el 45% de los pacientes presentan mutación de IGHV y un 73% presenta al menos una alteración citogenética, siendo la más

frecuente la delección 13q, al encontrarse en el 63% de ellos. La mutación de TP53 se ha encontrado en el 12% de los pacientes.

Setenta y cinco pacientes (30%) precisaron tratamiento para la LLC. Veinticinco pacientes (10%) recibieron una segunda línea de tratamiento, y 5 (2%) una tercera línea. En todas las líneas de tratamiento, ha sido el Ibrutinib el fármaco más utilizado.

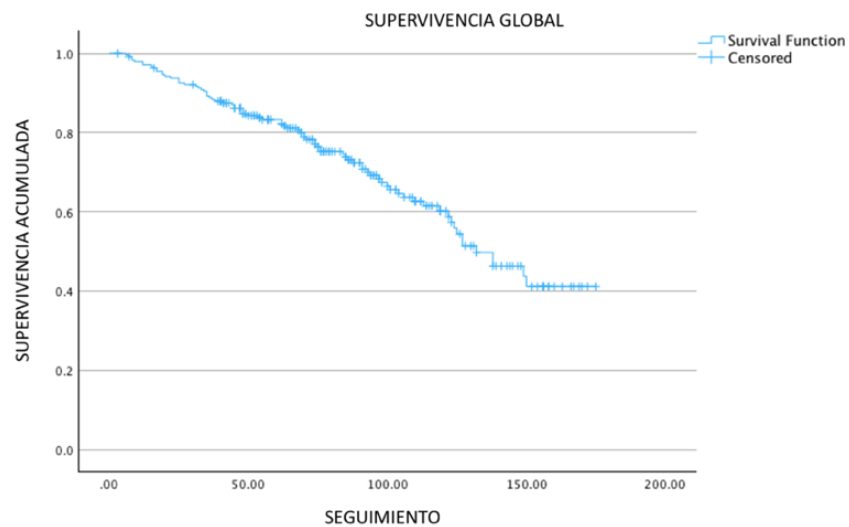
Se ha diagnosticado una SNP a 64 pacientes (26%) con una mediana de edad de 74 años. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la LLC al de la SNP ha sido de 41'5 meses (3-146). Las CPNM (carcinoma basocelular y epidermoide) (CPNM) han sido las más frecuentes, diagnosticándose en 34 pacientes (14%). Veintidós pacientes desarrollaron un carcinoma basocelular como única neoplasia cutánea. Todos evolucionaron favorablemente con la resección. En 3 aparecieron nuevos carcinomas basocelulares. Finalmente, 11 pacientes desarrollaron un carcinoma escamoso. De ellos, 2 presentaron una evolución agresiva con recidivas locales, que requirieron la administración de radioterapia y, ante la falta de adecuada respuesta, la administración de terapia sistémica con inhibidores de check-point.

Se han diagnosticado a 41 pacientes un total de 46 segundas neoplasias excluyendo los CPNM, en orden han sido: cáncer colorrectal (CCR) en 9 pacientes, cáncer de próstata en 6 hombres, cáncer de mama en 5 mujeres, de pulmón en 5 pacientes, estómago y vejiga en 3 pacientes cada uno. Veintiún pacientes (8'6%) han sido diagnosticados de más de una SNP.



Un tercio de los pacientes fallecieron durante su seguimiento, 6 (2'5%) a causa de su LLC, 18 (7'5%) debido a una SNP y 55 (22'5%) fallecieron por otras causas. Se ha

perdido el seguimiento por parte del servicio de Hematología de 4 los pacientes cuyo estado de supervivencia es desconocido.



Sexo hombre	60% (146/243)
Edad (años)	71 (38-93)
Tabaquismo	Fumador: 6´6% (16/243) Exfumador: 31´3% (76/243) No fumador: 34´5% (84/243)
Adenopatías al diagnóstico	24´3% (59/243)
Esplenomegalia al diagnóstico	5´8% (14/243)
Mutación IGHV	45´3% (48/106)
Mutación citogenética	72´9% (70/96) - Deleción 13q: 62´9% (44/70) - Trisomía 12: 24´3% (17/70) - Deleción 17p: 14´3% (10/70) - Deleción 11q: 12´3% (9/70)
Mutación TP53	12´5% (8/64)
Hemoglobina al diagnóstico (g/dl)	14´5 (6´9-17´7)
Leucocitos al diagnóstico ($\times 10^9/l$)	15 (4-344)
Linfocitos al diagnóstico ($10^9/l$)	9´34 (1-337)
Plaquetas al diagnóstico ($10^9/l$)	191´5 (3-742)

Primera línea de tratamiento	30'8% (75/243) - Ibrutinib: 34'7% (26/75) - R-Bendabustina: 17'3% (13/75) - Clorambucilo: 10'7% (8/75) - FCR: 8% (6/75) - Venetoclax-Obinutuzumab: 8% (6/75) - Clorambucilo-Obinutuzumab: 6'7% (5/75) - Acalabrutinib: 5'3% (4/75) - Ibrutinib-Venetoclax: 1'3% (1/75) - Otros: 8% (6/75)
Segunda línea de tratamiento	33'3% (25/75) - Ibrutinib: 36% (9/25) - Venetoclax: 28% (7/25) - Acalabrutinib: 12% (3/25) - R-Bendamustina: 8% (2/25) - Otros: 16% (4/25)
Tercera línea de tratamiento	20% (5/25) - Ibrutinib: 40% (2/5) - Venetoclax: 20% (1/5) - Otros: 40% (2/5)
Neoplasia previa a LLC	20'6% (50/243)
Segunda neoplasia primaria	26'3% (64/243) - Basocelular: (22/64) 34'4% - Epidermoide: (12/64) 18'8% - Colon-recto: (9/64) 14% - Próstata: (6/64) 9'4% - Pulmón, mama: (5/64) 7'8% - Vejiga, estómago: (3/64) 4'7% - Melanoma, cerebro, sarcoma, MM y otras: (2/64) 3'1% - Páncreas, endometrio, ovario, leucemia, sitio primario desconocido: (1/64) 1'6%
Tercera neoplasia o sucesivas	32'8% (21/64)
Éxitus	33'3% (81/243) - Debido a LLC: 7'4% (6/81) - Debido a 2ª neoplasia: 22'2% (18/81) - Otros: 67'9% (55/81)
Pérdida de seguimiento	1'64% (4/243)
Seguimiento (meses)	76 (3-175)
Tiempo hasta diagnóstico SNP (meses)	41'5 (3-146)
Edad al diagnóstico SNP (años)	74 (59-94)

Tabla 1. IGHV: región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; LLC: leucemia linfática crónica; SNP: segunda neoplasia primaria. MM: mieloma múltiple.

2. Comparar la incidencia de segundas neoplasias de nuestra muestra con la de la población general española

La incidencia global de cáncer en la muestra a estudio, sin tener en cuenta los CPNM, es 3´7 veces mayor de lo esperado, al compararlo con la población española mayor de cuarenta años.

	<i>Casos observados</i>	<i>Incidencia observada (10⁵/año)</i>	<i>Incidencia esperada (10⁵/año)</i>	<i>SIR IC 95%</i>
<i>Todos los cánceres*</i>	46	2825´5	745´7	3´7 (3´65-3´93)

Tabla 2. *excepto CPNM (carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide). SIR: tasa de incidencia estandarizada.

Hemos observado una mayor incidencia de la esperada de CCR, cáncer de próstata, de pulmón, mama, vejiga, estómago, melanoma cutáneo, cerebro, mieloma múltiple, endometrio, ovario y leucemia. Siendo llamativo el aumento de incidencia del mieloma múltiple, tumor cerebral y gástrico, tal y como se representa en la tabla 3.

Tipo de neoplasia	Casos observados	Incidencia observada /10⁵/año	Incidencia esperada 10⁵/año	SIR IC 95%
Basocelular	22	1351´3	113,1	12´0 (11´3-12´6)
Epidermoide	12	737´1	38´2	19´3 (17´9-20´7)
Colón-recto	9	552´8	103´7	5´3 (4´9-5´8)
Pulmón	5	307´1	86´3	3´5 (3´2-4)
Mama*	5	769´3	219´7	3´5 (3´3-3´8)
Próstata*	6	613´4	207´6	3 (2´7-3´2)
Vejiga	3	184´3	59´3	3´1 (2´7-3´6)
Estómago	3	184´3	17´9	10´3 (8´9-11´9)
Melanoma	2	122´8	16´1	7´6 (6´3-9´1)
Cerebro	2	122´8	11´6	10´6 (8´8-12´6)
Mieloma	2	122´8	8´4	14´6 (12´1-17´5)
Páncreas	1	61´4	23´1	2´7 (2-3´4)
Endometrio*	1	153´9	39´5	3´9 (3´3-4´6)
Ovario*	1	153´9	20´8	7´4 (6´3-8´7)
Leucemia	1	61´4	13´5	4´5 (3´5-5´8)

Tabla 3. *: ajustados por sexo. SIR: tasa de incidencia estandarizada. Seguimiento medio 80´4 meses. Incidencia esperada en la población española mayor de 40 años publicada por la IARC de la WHO (6) para todos los cánceres excepto para el basocelular y epidermoide, cuyas incidencias esperadas se han obtenido de Tejera-Vaquerizo et al (7).

La incidencia observada en la población a estudio de cánceres de riñón, hígado, tiroides, cérvix, esófago, cavidad oral, laringe es menor de la esperada al no registrar ningún caso en la serie estudiada.

	Casos observados	Incidencia observada	Incidencia esperada
Riñón	0	0	25´9
Hígado	0	0	18´2
Tiroides	0	0	15´3

Cérvix	0	0	12'6
Cavidad oral	0	0	11'1
Laringe	0	0	9'6
Esófago	0	0	6'5

Tabla 4. SNP no observadas en nuestra serie.

En el análisis de la incidencia por rangos de edad, comprobamos que el rango de edad en el que el incremento de la incidencia de los distintos tumores, excepto el de páncreas, es más marcado es entre los 55 y los 74 años, tal y como se refleja en la tabla 5.

Tipo de neoplasia	Casos observados	Incidencia observada (10⁵/año)	Incidencia esperada (10⁵/año)	SIR IC 95%
CCR				
- 35-54 años	0/12	0	22'1	0
- 55-74 años	4/105	568'6	167'8	3'4 (3'1-3'7)
- >74 años	5/126	592'3	326'4	1'8 (1'7-2)
Pulmón				
- 35-54 años	0/12	0	19	0
- 55-74 años	4/105	568'6	148'3	3'8 (3'5-4'1)
- >74 años	1/126	118'5	201'8	0'6 (0'5-0'7)
Mama*				
- 35-54 años	0/5	0	162	0
- 55-74 años	4/46	1297'9	263'2	4'9 (4'7-5'2)
- >74 años	1/46	324'5	220	1'5 (1'3-1'6)
Próstata*				
- 35-54 años	0/7	0	17'4	0
- 55-74 años	3/59	758'9	410	1'85 (1'7-2)
- >74 años	3/80	559'7	456'5	1'22 (1'1-1'3)
Vejiga				
- 35-54 años	0/12	0	12'3	0
- 55-74 años	2/105	284'3	101	2'8 (2'5-3'2)
- >74 años	1/126	118'5	157'2	0'75 (0'6-0'9)
Estómago				
- 35-54 años	0/12	0	4'7	0
- 55-74 años	2/105	284'3	26'7	10'6 (9'5-12)
- >74 años	1/126	118'5	64'5	1'8 (1'5-2'2)
Melanoma				
- 35-54 años	0/12	0	10'4	0
- 55-74 años	1/105	142'3	20'4	7'0 (5'9-8'2)
- >74 años	1/126	118'5	31'8	3'7 (3'1-4'5)
Cerebro				
- 35-54 años	0/12	0	5'9	0
- 55-74 años	1/105	142'3	16'2	8'8 (7'4-10'4)

- >74 años	1/126	118'5	24	4'9 (4'1-5'9)
Mieloma múltiple				
- 35-54 años	0/12	0	1'2	0
- 55-74 años	1/105	142'3	13'8	10'3 (8'7-12'2)
- >74 años	1/126	118'5	32	3'7 (3'1-4'4)
Páncreas				
- 35-54 años	0/12	0	5'5	0
- 55-74 años	0/105	0	36'3	0
- >74 años	1/126	118'5	73'8	1'6 (1'3-1'9)
Endometrio*				
- 35-54 años	0/5	0	14	0
- 55-74 años	1/46	324'5	63'4	5'1 (4'6-5'7)
- >74 años	0/46	0	63'5	0
Ovario*				
- 35-54 años	0/5	0	12'1	0
- 55-74 años	1/46	324'5	28'4	11'4 (10'2-12'7)
- >74 años	0/46	0	27'1	0
Leucemia				
- 35-54 años	0/12	0	3'7	0
- 55-74 años	1/105	142'3	19'8	7'2 (6'1-8'5)
- >74 años	0/126	0	50'8	0

Tabla 5. *: ajustados por sexo. CCR: cáncer colorrectal; SIR: tasa de incidencia estandarizada.

3. Determinar si existe asociación entre las características de estos pacientes, sus tratamientos y la aparición de segundas neoplasias primarias.

3.1. Comparación de pacientes sin segunda neoplasia con pacientes con segunda neoplasia de tipo CPNM.

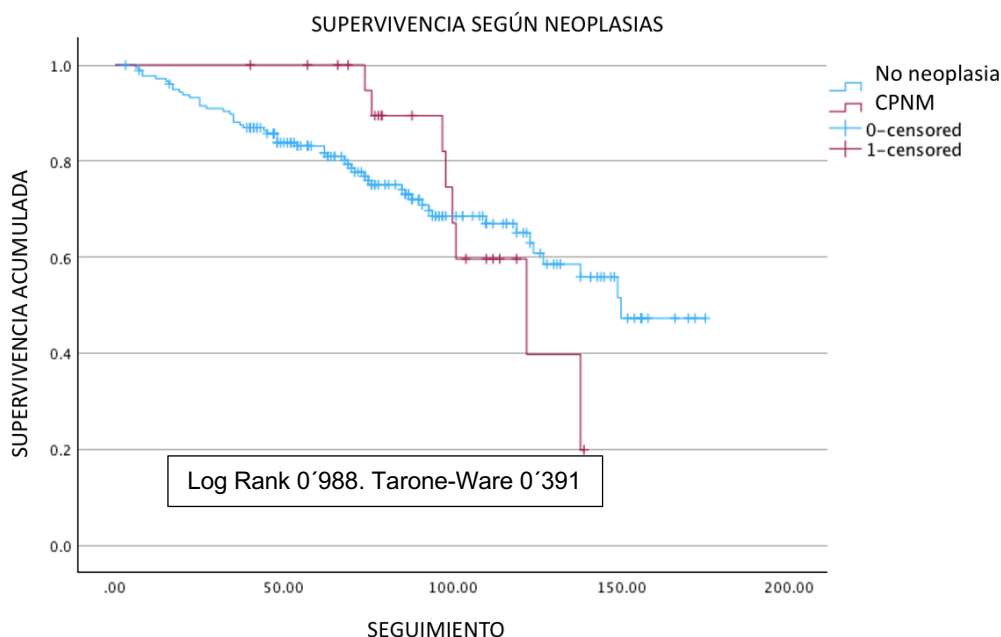
No observamos diferencias en ninguna de las variables estudiadas, salvo el tiempo de seguimiento de los pacientes, 74 (3-175) vs 97 (40-139) meses, $p=0'035$; y haber recibido 3 o más líneas de tratamiento, 1'1% vs 8'7%, $p=0'040$. Los datos calculados se encuentran en la tabla 6.

	Sin segunda neoplasia (179)	Segunda neoplasia CPNM (23)	p
Sexo (hombres)	55'3% (99)	65'2% (15)	0'367
Edad	71 (38-93)	77 (63-84)	0'125
Tabaquismo	36'9% (66)	43'5% (10)	0'703
Adenopatías al diagnóstico	22'3% (40)	30'4% (7)	0'554
Esplenomegalia al diagnóstico	5'6% (10)	8'7% (2)	0'655
Mutación IGHV	18'5% (33)	21'7% (5)	0'538
Mutación citogenética	27'4% (49)	43'5% (10)	0'238
Mutación TP53	2'8% (5)	9'1% (2)	0'090
Hemoglobina al diagnóstico (g/dl)	14'5 (7'1-17'7)	14'2 (12'3-16'8)	0'726

Leucocitos al diagnóstico (x10⁵)	15'08 (4-344)	14'91 (5-123)	0'710
Linfocitos al diagnóstico (x10⁵)	9'44 (1-337)	9'03 (3-105)	0'619
Plaquetas al diagnóstico (x10⁵)	193'5 (3-460)	172 (100-752)	0'181
Tiempo de seguimiento (meses)	74 (3-175)	97 (40-139)	0'035
Tratamiento	28'5% (51)	47'8% (11)	0'058
Segunda línea de tratamiento	10'1% (18)	13% (3)	0'853
Tercera línea de tratamiento	1'1% (2)	8'7% (2)	0'040
Tratamiento antiguo**	37'3% (19/51)	54'5% (6/11)	0'289
Neoplasia previa a LLC	19'6% (35)	26'1% (6)	0'463
Éxito	29'6% (53)	34'8% (8)	0'657

Tabla 6. CPNM: cáncer de piel no melanoma; LLC: leucemia linfática crónica; IGHV: región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina. **Tratamiento antiguo: Bendamustina, Clorambucilo y FCR. U Mann Whitney, Chi cuadrado.

En la siguiente gráfica se representa la supervivencia de los pacientes sin SNP y los pacientes con SNP. Las diferencias no han sido estadísticamente significativas.



3.2. Comparación de pacientes sin segunda neoplasia con pacientes con segunda neoplasia excluyendo a aquellos que solo padecen CPNM como única segunda neoplasia.

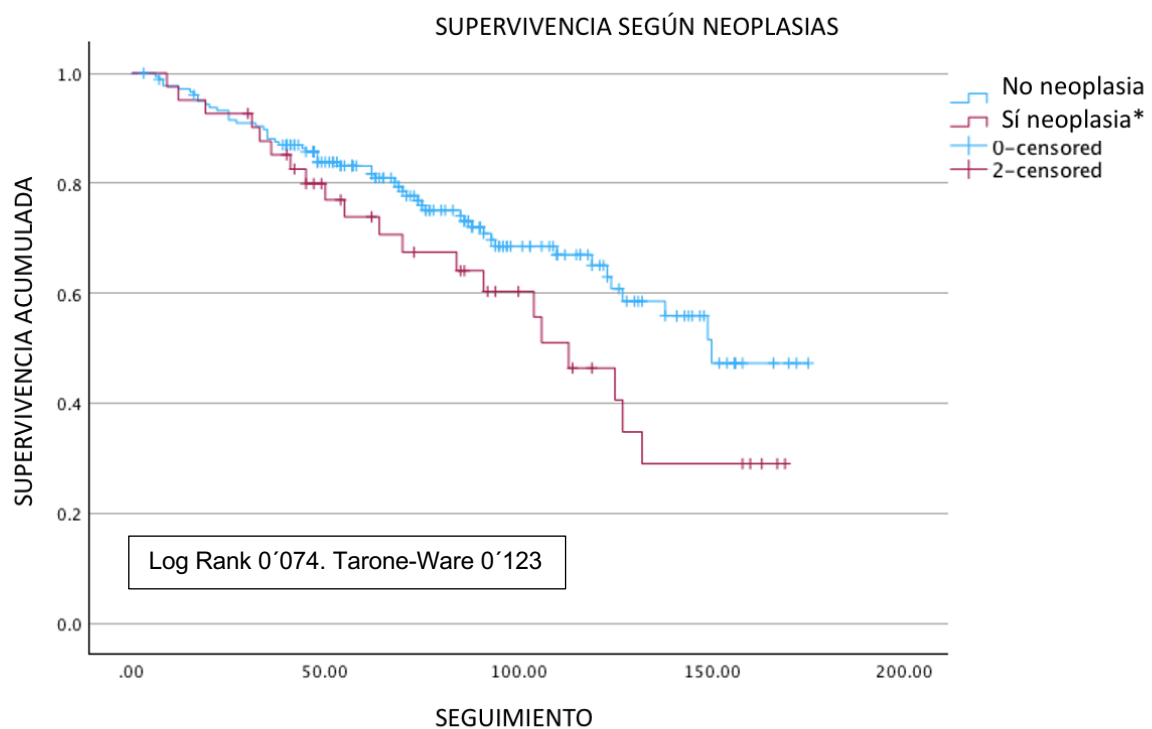
Al excluir a los pacientes con CPNM como SNP, comprobamos que la SNP se asocia al sexo masculino, 55'3% vs 78%, $p=0'007$. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables estudiadas. Aunque hemos comprobado un incremento de la mortalidad que rozó la significación estadística, 29'6% vs 48'8%, $p=0'062$. Los datos calculados se pueden consultar en la tabla.

	Sin segunda neoplasia (179)	Segunda neoplasia excluyendo CPNM* (41)	p
Sexo (hombres)	55'3% (99)	78% (32)	0'007

Edad	71 (38-93)	70 (56-87)	0'493
Tabaquismo	36'9% (66)	46'3% (19)	0'501
Adenopatías al diagnóstico	22'3% (40)	29'3% (12)	0'634
Esplenomegalia al diagnóstico	5'6% (10)	4'9% (2)	0'613
Mutación IGHV	18'5% (33)	24'4% (10)	0'305
Mutación citogenética	27'4% (49)	26'8% (11)	0'432
Mutación TP53	2'8% (5)	2'5% (1)	0'928
Hemoglobina al diagnóstico	14'5 (7'1-17'7)	15 (6'9-17'5)	0'072
Leucocitos al diagnóstico	15'08 (4-344)	14'66 (5-46)	0'808
Linfocitos al diagnóstico	9'44 (1-337)	8'36 (2-35)	0'316
Plaquetas al diagnóstico	193'5 (3-460)	203 (95-438)	0'465
Tiempo de seguimiento (meses)	74 (3-175)	73 (9-169)	0'998
Tratamiento	28'5% (51)	31'7% (13)	0'683
Segunda línea de tratamiento	10'1% (18)	9'8% (4)	0'519
Tercera línea de tratamiento	1'1% (2)	2'4% (1)	0'767
Tratamiento antiguo **	37'3% (19/51)	53'8% (7/13)	0'277
Neoplasia previa a LLC	19'6% (35)	22% (9)	0'729
Éxito	29'6% (53)	48'8% (20)	0'062

Tabla 7. CPNM: cáncer de piel no melanoma; LLC: leucemia linfática crónica; IGHV: región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina. **Tratamiento antiguo: Bendamustina, Clorambucilo y FCR. U Mann Whitney, Chi cuadrado.

La siguiente gráfica refleja la supervivencia de pacientes sin SNP y con SNP excluyendo a aquellos que solo padecen CPNM como única SNP. Las diferencias no han sido estadísticamente significativas.



*: excluyendo a aquellos pacientes que padecen CPNM como única SNP.

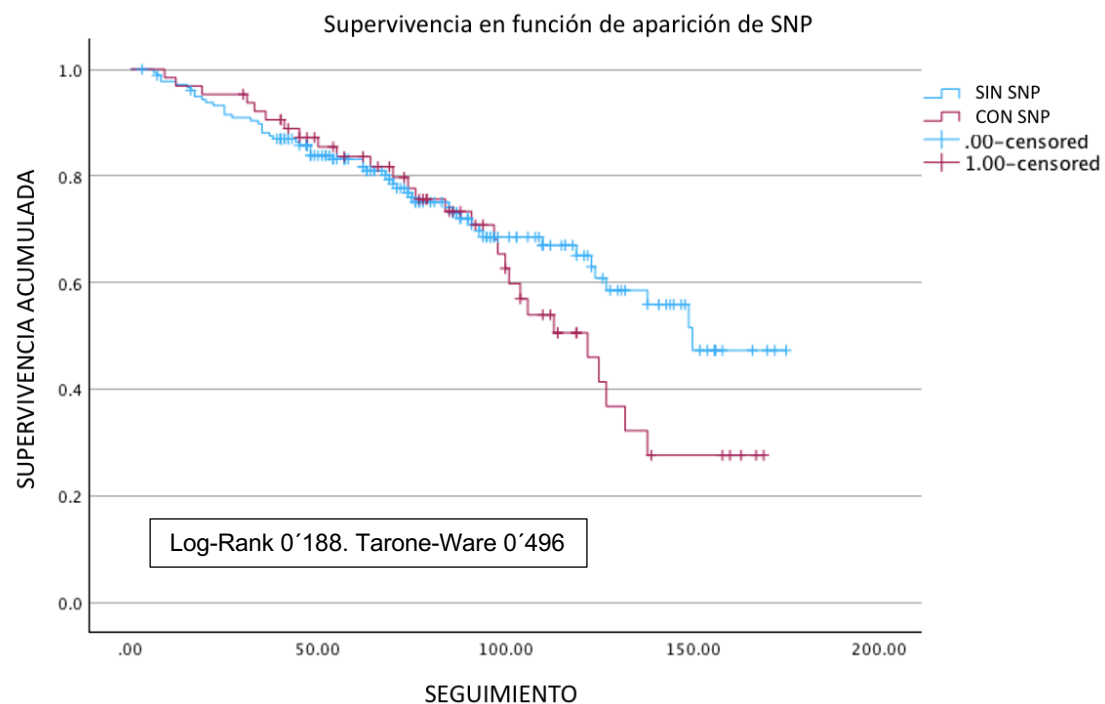
3.3. Comparación de pacientes sin segunda neoplasia con pacientes con segunda neoplasia incluyendo a aquellos que sólo padecen CPNM como única segunda neoplasia.

Comprobamos que la incidencia de SNP se asocia al sexo masculino, 55'3% vs 73'4%, $p=0'011$. El resto de las variables estudiadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los datos calculados pueden consultarse en la tabla 8,

	Sin segunda neoplasia (179)	Con segunda neoplasia incluyendo CPNM (64)	P
Sexo (hombres)	55'3% (99)	73'4% (47)	0'011
Edad	71 (38-93)	71'5 (56-87)	0'751
Tabaquismo	36'9% (66)	45'3% (29)	0'493
Adenopatías al diagnóstico	22'3% (40)	29'7% (19)	0'488
Esplenomegalia al diagnóstico	5'6% (10)	6'3% (4)	0'477
Mutación IGHV	18'5% (33)	23'4% (15)	0'212
Mutación citogenética	27'4% (49)	32'8% (21)	0'540
Mutación TP53	2'8% (5)	4'8% (3)	0'628
Hemoglobina al diagnóstico	14'5 (7'1-17'7)	14'8 (6'9-17'5)	0'118
Leucocitos al diagnóstico	15'08 (4-344)	14'79 (5-123)	0'698
Linfocitos al diagnóstico	9'44 (1-337)	8'8 (2-105)	0'299
Plaquetas al diagnóstico	193'5 (3-460)	191 (95-752)	0'860
Tiempo de seguimiento (meses)	74 (3-175)	84'5 (9-169)	0'249
Tratamiento	28'5% (51)	37'5% (24)	0'181
Segunda línea de tratamiento	10'1% (18)	10'9% (7)	0'729
Tercera línea de tratamiento	1'1% (2)	4'7% (3)	0'188
Tratamiento antiguo **	37'3% (19/51)	54'2% (13/24)	0'167
Neoplasia previa a LLC	19'6% (35)	23'4% (15)	0'509
Éxito	29'6% (53)	43'8% (28)	0'114

Tabla 8. CPNM: cáncer de piel no melanoma; LLC: leucemia linfática crónica; IGHV: región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina. **Tratamiento antiguo: Bendamustina, Clorambucilo y FCR. U Mann Whitney, Chi cuadrado.

En la siguiente gráfica se compara la supervivencia de ambos grupos sin que las diferencias entre ambos sean estadísticamente significativas.



DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo confirmamos que el diagnóstico de una LLC se asocia a un incremento del riesgo de SNP en comparación con la población general (8).

En la serie estudiada, de 243 pacientes, la mediana de edad de 71 años al diagnóstico y el predominio del sexo masculino (60%), son muy similares a los de otras series como la americana y australiana con muestras de un tamaño mucho mayor, de 39.000 y 14.000 pacientes, respectivamente (9,10). Así como ha sucedido en otros estudios, ha habido falta de información referida al hábito tabáquico, desconocido hasta en el 30% de los pacientes (10). La mayor parte de los estudios consultados no reflejan la presencia o ausencia de signos en la exploración física al diagnóstico de la LLC como pueden ser adenopatías o esplenomegalia; en la serie aquí estudiada estaban presentes en el 24% y 6% de los pacientes, respectivamente. La presencia de mutaciones, tanto de TP53 como la delección de 17p, es ligeramente menor que la recogida por investigadores australianos, que corresponden a una población seleccionada de pacientes que requirieron tratamiento (11).

La mediana del tiempo de seguimiento de nuestra serie es de 76 meses, prácticamente el mismo referido en un estudio holandés que incluía casi 25.000 pacientes (12). En nuestra serie, fue el 31% de los pacientes los que requirieron tratamiento frente a series en las que la mayoría o incluso la totalidad de los pacientes recibían tratamiento (11,13). En nuestra serie y en otras como la holandesa y la australiana se utilizan tanto los

tratamientos más clásicos (los análogos de las purinas y los agentes alquilantes), como los fármacos de más reciente aprobación y comercialización (los inhibidores de BTK y los inhibidores de BLC2) (11,13). Mientras que en otras series los pacientes son sólo tratados con fármacos clásicos (14,15).

Con una media de edad al diagnóstico similar a nuestra muestra, en una de las series australianas, fallece el 60% de sus pacientes a lo largo del estudio, que cuenta con un seguimiento medio de 4 años (10). En nuestra serie, el porcentaje de fallecidos se reduce al 33%.

En este estudio, las SNP se han diagnosticado en el 26% (64) de los pacientes, registrándose en total 80 SNP, por lo que a varios pacientes se les diagnosticó más de una SNP. Estos datos son similares a los publicados por los equipos australianos y americanos, con un 25% y un 36% de pacientes con SNP, respectivamente (11,13).

Tal y como se venía haciendo en estudios anteriores y como reflejamos en el apartado de métodos, para nuestro estudio, no incluimos las SNP diagnosticadas en los primeros 3 meses tras el diagnóstico de la LLC, con el objetivo de descartar aquellas que podrían estar ya presentes en el momento del diagnóstico de la LLC (9,16,17).

La incidencia de SNP observada en nuestra serie, sin tener en cuenta los CPNM, es casi cuatro veces mayor que la esperada en la población general española a partir de 40 años, y ligeramente superior a las publicadas en estudios previos de Australia y Holanda (10,12). La SNP que hemos encontrado con más frecuencia ha sido el CPNM, en el que se incluyen el carcinoma basocelular y el epidermoide, representando respectivamente el 34% y el 19% del total de SNP.

Tras los CPNM, los cánceres más frecuentes en nuestra serie, por orden de frecuencia han sido el CCR, el de próstata, el de pulmón y el de mama, todos ellos con una tasa de incidencia observada superior a la esperada. En diferentes estudios se encuentra unanimidad en cuanto al riesgo asociado de desarrollo de CCR y de próstata; sin embargo, no sucede lo mismo con el cáncer de pulmón y de mama, encontrándose discrepancias entre las diferentes series (9,10,12,13).

Al igual que en casi todos los estudios previos, hemos detectado un aumento del riesgo de melanoma cutáneo (SIR 7'6) al compararlo con la población general. Sin embargo, nuestro SIR varía considerablemente con otros, que van desde 2'74 en el estudio

holandés; 7'74 en el estudio realizado por uno de los equipos australianos y llegando hasta 15'8 en otro estudio de Australia (10–12). Llama la atención el elevado riesgo registrado en nuestra serie de desarrollo de mieloma múltiple en pacientes con LLC al compararlo con la población general, pues la SIR alcanza el 14'6. Este hallazgo no se describe en estudios anteriores, en los que o bien no describen casos de esta neoplasia o el SIR no llega a ser estadísticamente significativo (9–13).

Hemos detectado una disminución del riesgo de cáncer de tiroides, riñón, cavidad oral, faringe y laringe en pacientes con LLC que no se había registrado en otros estudios, en nuestra serie no se registró ningún caso de estos tipos de cáncer (10,12). La aparición de estos cánceres en pacientes con LLC en otros estudios, podría deberse a factores ambientales o genéticos independientes de su enfermedad de base, la LLC.

Al analizar los riesgos de SNP por grupos de edad, observamos que el grupo con mayor riesgo de desarrollarlas es el comprendido entre los 55 y 74 años para todos los cánceres excepto para el de páncreas, en el que el mayor riesgo se observa en el grupo de mayores de 74 años. La edad media al diagnóstico de la LLC se sitúa en los 71 años, lo que nos lleva a pensar que la mayor parte de las SNP se diagnostican en los primeros años tras el diagnóstico. En otras series el rango de edad con mayor riesgo es similar aunque más amplio, de 50 o 60 a 79 años (9,12).

Al comparar el grupo de pacientes sin SNP frente a aquellos con SNP tipo CPNM, observamos un aumento significativo en los pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento y en aquellos con mayor tiempo de seguimiento. En cualquier caso, no se puede asumir una relación de causalidad.

Al comparar al grupo de pacientes sin SNP con aquellos pacientes con SNP excluyendo a los que solo padecen CPNM como única segunda neoplasia, se han detectado diferencias llamativas, aunque no estadísticamente significativas, en cuanto a la mortalidad, siendo mayor en el grupo de pacientes con SNP. También observamos, en este caso con significación estadística, que el sexo masculino se asocia a un mayor riesgo de SNP. Esta misma diferencia se ha encontrado al comparar al grupo de pacientes sin SNP con aquellos con SNP incluyendo también a los casos de CPNM. Estos hallazgos fueron encontrados también en otras series (10,12,13).

Los estudios consultados no reflejan información acerca de las neoplasias previas al diagnóstico de LLC. En nuestra serie, el 21% de los pacientes (un total de 50) habían sido diagnosticados de alguna neoplasia antes del diagnóstico de la LLC. En este grupo

de neoplasias también se han incluido aquellas diagnosticadas en los primeros tres meses tras el diagnóstico de la LLC.

Se han propuesto diferentes hipótesis que tratan de explicar el mayor riesgo de aparición de cáncer en personas con LLC, entre ellas, tal y como se explica desde hace años, puede que el estado crónico de inmunosupresión al que están expuestos estos pacientes favorezca su aparición(10,18). Otros estudios apuntan a que el tratamiento, sobre todo los fármacos más clásicos, pueda ser un factor de riesgo para el desarrollo de tumores (11,19,20). Mientras que otros, al igual que ha reflejado nuestra serie, no encuentran datos que apoyen esta hipótesis, al no detectar un mayor riesgo de SNP en aquellos pacientes tratados ya sea con cualquier fármaco o únicamente con los fármacos clásicos(13,21). Otra hipótesis planteada sería la presencia en estos pacientes de factores de riesgo, ambientales o genéticos, para el desarrollo de cánceres comunes a la LLC y al resto de neoplasias (22).

Por otro lado, también debe tenerse en cuenta el hecho de que estos pacientes tienen un contacto más frecuente con el sistema sanitario, lo que puede facilitar su adherencia a cribados poblacionales y, consecuentemente, la tasa de diagnósticos de neoplasias sería mayor (10,11,13).

A pesar de que las razones que explican la asociación entre la LLC y la aparición de SNP aún no están claras, sí que se puede asegurar que los pacientes diagnosticados de LLC en nuestro medio tienen una mayor incidencia de otras neoplasias que la población general. Con el objetivo de prevenir o, en su caso, diagnosticar precozmente estas neoplasias se debe informar a los pacientes, a lo largo de su seguimiento, de su mayor riesgo y estimularlos a participar en los programas de vigilancia y prevención ya existentes como el de cáncer de colon, mama y cérvix. Asimismo, se les debe explicar la conveniencia de una adecuada protección ante la exposición solar y de la implantación de hábitos saludables como son el ejercicio físico y la dieta variada y equilibrada. Los médicos que traten a estos pacientes deben conocer las medidas preventivas convenientes. Con todo ello, se podría mejorar el pronóstico y favorecer la supervivencia de los pacientes con LLC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Leucemia linfocítica crónica (LLC) - Hematología y oncología. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematología-y-oncología/leucemias/leucemia-linfocítica-crónica-llc>
2. Sicras-Mainar A, Castro A, Navarro-Artieda R. [Clinical characteristics and treatment

- response in adult patients with non-Hodgkin's chronic lymphocytic leukemia (CLL)]. *Gac Med Mex.* 2016;152(1):59-69.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* noviembre de 2019;94(11):1266-87.
 4. Robak T, Blonski JZ, Robak P. Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* abril de 2016;43(2):280-90.
 5. Obrtlíková P, Trněný M. [Advances in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia]. *Vnitr Lek.* julio de 2013;59(7):632-4.
 6. Cancer Today [Internet]. [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
 7. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 1 de mayo de 2016;107(4):318-28.
 8. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship--genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 4 de enero de 2006;98(1):15-25.
 9. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, Mehta A, Biswas S, Sher T, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 30 de septiembre de 2019;9(10):75.
 10. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer.* 27 de septiembre de 2011;105(7):1076-81.
 11. Baggio D, Chung E, Wellard C, Waters N, Cushion T, Chong G, et al. Australians with chronic lymphocytic leukaemia continue to have high rates of second primary malignancies in the modern era. *Intern Med J.* julio de 2024;54(7):1223-7.
 12. van der Straten L, Levin MD, Dinnessen MAW, Visser O, Posthuma EFM, Doorduyn JK, et al. Risk of second primary malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2019. *Blood Cancer J.* 13 de enero de 2023;13(1):15.
 13. Falchi L, Vitale C, Keating MJ, Lerner S, Wang X, Elhor Gbitto KY, et al. Incidence and prognostic impact of other cancers in a population of long-term survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* junio de 2016;27(6):1100-6.
 14. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Koltz JE, Elias L, Appelbaum FR, et al. Therapy-Related Myeloid Leukemias Are Observed in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Treatment With Fludarabine and Chlorambucil: Results of an Intergroup Study. *Cancer and Leukemia Group B 9011.* *J Clin Oncol.* 15 de septiembre de 2002;20(18):3878-84.
 15. Callea V, Brugiattelli M, Stelitano C, Gentile M, Nobile F, Morabito F. Incidence of second neoplasia in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with chlorambucil maintenance chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* noviembre de 2006;47(11):2314-20.
 16. Razavi P, Rand KA, Cozen W, Chanan-Khan A, Usmani S, Ailawadhi S. Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer J.* 28 de junio de 2013;3(6):e121.
 17. Swaika A, Frank RD, Yang D, Finn LE, Jiang L, Advani P, et al. Second primary acute lymphoblastic leukemia in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes. *Cancer Med.* febrero de 2018;7(2):499-507.
 18. Greene MH, Wilson J. Second cancer following lymphatic and hematopoietic cancers in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr.* diciembre de 1985;68:191-217.
 19. Fürstenau M, Giza A, Stumpf T, Robrecht S, Maurer C, Linde H, et al. Second primary malignancies in treated and untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1 de diciembre de 2021;96(12):E457-60.
 20. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 16 de septiembre de 1992;84(18):1422-7.
 21. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 15 de septiembre de 2001;98(6):1979-81.
 22. Ong ELH, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Subsequent primary malignancies in patients with nonmelanoma skin cancer in England: a national record-linkage study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* marzo de 2014;23(3):490-8.

INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Belén Fernández Jaramillo. Tutora: M^a Jesús Peñarubia Ponce

INTRODUCCIÓN

Como en otras neoplasias, en la leucemia linfática crónica (LLC) se describe la aparición de segundas neoplasias primarias (SNP) con una incidencia superior a la de la población general. Estas neoplasias podrían condicionar la supervivencia, habitualmente larga, de los pacientes con LLC.

OBJETIVOS

- 1-Describir a los pacientes de LLC de nuestro medio.
- 2-Comparar la incidencia de SNP de pacientes con LLC con la de la población general.
- 3-Analizar si la SNP se asocia a diferencias clínicas en los pacientes LLC.

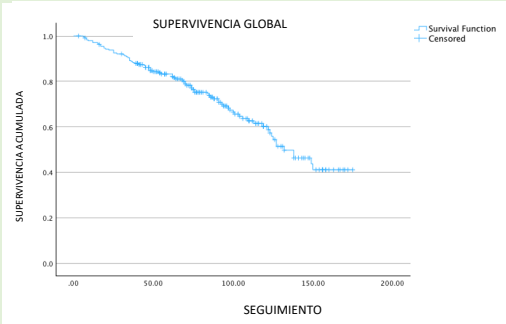
METODOLOGÍA

Análisis retrospectivo de historia clínica electrónica de 243 pacientes con diagnóstico de LLC en HCUV desde 01/01/2010 hasta 31/12/2020. Base de datos RedCap. Variables recogidas: datos clínicos básicos, parámetros analíticos, neoplasias previas o secundarias, líneas de tratamiento, supervivencia.

RESULTADOS

1. Características generales de los pacientes

Sexo (hombre)	60%
Edad diagnóstico LLC (años)	71 (38-93)
Tabaquismo	39%
Neoplasias previas	20% (50)
Tratamiento	30% (75)
Segunda neoplasia primaria	26% (64)
Tiempo seguimiento (meses)	76 (3-175)
Exitus	33% (81)



2. Comparación incidencia SNP con población general

	Casos observados	Incidencia observada (10 ⁵ /año)	Incidencia esperada (10 ⁵ /año)	SIR IC 95%
Todos los cánceres*	46	2825'5	745'7	3'7 (3'65-3'93)
*excepto CPNM				
Tipo de neoplasia	Casos observados	Incidencia observada /10 ⁵ /año	Incidencia esperada 10 ⁵ /año	SIR IC 95%
Basocelular	22	1351'3	113,1	12'0 (11'3-12'6)
Epidermoide	12	737'1	38'2	19'3 (17'9-20'7)
Colón-recto	9	552'8	103'7	5'3 (4'9-5'8)
Pulmón	5	307'1	86'3	3'5 (3'2-4)
Mama*	5	769'3	219'7	3'5 (3'3-3'8)
Próstata*	6	613'4	207'6	3 (2'7-3'2)
Vejiga	3	184'3	59'3	3'1 (2'7-3'6)
Estómago	3	184'3	17'9	10'3 (8'9-11'9)
Melanoma	2	122'8	16'1	7'6 (6'3-9'1)
Cerebro	2	122'8	11'6	10'6 (8'8-12'6)
Mieloma	2	122'8	8'4	14'6 (12'1-17'5)
Páncreas	1	61'4	23'1	2'7 (2'3-4)
Endometrio*	1	153'9	39'5	3'9 (3'3-4'6)
Ovario*	1	153'9	20'8	7'4 (6'3-8'7)
Leucemia	1	61'4	13'5	4'5 (3'5-5'8)

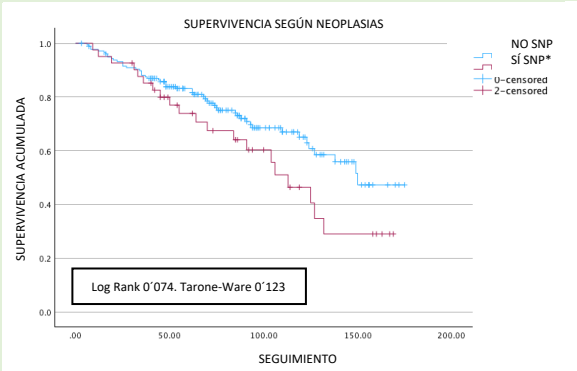
55-74 años es el rango de edad en el que el incremento de la incidencia de los distintos tumores es más marcado.

3. Diferencias clínicas asociadas a la SNP

Comparación de pacientes sin SNP y con SNP CPNM:

	Sin segunda neoplasia (179)	Segunda neoplasia CPNM (23)	p
Sexo (hombres)	55'3% (99)	65'2% (15)	0'367
Edad	71 (38-93)	77 (63-84)	0'125
Tabaquismo	36'9% (66)	43'5% (10)	0'703
Adenopatias al diagnóstico	22'3% (40)	30'4% (7)	0'554
Esplenomegalia al diagnóstico	5'6% (10)	8'7% (2)	0'655
Mutación IGHV	18'5% (33)	21'7% (5)	0'538
Mutación citogenética	27'4% (49)	43'5% (10)	0'238
Mutación TP53	2'8% (5)	9'1% (2)	0'090
Hemoglobina al diagnóstico (g/dl)	14'5 (7'1-17'7)	14'2 (12'3-16'8)	0'726
Leucocitos al diagnóstico (x10 ⁹)	15'08 (4-344)	14'91 (5-123)	0'710
Linfocitos al diagnóstico (x10 ⁹)	9'44 (1-337)	9'03 (3-105)	0'619
Plaquetas al diagnóstico (x10 ⁹)	193'5 (3-460)	172 (100-752)	0'181
Tiempo de seguimiento (meses)	74 (3-175)	97 (40-139)	0'035
Tratamiento	28'5% (51)	47'8% (11)	0'058
Segunda línea de tratamiento	10'1% (18)	13% (3)	0'853
Tercera línea de tratamiento	1'1% (2)	8'7% (2)	0'040
Tratamiento antiguo**	37'3% (19/51)	54'5% (6/11)	0'289
Neoplasia previa a LLC	19'6% (35)	26'1% (6)	0'463
Exitus	29'6% (53)	34'8% (8)	0'657

Comparación de pacientes sin SNP y con SNP: *excluyendo a aquellos que sólo padecen CPNM como única segunda neoplasia.



La SNP se asocia al **sexo masculino**, 55'3% vs 78%, p=0'007. Incremento de la mortalidad en pacientes con SNP que rozó la significación estadística, 29'6% vs 48'8%, p=0'062.

CONCLUSIONES

- Se ha confirmado una mayor incidencia de SNP en los pacientes diagnosticados de LLC en nuestro medio.
- Las neoplasias con mayor SIR han sido: CPNM, mieloma, tumor cerebral y cáncer gástrico.
- No hemos podido demostrar diferencias clínicas significativas a las que se asocian las SNP.

BIBLIOGRAFÍA

