

## **Títol del treball:** Incidència poblacional de neoplàsies hematològiques infantils a Espanya (1995-2014)

---

Estudiant: Simón Sintés Pons

Grau en Biotecnologia

Correu electrònic: simonsintes99@gmail.com

Tutor: Anna Masseguer Vall-Ilovera

Cotutor\*: Rafael Marcos Gragera

Empresa / institució: Institut Català d'Oncologia

Vistiplau tutor (i cotutor\*):

Nom del tutor: Anna Masseguer Vall-Ilovera

Nom del cotutor\*: Rafael Marcos Gragera

Empresa / institució: Institut Català d'Oncologia

Correu(s) electrònic(s): anna.massaguer@udg.edu

rmarcos@iconcologia.net

\*si hi ha un cotutor assignat

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació:

## **AGRAÏMENTS**

Aquest treball no hauria estat possible realitzar-ho sense l'ajuda, el suport i la confiança que m'han dipositat una sèrie de persones.

En primer lloc, m'agradaria donar les gràcies a en Rafa Marcos per donar-me aquesta oportunitat i a tots els integrants del grup d'investigació, que en qualsevol moment han estat disposats a donar-me un cop de mà, i m'han ajudat a resoldre dubtes quan algun càlcul no em sortia gaire bé. M'he sentit un privilegiat poder estar envoltat d'aquests professionals i aprendre cada dia d'ells i d'aquest àmbit que tant m'apassiona.

En segon lloc, voldria agrair el suport de la meva tutora, juntament amb tots els professors que he tingut al llarg del grau. Tots i cadascun d'ells m'han ajudat a assolir els coneixements necessaris per fer aquest treball, i m'han motivat a seguir estudiant i gaudint de la ciència.

No podria acabar sense agrair l'incondicional suport que m'ha donat i em dona cada dia la meva família, gràcies de tot cor per ser-hi sempre.

## RESUM

En aquest estudi epidemiològic s'ha estimat la incidència de les neoplàsies hematològiques classificades segons la *International Classification of Childhood Cancer third edition* (ICCC-3) a partir de dades proporcionades per 19 registres poblacionals de càncer espanyols. L'estudi ha utilitzat les dades obtingudes entre 1995 i 2014 corresponents a pacients en edat pediàtrica (0-14 anys). Totes les neoplàsies han estat revisades, recodificades segons la *International Classification of Diseases for Oncology-3* (ICDO-3) i agrupades segons la ICCC-3. L'anàlisi s'ha realitzat separant els casos diagnosticats per sexe i en tres grups d'edat, obtenint les taxes d'incidència crues i ajustades per edat a partir de la població estàndard europea i mundial. Fins a 2860 casos de malalties hematològiques han estat diagnosticades en el període de temps establert, 1963 casos corresponents a leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies, i 897 casos de limfomes i neoplàsies reticuloendotelials. Les leucèmies limfoides, i concretament les leucèmies de cèl·lules precursors, han estat les més freqüents en tots els territoris registrats constituint el 50,2% de totes les malalties hematològiques diagnosticades i amb una ASR (*Age-Standardized Rate*) de 30,5 per milió de persones-any. Amb un 11,6% del total de casos detectats, les leucèmies mieloides agudes s'han situat en segon lloc amb una taxa d'incidència de 7,0 per milió. D'entre els limfomes, el més freqüent en el període d'estudi ha estat el limfoma de Hodgkin amb una taxa de 6,4 per milió i representant el 10,3% de totes les patologies registrades. Les taxes d'incidència ajustades (ASRw) de leucèmies (44,6) i limfomes (18,5) a Espanya han estat molt similars a la resta de països europeus, comparant les dades proporcionades per l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC). Només els països d'Amèrica del Sud i Oceania han registrat unes taxes de leucèmies superiors; mentre que els països asiàtics han destacat per obtenir unes taxes de limfomes lleugerament inferiors. La incidència analitzada a Àfrica ha estat considerablement inferior a la resta del món. Específicament, la taxa d'incidència del limfoma de Burkitt a Espanya (5,2) s'ha situat per sobre de la taxa observada a Europa, on aquesta patologia és poc freqüent en el grup d'edat estudiat.

## RESUMEN

En este estudio epidemiológico se ha estimado la incidencia de las neoplasias hematológicas clasificadas según la *International Classification of Childhood Cancer third edition* (ICCC-3) a partir de datos proporcionados por 19 registros españoles. El estudio ha utilizado los datos obtenidos entre 1995 y 2014 correspondientes a pacientes en edad pediátrica (0-14 años). Todas las neoplasias han sido revisadas, recodificadas según la *International Classification of Diseases for Oncology-3* (ICDO-3) y agrupadas de acuerdo con la ICCC-3. El análisis se ha realizado separando los casos diagnosticados por sexo y en tres grupos de edad, obteniendo las tasas de incidencia crudas y ajustadas por edad a partir de la población estándar europea y mundial. Hasta 2860 casos de enfermedades hematológicas han sido diagnosticadas en el periodo de tiempo establecido, 1963 casos correspondientes a leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplasias, y 897 casos de linfomas y neoplasias reticuloendoteliales. Las leucemias linfoides, y concretamente las leucemias de células precursoras, han sido las más frecuentes en todos los territorios registrados constituyendo el 50,2% de todas las enfermedades hematológicas diagnosticadas y con una ASR (*Age-Standardized Rate*) de 30,5 por millón de personas-año. Con un 11,6% del total de casos detectados, las leucemias mieloides agudas se han situado en segundo lugar con una tasa de incidencia de 7,0 por millón. De entre los linfomas, el más frecuente en el periodo de estudio ha sido el linfoma de Hodgkin con una tasa de 6,4 por millón y representando el 10,3% de todas las patologías registradas. Las tasas de incidencia ajustadas (ASRw) de leucemias (44,6) y linfomas (18,5) en España han sido muy similares al resto de países europeos, comparando los datos proporcionados por el *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Solo algunos países de América del Sur y Oceanía han registrado unas tasas de leucemias superiores; mientras que los países asiáticos han destacado al detectar unas tasas de linfomas ligeramente inferiores. La incidencia analizada en África ha sido considerablemente inferior a la del resto del mundo. Específicamente, la tasa de incidencia del linfoma de Burkitt en España (5,2) se ha situado por encima de la tasa observada en Europa, donde esta patología es poco frecuente en el grupo de edad estudiado.

## ABSTRACT

In this epidemiological study, the incidence of hematological neoplasms classified according to the *International Classification of Childhood Cancer third edition* (ICCC-3) has been estimated from data provided by 19 Spanish registries. The study has used data obtained between 1995 and 2014 for patients of pediatric age (0-14 years). All neoplasms have been revised, recoded under the *International Classification of Diseases for Oncology-3* (ICDO-3) and grouped according to the ICCC-3. The analysis has been carried out by separating the cases diagnosed by sex and into three age groups, obtaining the incidence rates, that are crude rate and age-adjusted rate from the standard European and world population. Up to 2860 cases of hematological diseases have been diagnosed in the established time period, 1963 cases corresponding to leukaemias, myeloproliferative and myelodysplastic diseases, and 897 cases of lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. Lymphoid leukemias, and specifically precursor cell leukemias, have been the most common in all registered territories, constituting 50,2% of all hematological malignances diagnosed with an ASR of 30,5 per million person-years. With 11,6% of all cases detected, acute myeloid leukemias have placed second with an incidence rate of 7,0 per million. Among lymphomas, the most common in the period of study has been Hodgkin's lymphoma with a rate of 6,4 per million and accounting for 10,3% of all treated pathologies. The incidence rates (ASRw) of leukemias (44,6) and lymphomas (18,5) in Spain have been very similar to the other European countries, comparing the data provided by the *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Only some countries in South America and Oceania have registered higher leukemia rates; while in Asia the incidence rates for limphoma have been lower than European ones. The incidence analysed in Africa has been considerably lower than the rest of the world. Specifically, the incidence rate of Burkitt lymphoma in Spain (5,2) is above the rate observed in Europe, where this pathology is rare in the age group studied.

## ÍNDEX

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓ.....                                                          | 5  |
| OBJECTIUS .....                                                           | 7  |
| METODOLOGIA.....                                                          | 8  |
| Font de dades .....                                                       | 8  |
| Anàlisi.....                                                              | 12 |
| RESULTATS.....                                                            | 14 |
| Grup I (Leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies) ..... | 14 |
| Grup II (Limfomes i neoplàsies reticuloendotelials).....                  | 15 |
| Tendències de la incidència en el temps.....                              | 16 |
| Comparació entre registres .....                                          | 18 |
| Comparació entre Espanya i la resta del món.....                          | 22 |
| DISCUSSIÓ.....                                                            | 24 |
| Valoració dels criteris ètics i de sostenibilitat .....                   | 27 |
| CONCLUSIONS .....                                                         | 28 |
| BIBLIOGRAFIA .....                                                        | 29 |

## INTRODUCCIÓ

La leucèmia és el tipus de càncer més comú en nens. Només a Europa, constitueixen el 40% de totes les neoplàsies malignes diagnosticades en edat pediàtrica (0-14 anys) (Rafael Marcos-Gragera et al., 2010). Aquesta malaltia engloba un grup heterogeni de patologies malignes que afecten la sang, la medul·la òssia i els ganglis limfàtics, provocant la proliferació descontrolada de les cèl·lules de la sang impedit la producció de les restants cèl·lules normals i deteriorant el procés per combatre infeccions.

La sang està formada per tres grans tipus de cèl·lules: glòbuls vermells o eritròcits, encarregats de transportar l'oxigen dels pulmons als teixits i el diòxid de carboni de volta per la seva expulsió als pulmons; glòbuls blancs o leucòcits, que defensen el cos contra infeccions i substàncies estranyes que hi puguin entrar; i plaquetes o trombòcits, que col·laboren en la coagulació de la sang quan es trenca algun vas sanguini. Totes aquestes cèl·lules es formen a la medul·la òssia a partir de cèl·lules mare precursors que maduren fins a convertir-se en cèl·lules madures capaces de fer la seva funció (Figura 1) (Fundación Josep Carreras, 2010).

En condicions normals, la producció de cèl·lules sanguínies es dona de forma controlada a mesura que el cos rep estímuls i requereix la seva acció. Una alteració de l'equilibri genera patologies, d'entre les quals destaquen les neoplàsies hematològiques o hemopaties, produïdes a causa d'un augment incontrolable de la quantitat de leucòcits, encarregats de combatre infeccions (Kern Pharma, 2019).

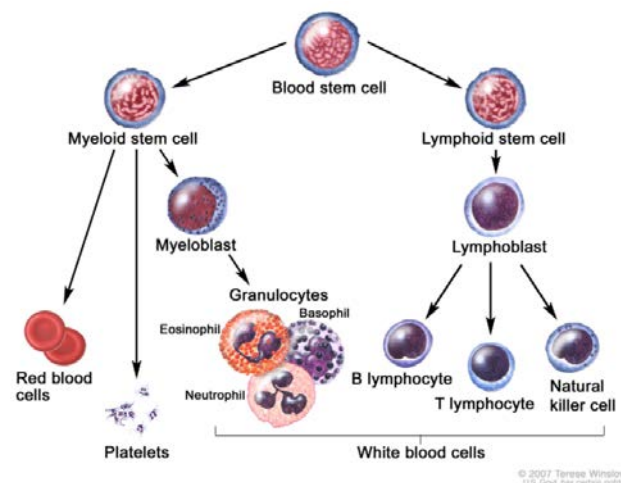


Figura 1. Evolució d'una cèl·lula sanguínia (Winslow, 2007)

Les neoplàsies hematològiques es classifiquen, segons les cèl·lules afectades, en dos grups: les neoplàsies mieloides, si les cèl·lules afectades són els mieloblasts que es troben principalment a la sang i la medul·la òssia; i les neoplàsies limfoides, si les cèl·lules afectades són els limfoblasts que es troben principalment en els ganglis limfàtics i altres teixits de tot el cos. A més es divideixen en dos nous grups en funció de la rapidesa amb la qual es produeix i empitjora la malaltia: les leucèmies agudes, que es

produeixen amb rapidesa i el nombre de cèl·lules anormals creix ràpidament; i les leucèmies cròniques, que es produeixen lentament, perdurant en el temps, i són millor tolerades (American Cancer Society, 2000).

Segons estudis recents, la leucèmia limfocítica aguda (LLA) és la més freqüent en aquest grup d'edat (0-14 anys) superant fins a cinc cops els casos diagnosticats de leucèmia mieloide aguda (LMA) que es troba en segona posició. Fins als anys vuitanta es va apreciar un increment de la incidència de la leucèmia en infants i sobretot de la LLA; tot i que en les últimes dècades l'increment s'ha suavitzat i la incidència s'ha estabilitzat. Aquest augment de la incidència s'ha atribuït a factors molt diversos com: millores en el diagnòstic de la malaltia i la posterior teràpia, canvis en els factors reproductius i perinatals, canvis socioeconòmics i taxes de mortalitat infantils molt més baixes (R. Marcos-Gragera et al., 2017).

No obstant això, a partir dels resultats presentats pel "*Automated Childhood Cancer Information System*" (ACCIS) (J. W. Coebergh et al., 2004), dirigit per l'Organització Mundial de la Salut, en el qual es recullen, es validen, es presenten i s'interpreten dades sobre la incidència del càncer i la supervivència de nens i adolescents a Europa, s'ha apreciat una incidència més elevada a Espanya respecte a la resta d'Europa, mostrant consistència a l'hora d'involucrar com a principal subgrup responsable les LLA amb infeccions a les cèl·lules B precursoras durant l'estadi prenatal o durant el naixement (Rafael Marcos-Gragera et al., 2010) (McNally et al., 2000). Per altra banda, la incidència de la LMA s'ha mantingut gairebé constant i els factors de risc que s'han estudiat inclouen el consum d'alcohol durant l'embaràs i els antecedents materns d'avortament espontani, juntament amb el consum paternal de tabac (Van Duijn et al., 1994) (Chang et al., 2006).

Els limfomes es troben en tercer lloc com a càncer més freqüent en nens, i en adolescents encapçalen la llista de neoplàsies arreu del món. Es divideixen en dos grups principals: els limfomes de Hodgkin (LH), en els quals s'aprecien cèl·lules *Reed-Sternberg*, uns limfòcits grans i anormals que creixen; i els limfomes no Hodgkin (LNH), produïts per una proliferació massiva de limfòcits T o B (Rajiv K. Pruthi, 2019) (Fundación Josep Carreras, 2010). En els últims estudis s'ha observat com en els darrers vint anys s'ha produït un fort augment de la incidència dels limfomes a Espanya, destacant el limfoma de Burkitt (LB), ja que el risc de patir aquesta hemopatia ha incrementat fins al 400% en nens (Rafael Marcos-Gragera et al., 2010); i el limfoma de Hodgkin a partir dels 10 anys i sobretot en adolescents (15-19 anys). Aquest increment pot ser degut a una millora del diagnòstic, de la classificació i del registre dels limfomes; que alhora han permès millorar considerablement el pronòstic dels pacients, i aconseguir una estimació de la supervivència a Europa del 95% per al LH, 85% per al LNH i del 90% per al LB en nens entre el 2000 i 2007 (R. Marcos-Gragera et al., 2018).

## **OBJECTIUS**

The purpose of this study is to evaluate the incidence of hematological neoplasms (HM) in children and each of their histological groups according to the *International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3)* in Spain during the period 1995-2014. Specifically, the objectives to be analysed are:

- To study the incidence of leukemias and lymphomas in Spain and their different regions in the period established.
- To evaluate and estimate the incidence by sex and ages.
- To estimate incidence temporal trends of hematological malignancies.
- To International comparison the incidence in Spain.

## **METODOLOGIA**

### ***Font de dades***

En aquest estudi epidemiològic s'han analitzat dades de fins a 19 registres de càncer de base poblacional d'Espanya, que formen part de la *Red Española de Registros de Cáncer* (REDECAN, 2015). En estadística, un registre poblacional es defineix com el resultat de l'organització d'accions encaminades a recollir, analitzar i difondre de manera contínua, normalitzada i sistemàtica, tota la informació dels casos de càncer diagnosticats en una comunitat (Jalisco, 2019). Totes les dades classificades en un mateix registre són úniques, de qualitat, i pertanyen a una mateixa entitat, que permet realitzar comparacions amb altres registres (IACR, 1993). Els registres analitzats en aquest estudi han estat: Alava, Albacete, Alacant, Astúries, Bizkaia, Castelló, Ciutat Reial, Cuenca, Girona, Granada, Gipuzkoa, Mallorca, Múrcia, Navarra, Gran Canària, La Rioja, Tenerife, Tarragona i València. L'estudi s'ha centrat en els casos de neoplàsies hematològiques infantils (0-14 anys) i a partir d'aquests s'ha analitzat i estudiat la seva incidència durant el període 1995-2014. La base de dades esmentada inclou tota mena d'informació sobre el pacient i el diagnòstic del tipus de càncer que conté, afegint el sexe, l'edat, la data de naixement, la data de diagnòstic i el lloc de naixement. Aquestes variables segueixen un protocol per tal de facilitar la unió i classificació de les dades dels diferents registres poblacionals que participen a REDECAN.



Figura 2. Representació dels 19 registres espanyols de càncer de base poblacional estudiats.

Tots aquests diagnòstics patològics i hematològics individuals han estat prèviament revisats, recodificats utilitzant la ICDO-3 (*Third Edition of the International Classification of Diseases for Oncology*) i agrupats segons la ICC-3 (*International Classification of Childhood Cancer*) que es divideix en tres nivells de classificació i en fins a 12 grups de diagnòstic principals. Les patologies hematològiques comprenen els dos primers grups, el grup I corresponent a leucèmies, patologies

mieloproliferatives i mielodisplàsies, i el grup II que recull els limfomes i les neoplàsies reticuloendotelials (Fritz et al., 2020) (Steliarova-Foucher et al., 2005).

Taula 1. Classificació de les neoplàsies hematològiques (Grups I i II) segons ICC-3 i ICDO-3

|       | Diagnostic group (ICCC-3)                                            | ICDO-3 codes (morphology)                                                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | Leukaemias, myeloproliferative diseases and myelodysplastic diseases |                                                                                                                    |
| Ia    | Lymphoid leukaemias                                                  |                                                                                                                    |
| Ia 1  | Precursor cell leukaemias                                            | 9835, 9836, 9837, 9811-9814                                                                                        |
| Ia 2  | Mature B-cell leukaemias                                             | 9823, 9826, 9832, 9833, 9940                                                                                       |
| Ia 3  | Mature T-cell and NK-cell leukaemias                                 | 9827, 9831, 9834, 9948                                                                                             |
| Ia 4  | Lymphoid leukaemia, NOS                                              | 9820                                                                                                               |
| Ib    | Acute myeloid leukaemias                                             | 9840, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9931                                               |
| Ic    | Chronic myeloproliferative diseases                                  | 9863, 9875, 9876, 9950, 9960-9964                                                                                  |
| Id    | Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases       | 9945, 9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989                                                                            |
| Ie    | Unspecified and other specified leukaemias                           | 9800, 9801, 9805, 9809, 9860, 9930                                                                                 |
| II    | Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms                          |                                                                                                                    |
| IIa   | Hodgkin lymphomas                                                    | 9650-9655, 9659, 9661-9665, 9667                                                                                   |
| IIb   | Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)                      |                                                                                                                    |
| IIb 1 | Precursor cell lymphomas                                             | 9727, 9728, 9729                                                                                                   |
| IIb 2 | Mature B-cell lymphomas (except Burkitt lymphoma)                    | 9670, 9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9689-9691, 9695, 9698, 9699, 9731-9734, 9761, 9762, 9764-9766, 9769, 9970 |
| IIb 3 | Mature T-cell and NK-cell lymphoma                                   | 9700-9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716-9719, 9767, 9768                                                           |
| IIb 4 | Non-Hodgkin lymphomas, NOS                                           | 9591, 9760                                                                                                         |
| IIc   | Burkitt lymphoma                                                     | 9687                                                                                                               |
| IId   | Miscellaneous lymphoreticular neoplasms                              | 9740-9742, 9750, 9751, 9752, 9754-9758                                                                             |
| IIe   | Unspecified lymphomas                                                | 9590, 9596                                                                                                         |

ICCC-3, *International Classification of Childhood Cancer, third edition*; ICDO, *International Classification of diseases for Oncology-3*; NOS, *not otherwise specified*

La Taula 1 mostra tots els grups i subgrups de neoplàsies hematològiques que s'han analitzat en aquest estudi, acompanyats dels seus respectius codis ICDO-3, per poder-los classificar a la base de dades i filtrar-los per l'anàlisi.

## I. Leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies

Són un grup de malalties originades pel desenvolupament incorrecte de cèl·lules sanguínies, sobretot de glòbuls blancs o leucòcits, donant lloc a cèl·lules anormals que es divideixen i prolifereixen sense control (Fundación Josep Carreras, 2010). Dintre d'aquest grup hi destaquen una sèrie de subgrups:

### Ia. Leucèmies limfoides

Les leucèmies limfoblàstiques agudes (LLA), o limfoides, són un tipus de càncer originat per la proliferació descontrolada de limfoblasts, a partir de les cèl·lules mare limfoides. Aquests limfòcits immadurs impedeixen el creixement de la resta de cèl·lules de la sang i el correcte funcionament del cos i els seus òrgans vitals. És el tipus de càncer més comú i freqüent en nens, i engloba, en funció del tipus de cèl·lules afectades, les leucèmies de cèl·lules B i T precursors, és a dir, immadures; les leucèmies de cèl·lules B, T i NK ("Natural Killer") madures; i altres tipus de leucèmies no especificades (NOS). Les cèl·lules B són les responsables del

sistema immunitari mediat per anticossos. En madurar i detectar un antigen, es diferencien en cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos, que s'uneixen a aquesta substància i desencadenen reaccions per destruir-la. Les cèl·lules T, en canvi, són les responsables del sistema immune cel·lular, a partir del qual una cèl·lula presentadora d'antígens (CPA) presenta l'antigen en qüestió a una cèl·lula T, que activarà mecanismes per destruir-lo. I les cèl·lules NK formen part del sistema immunitari innat per la defensa de l'organisme; s'encarreguen de destruir les cèl·lules infectades i canceroses.

#### Ib. Leucèmies mieloides agudes

En aquest tipus de càncer, les cèl·lules de la línia mieloide (mieloblasts) proliferen de forma anormal envaint progressivament la medul·la òssia i interferint la producció de cèl·lules normals de la sang. Les leucèmies mieloides agudes (LMA) en el període infantil és més freqüent abans dels dos anys, i la seva incidència disminueix en l'etapa escolar, tornant a augmentar a partir de l'adolescència.

#### Ic. Neoplàsies mieloproliferatives cròniques

Les neoplàsies mieloproliferatives cròniques són un tipus de malaltia en les quals la medul·la òssia produeix una excessiva quantitat de cèl·lules de la sang, així com glòbuls vermells, glòbuls blancs o plaquetes. Aquestes neoplàsies empitjoren amb el temps a mesura que augmenta la quantitat de cèl·lules en la sang o en la medul·la, i poden acabar derivant a LMA.

#### Id. Síndromes mielodisplàstiques i altres malalties mieloproliferatives

Aquestes neoplàsies d'origen mieloide es produeixen a la medul·la òssia a causa de la producció anormal d'aquestes cèl·lules, tant en número com en maduració i funcionament. En les síndromes mielodisplàstiques (SMD) hi sol haver una quantitat disminuïda d'algunes de les cèl·lules de la sang amb alteracions morfològiques (displàsies), mentre que les neoplàsies mieloproliferatives (NMP) es caracteritzen per un augment (proliferació) de les cèl·lules de la sang.

#### Ie. Altres leucèmies especificades i no especificades

Aquest subgrup inclou tots aquells desordres que afecten les cèl·lules sanguínies, però que, o bé no es poden incloure en cap dels altres subgrups a causa de la seva singularitat o se'n desconeix el seu origen i funcionament.

### II. Limfomes i neoplàsies reticuloendotelials

Els limfomes són un grup heterogeni de tumors que s'originen en el sistema limfàtic i reticuloendotelial, afectant els ganglis limfàtics, que s'encarreguen de formar i activar els limfòcits.

Aquestes cèl·lules limfoides formen part del sistema immunitari i fan la feina de protegir l'organisme contra agents infecciosos. Es classifiquen en els següents subgrups:

#### Ila. Limfomes de Hodgkin

És una malaltia cancerosa dels ganglis limfàtics, en la qual s'aprecia la presència d'unes cèl·lules malignes anomenades cèl·lules de Reed Sternberg, que són limfòcits B grans i anormals i que poden contenir més d'un nucli. Tenen la capacitat de desenvolupar-se a qualsevol part del cos on hi hagi ganglis limfàtics, i es poden propagar lentament a altres llocs amb teixit limfoide. El limfoma de Hodgkin és poc freqüent en nens, representant el 3% de càncers infantils (American Cancer Society, 2016). Només en adolescents mostra una incidència més elevada.

#### Ilb. Limfomes No-Hodgkin

A diferència del grup anterior, aquests, engloben tots aquells limfomes no pertanyents a Hodgkin. Destaquen per la reproducció descontrolada de les cèl·lules limfoides o limfòcits provocant un augment de la mida de l'òrgan en el qual es produeixen. Aquestes neoplàsies poden aparèixer en qualsevol part del cos, per la presència de teixit limfàtic arreu de l'organisme, i es poden disseminar a altres òrgans i teixits. Els limfomes No-Hodgkin (LNH) no són molt comuns en edat pediàtrica. Dins aquest subgrup es recullen els limfomes de cèl·lules precursors; els limfomes de cèl·lules B, T i NK madures; i altres tipus de limfomes no especificats (NOS).

#### Ilc. Limfoma de Burkitt

És un tipus de LNH de creixement molt ràpid, que s'origina a partir dels limfòcits B. Destaca per la seva agressivitat i predomina en nens, tot i que fins al 80% d'aquests respon favorablement a la malaltia (Fundación Josep Carreras, 2010).

#### Ild. Neoplàsies limforeticulars

Són un conjunt de patologies que afecten el teixit limforeticular, que comprèn els ganglis limfàtics, la melsa, el timus, els teixits limfoides associats al tub digestiu, i els limfòcits i els macròfags escampats per tot l'organisme.

#### Ile. Altres limfomes no especificats

Aquest subgrup inclou tots aquells desordres que afecten les cèl·lules limfoides, però que, o bé no es poden incloure en cap dels altres subgrups a causa de la seva singularitat o se'n desconeix el seu origen i funcionament.

## Anàlisi

La base de dades de REDECAN ha estat filtrada pel grup d'edat d'interès i pel període de temps establert. També, s'han analitzat tots els registres poblacionals de forma individual per poder comparar-los entre ells. S'ha apreciat que entre 1995 i 2014, gairebé tots els registres han presentat casos diagnosticats cada any, a excepció de Ciutat Reial, que només ha recollit casos en nou anys durant aquest període. A més, la base de dades ha permès distingir els casos en funció del seu diagnòstic, hagin estat verificats microscòpicament (MV) o només certificats a partir de la mort del pacient (DCO), un paràmetre molt important a l'hora de detectar la qualitat de les dades proporcionades.

Taula 2. Registres espanyols de càncer hematològic en edat pediàtrica (0 – 14 anys) utilitzats en l'estudi, incloent el període de participació, les persones-anys, el nombre de casos i la base de diagnòstic

| Registry       | Period    | Number of years | Person-years | Number of cases | Basis of diagnosis |                 |
|----------------|-----------|-----------------|--------------|-----------------|--------------------|-----------------|
|                |           |                 |              |                 | MV (%)             | DCO/autopsy (%) |
| Alava          | 1995-2014 | 20              | 791.232      | 56              | 98,2               | 0,0             |
| Albacete       | 1995-2010 | 16              | 1.223.449    | 67              | 98,5               | 0,0             |
| Alicante       | 1995-2013 | 19              | 5.035.337    | 274             | 100,0              | 0,0             |
| Asturias       | 1995-2010 | 16              | 2.305.334    | 121             | 100,0              | 0,0             |
| Castellón      | 1995-2014 | 20              | 1.595.805    | 106             | 100,0              | 0,0             |
| Ciudad Real    | 2004-2012 | 9               | 700.652      | 37              | 100,0              | 0,0             |
| Cuenca         | 1995-2010 | 16              | 574.224      | 35              | 97,1               | 0,0             |
| Girona         | 1995-2014 | 20              | 1.988.345    | 151             | 96,7               | 0,7             |
| Granada        | 1995-2013 | 19              | 2.936.962    | 166             | 98,8               | 0,0             |
| Gipuzkoa       | 1995-2014 | 20              | 1.841.948    | 137             | 97,8               | 0,7             |
| Mallorca       | 1995-2012 | 18              | 2.354.096    | 126             | 98,4               | 0,0             |
| Murcia         | 1995-2012 | 18              | 4.625.233    | 309             | 80,9               | 0,6             |
| Navarra        | 1995-2012 | 18              | 1.721.257    | 104             | 99,0               | 0,0             |
| Gran Canaria   | 1995-2013 | 19              | 2.545.440    | 170             | 99,4               | 0,0             |
| La Rioja       | 1995-2013 | 19              | 823.457      | 38              | 92,1               | 5,3             |
| Tenerife       | 1995-2013 | 19              | 2.441.937    | 140             | 100,0              | 0,0             |
| Tarragona      | 1995-2013 | 19              | 2.124.956    | 143             | 99,3               | 0,7             |
| Valencia       | 1995-2013 | 19              | 7.080.684    | 467             | 99,8               | 0,2             |
| Vizcaya        | 1995-2014 | 20              | 2.820.207    | 213             | 99,1               | 0,9             |
| All registries | 1995-2014 | 20              | 45.530.555   | 2860            | 97,1               | 0,3             |

MV, microscopic verification; DCO, death certificate only

A partir d'aquí, amb les bases de dades de l'Institut Nacional d'Estadística (INE, 2021), s'han obtingut les dades de població de referència per cada registre i s'han filtrat les poblacions pel grup d'edat corresponent (0-14 anys) i el període de temps establert en cada registre, per poder calcular les taxes d'incidència corresponents i elaborar l'anàlisi.

Per una banda s'ha estudiat la incidència de cada registre de totes les neoplàsies hematològiques recollides a la base de dades. La incidència es defineix com el nombre de casos nous d'una malaltia que es desenvolupen en una població durant un període de temps determinat, i la taxa d'incidència equival a la divisió del nombre de casos nous en un període determinat entre la suma de la població total en aquell mateix període de temps (persones-any) (Pita Fernández S, Pértegas Díaz S, 2004). Aquesta taxa pot ser crua (CR) o ajustada per grups d'edat (TA), filtrant el nombre de casos per tres

grups d'edat de 5 anys (0 a 4 anys, 5 a 9 anys i 10 a 14 anys). Ambdues taxes s'han proporcionat per 1.000.000 d'habitants, multiplicant el seu resultat per aquest valor (IARC, 2010a).

A partir de les taxes ajustades s'han obtingut les taxes d'incidència estandarditzades per edat (*Age-Standardized Rate*). L'ASR és una mesura ponderada de les taxes específiques per edat, que tindria una població si tingués una estructura d'edat estàndard. Aquesta estandardització és necessària quan es comparen diferents poblacions que difereixen respecte a l'edat, ja que pot influenciar els resultats de manera significativa (IARC, 2010a). Les taxes s'han obtingut a partir del quocient del nombre de casos per cada grup d'edat entre la suma de la població estàndard europea d'aquell grup d'edat i en el període establert (1995-2014), expressat per 1.000.000 de persones (REDECAN, 2013) (Bray & Ferlay, 1954). L'estudi s'ha realitzat també separant ambdós sexes. Degut a l'absència de tots els detalls requerits, en alguns registres s'han estimat els valors de població coberta per interpolació lineal (illa de Mallorca, illa de Tenerife i illa de Gran Canària) a partir de les dades proporcionades pels mateixos registres i suposant un creixement de la població amb els anys.

Un dels objectius d'aquest estudi ha estat comparar, amb informes publicats anteriorment, les incidències entre províncies espanyoles i entre països en el període de temps establert, de tal manera que les taxes d'incidència obtingudes pels grups d'edat esmentats s'han ajustat mitjançant una estandardització directa. D'aquesta manera, també s'han calculat les taxes estandarditzades per edat (ASRw) a partir de la mitjana ponderada de les tres taxes específiques (TEE) per edat (0 a 4 anys, 5 a 9 anys i 10 a 14 anys) utilitzant la població estàndard mundial (REDECAN, 2013). També s'han obtingut les proporcions de sexe (*Sex Ratio*) de la incidència per cada tipus de patologia dividint les taxes específiques per grups d'edat en homes entre les taxes específiques de les dones. Aquests resultats s'han presentat per cadascun dels grups i subgrups de neoplàsies hematològiques a nivell espanyol.

A més s'ha estudiat la incidència de cada subgrup de càncer en cada grup d'edat i també per províncies analitzant la proporció de casos diagnosticats de cada grup respecte al total, amb el propòsit de descobrir aquells càncers més incidents i poder analitzar cada grup d'edat i cada província en particular i comparar-los amb les dades publicades anteriorment.

Ha resultat interessant finalitzar l'estudi comparant les taxes d'incidència (ASRw) d'Espanya (19 registres) amb altres països del món, a partir de les dades proporcionades per l'*Automated Childhood Cancer Information System* (Steliarova-Foucher et al., 2006) amb col·laboració de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 2010b). D'aquesta manera s'ha aconseguit estudiar la incidència del càncer hematològic infantil a tot el món, podent apreciar quines regions mostren més susceptibilitat a patir aquestes malalties en edat pediàtrica i treure'n conclusions en funció de la situació demogràfica, social i econòmica de cada país i continent.

## RESULTATS

Un total de 2860 casos d'incidència amb leucèmies i limfomes (1700 nens i 1160 nenes) han estat identificats a partir de la població estudiada de 45.530.555 nens i nenes en els 19 registres d'Espanya durant el període de 1995 a 2014. La proporció de casos diagnosticats només per certificat de mort (DCO) ha estat d'un 0,3% del total; mentre que el diagnòstic verificat microscòpicament ha englobat el 97,1% dels casos analitzats. La taxa estandarditzada ASR pel conjunt de neoplàsies hematològiques estudiades en edat de 0-14 anys ha estat de 61,2 per milió de nens-any.

### **Grup I (Leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies)**

Durant el període d'estudi (1995-2014) s'han diagnosticat 1963 casos de leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies en edat pediàtrica (68,6% de totes les neoplàsies hematològiques), dels quals 1102 s'han detectat en pacients masculins i 861 en femenins, obtenint una *Sex ratio* d'1,2:1. L'ASR per aquest grup de patologies hematològiques ha estat de 41,7 per milió.

En aquest grup I, 1485 casos (75,6%) s'han correspost a leucèmies limfoides (LL) amb una ASR de 31,5 per milió de persones-any. A més, les leucèmies de cèl·lules precursors han predominat en aquest subgrup amb 1436 casos (96,7% de LL) amb una ASR de 30,5 per milió. En segon lloc, han destacat les leucèmies de cèl·lules B madures amb 37 casos (2,5%) i una ASR de 0,8 per milió; i finalment 12 casos (0,8%) s'han atribuït a LL no especificades (NOS) amb una taxa ASR de 0,3 per milió. Cal destacar que al llarg de l'estudi no s'han diagnosticat casos de leucèmies de cèl·lules T i NK madures.

Pel que fa a les taxes d'incidència separades per edat, visualitzant la Figura 4, s'ha apreciat com el gràfic corresponent a leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies, és gairebé idèntic al gràfic que representa les leucèmies de cèl·lules precursors; remarcant així el predomini d'aquest tipus de malaltia en aquest grup. Les taxes d'incidència han mostrat un increment significatiu en infants d'1 a 4 anys, seguit d'un descens fins a l'estabilitat amb l'augment de l'edat. La tendència ha estat molt semblant en ambdós sexes, tot i que en nens, les taxes han estat superiors (95,2) enfront de les taxes en nenes (84,7).

La incidència dels altres tres tipus de LL ha estat molt baixa, amb taxes properes a 0, per la poca quantitat de casos diagnosticats respecte al grup de leucèmies limfoides.

El segon subgrup de leucèmies més diagnosticades han estat les leucèmies mieloides agudes (LMA) amb 331 casos detectats (16,9%) en nens i nenes de 0 a 14 anys, i una ASR de 7,0 per milió. Les taxes d'incidència han estat molt inferiors a les LL i la gràfica representada per edats ha establert una incidència més elevada en infants de 0-1 anys i de 13-14 anys; tot i els alts i baixos en edats centrals (Figura 4c).

Finalment, la incidència de les malalties mieloproliferatives cròniques, i les mielodislàsies i altres malalties mieloproliferatives ha resultat molt inferior a les LL i LMA amb taxes de 0,9 i 1,1 per milió de nens-any, i una proporció de 2,1% i 2,5% respectivament respecte de totes les leucèmies en nens. A més, 56 casos de leucèmies NOS han estat diagnosticades durant el període d'estudi i en el rang d'edat establerta amb una ASR d'1,2 per milió.

### ***Grup II (Limfomes i neoplàsies reticuloendotelials)***

En els vint anys d'estudi, s'han diagnosticat 897 casos de limfomes i malalties reticuloendotelials a Espanya (19 registres), separant els 598 casos en nens i 299 en nenes, obtenint una *Sex ratio* d'1,9:1. Aquest grup ha constituït el 31,4% de totes les neoplàsies hematològiques amb un ASR de 19,4 per milió.

Cal destacar en aquest grup II, el limfoma de Hodgkin (LH) com a tipus de limfoma més freqüent en edat pediàtrica entre 1995 i 2014. Fins a 295 casos s'han correspost a aquesta patologia, sent el 32,9% de tots els limfomes estudiats. La taxa estandarditzada per edat (ASR) ha estat de 6,4 per milió. Analitzant les taxes per grup d'edat, s'ha comprovat que els limfomes, en general, i sobretot el limfoma de Hodgkin, mostra una incidència significativament més elevada en el grup d'edat de 10 a 14 anys. De la mateixa manera, no s'ha diagnosticat cap nadó de 0 anys amb aquest tipus de neoplàsia, el que determina que es tracta d'una malaltia poc freqüent en nens menors de 5 anys (taxa d'incidència: 1,1).

El limfoma No-Hodgkin (LNH), exceptuant el limfoma de Burkitt (LB), ha estat el segon subgrup de limfomes més detectats en aquest període d'estudi. S'han diagnosticat 259 casos, constituint el 28,9% de tots els limfomes identificats; i amb una ASR de 5,6 per milió. Dins aquest subgrup, els limfomes de cèl·lules precursors han representat el 41,7% dels casos amb una ASR de 2,4 per milió. La incidència del limfoma de cèl·lules B madures (exceptuant el LB) ha estat d'1,7 casos per milió amb un total de 80 pacients diagnosticats; sent més elevada que la incidència del limfoma de cèl·lules T i NK madures amb una ASR d'1,2 per milió de nens-any. A més, s'han determinat 18 casos de limfomes No-Hodgkin NOS, arribant a una taxa ASR de 0,4 per milió. Observant la Figura 4f, s'ha apreciat que, de la mateixa manera que el limfoma de Hodgkin, la incidència creix amb l'edat amb una incidència més elevada cap als 13 anys. Tot i així, la taxa d'incidència en nens de 5 anys creix respecte les edats del seu voltant.

El tercer limfoma més identificat ha estat el limfoma de Burkitt (LB) amb 242 casos diagnosticats en el període d'estudi determinat, representant el 27% de tots els limfomes i amb una ASR de 5,2 per milió. Analitzant les taxes per grups d'edat, s'ha comprovat que la incidència és més estable que la resta de limfomes entre els 5 i 13 anys d'edat, destacant una taxa d'incidència més alta als 4 anys, i un pic menys significatiu cap als 12 anys d'edat.

Les neoplàsies limforeticulars han mostrat una incidència més baixa, amb tan sols 84 casos (9,4%) i una taxa ajustada d'1,8 per milió. És important destacar que a l'hora d'estudiar la taxa per grups d'edat s'ha apreciat una incidència molt més alta en pacients de 0 anys durant l'edat pediàtrica. Finalment, 17 casos diagnosticats s'han classificat com a limfomes no especificats (NOS) amb una ASR de 0,4 per milió.

### ***Tendències de la incidència en el temps***

Entre 1995 i 2014 les incidències de les neoplàsies hematològiques s'han mantingut gairebé constants, tal com s'observa a la Figura 3. Les leucèmies han presentat al llarg del període unes taxes més altes que els limfomes en aquest grup d'edat, demostrant la seva incidència sobretot en nens menors de 5 anys.

L'ASRw de les leucèmies ha passat de 41,6 a 50,0 per milió, destacant la pujada significativa l'any 2004 d'aquesta taxa d'incidència fins al 59,5 per milió de nens-any, i la posterior baixada progressiva fins al 2012, quan tornaria a augmentar la incidència de leucèmies en edat pediàtrica. No obstant això, la corba s'ha mantingut regular fins al 2002, quan les taxes d'incidència han patit pujades i baixades brusques sense un patró fixe. Això demostra que aquestes patologies romanen persistents al llarg del temps sense cap tendència a augmentar ni disminuir. Els limfomes, en canvi, han mostrat una incidència més estable i constant al llarg del període, sense gairebé cap pic a destacar. Només a l'any 2014 s'ha apreciat un augment d'aquesta taxa fins al 35,6 per milió de nens-any, sent la incidència més elevada al llarg de tot el període d'estudi.

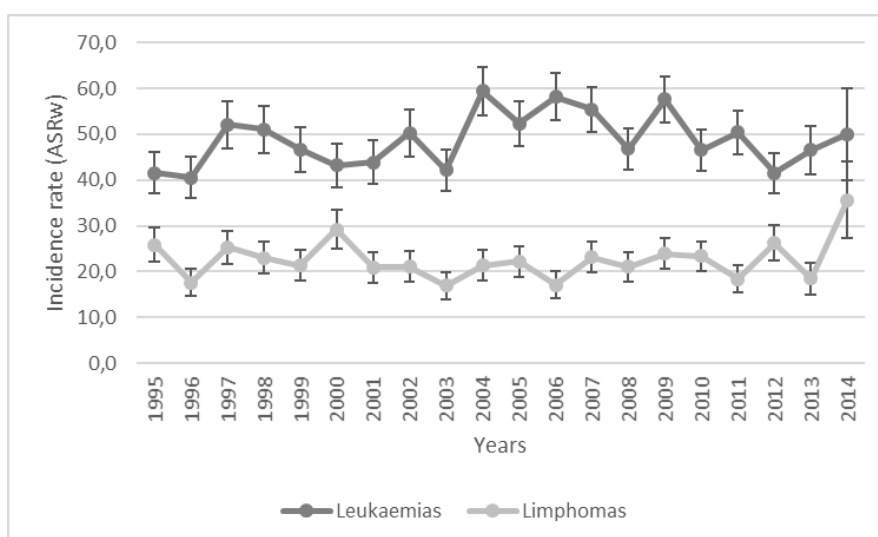


Figura 3. Taxes d'incidència específiques per edat de les leucèmies i limfomes durant el període 1995 – 2014 en nens i nenes.

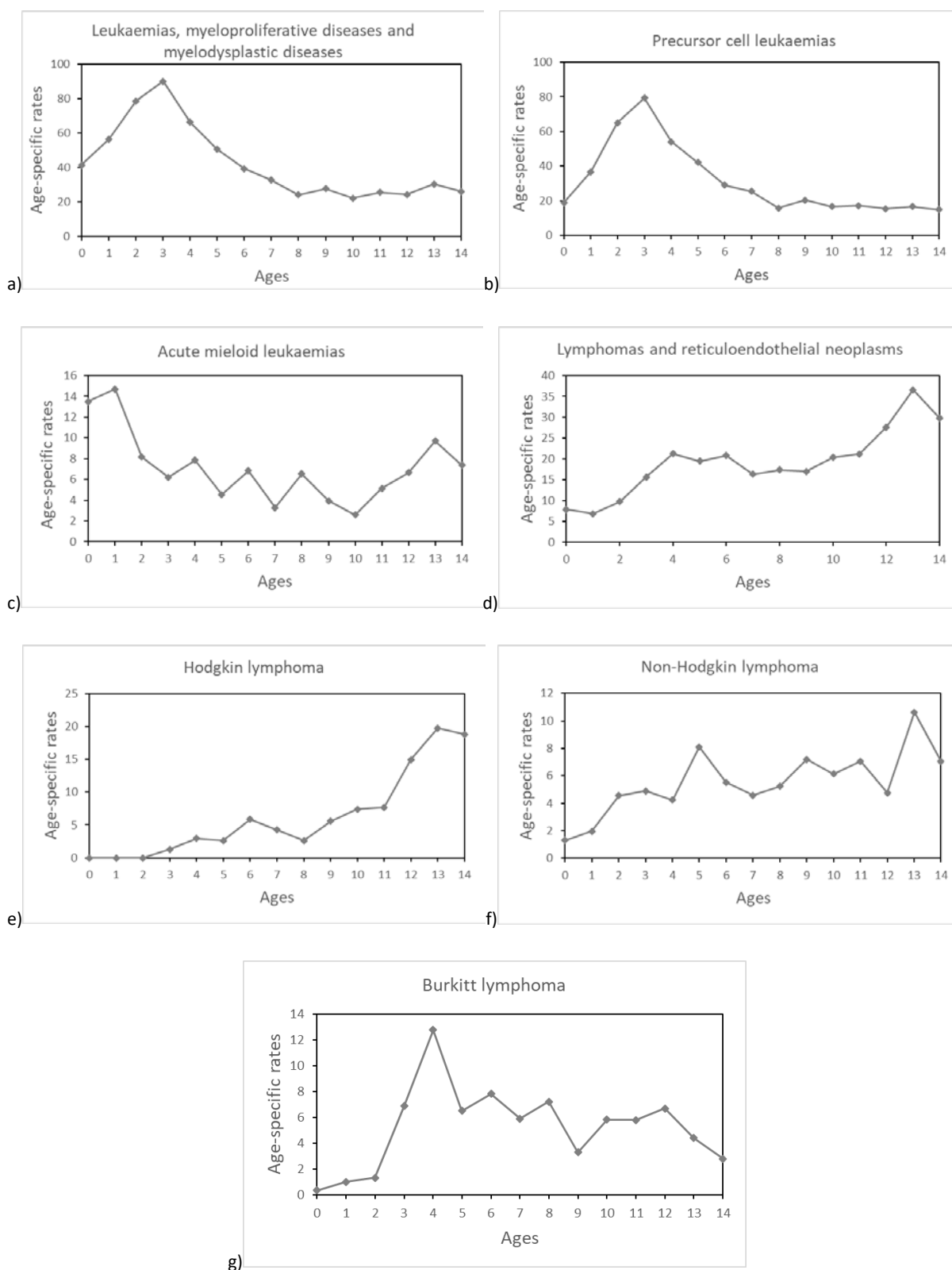


Figura 4. Taxes d'incidència específiques per edat de leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies (a), leucèmia de cèl·lules precursors (b), leucèmia mioide aguda (c), limfomes i neoplàsies reticuloendotelials (d), limfoma de Hodgkin (e), limfoma No-Hodgkin (f) i limfoma de Burkitt (g) a partir de la *International Classification for Childhood Cancer, third edition* (ICCC-3) en edat pediàtrica a Espanya, 1995 – 2014.

### Comparació entre registres

Gairebé tots els registres han aportat dades cada any durant el període establert, a excepció de Ciutat Reial, de manera que el nombre de casos està molt lligat a la població que hi ha hagut durant el període. Girona, seguit de Bizkaia i Gipuzkoa, ha mostrat la taxa d'incidència crua més elevada en neoplàsies hematològiques (75,9). Per contra, La Rioja ha estat la província amb la taxa d'incidència més baixa entre el 1995 i 2013 (46,1).

Taula 3. Registres espanyols de càncer hematològic en edat pediàtrica (0 – 14 anys) utilitzats en l'estudi, incloent el nombre de casos i les taxes crues i ajustades.

| Registry       | Boys |      |      |      | Girls |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
|                | N    | CR   | ASR  | ASRw | N     | CR   | ASR  | ASRw |
| Alava          | 40   | 98,7 | 99,3 | 99,4 | 16    | 41,4 | 42,1 | 42,2 |
| Albacete       | 45   | 71,5 | 71,9 | 71,7 | 22    | 37,1 | 37,9 | 37,6 |
| Alicante       | 153  | 59,0 | 60,1 | 61,5 | 121   | 49,5 | 50,8 | 52,1 |
| Astúrias       | 73   | 61,7 | 61,8 | 61,9 | 48    | 42,8 | 44,1 | 44,3 |
| Castellón      | 70   | 85,7 | 86,2 | 87,1 | 36    | 46,2 | 46,3 | 46,7 |
| Ciudad Real    | 19   | 52,6 | 52,4 | 52,1 | 18    | 59,7 | 59,8 | 60,1 |
| Cuenca         | 14   | 48,0 | 48,9 | 48,7 | 21    | 74,4 | 74,3 | 74,4 |
| Girona         | 90   | 87,9 | 88,6 | 89,8 | 61    | 63,2 | 63,4 | 63,8 |
| Granada        | 97   | 64,1 | 65,0 | 65,4 | 69    | 48,4 | 48,8 | 50,0 |
| Gipuzkoa       | 88   | 93,0 | 93,2 | 94,9 | 49    | 54,7 | 54,8 | 54,6 |
| Mallorca       | 75   | 61,9 | 62,8 | 62,6 | 51    | 44,6 | 45,0 | 45,1 |
| Murcia         | 167  | 70,1 | 71,1 | 72,3 | 142   | 63,3 | 64,5 | 65,3 |
| Navarra        | 62   | 70,0 | 70,4 | 70,3 | 42    | 50,2 | 50,7 | 50,8 |
| Las Palmas     | 105  | 80,8 | 81,1 | 81,3 | 65    | 51,7 | 51,4 | 51,5 |
| La Rioja       | 19   | 45,1 | 45,2 | 45,8 | 19    | 47,2 | 47,9 | 47,7 |
| Santa Cruz     | 85   | 67,9 | 67,8 | 67,6 | 55    | 46,2 | 46,5 | 47,1 |
| Tarragona      | 91   | 83,2 | 83,9 | 84,2 | 52    | 50,4 | 51,1 | 51,3 |
| Valencia       | 274  | 75,1 | 75,7 | 77,6 | 193   | 56,2 | 57,8 | 60,7 |
| Vizcaya        | 133  | 91,8 | 92,6 | 93,8 | 80    | 58,3 | 59,0 | 59,4 |
| All registries | 1700 | 72,6 | 74,8 | 76,2 | 1160  | 52,5 | 54,1 | 54,8 |

N, number of cases; CR, crude rate; ASR, age-standardized rate (european standard population); ASRw, age-standardized rate (world standard population)

Observant la Taula 3, s'ha vist que en nens, les taxes d'incidència ajustades han augmentat considerablement, i Alava amb una ASR de 99,3 per milió de nens-any ha encapçalat la llista, seguit de Gipuzkoa i Bizkaia. Mentre que en nenes, les taxes han disminuït lleugerament respecte de les globals, sent Cuenca, el registre amb una taxa més alta (74,3).

Les ASR han estat majors en el grup d'edat d'1 a 4 anys, de la mateixa manera que els nens han mostrat una taxa superior a les nenes en edat pediàtrica. A més s'han analitzat aquestes taxes (ASR i WSR) de tots els registres, amb els seus corresponents intervals de confiança al 95%, per poder observar i comparar les dades de cada diagnòstic (Figura 5a). Per una banda, les taxes de la majoria de registres s'han mantingut al voltant de l'ASR d'Espanya (62,4 per milió); exceptuant Alacant, Astúries, La Rioja, Girona i Bizkaia, on els tres primers han presentat unes ASR inferiors a la mitjana d'Espanya, i les dues últimes, unes taxes superiors que just toquen l'interval de confiança de la suma de registres. D'aquesta manera es pot entendre que les dades proporcionades per aquests registres no mostren una solidesa representativa i poden no ser prou fiables de cara a l'estudi.

Els intervals de confiança han canviat en funció del nombre de casos de cada registre. Alguns d'aquests, com Alava, Ciutat Reial, Cuenca i La Rioja, han presentat uns intervals molt grans, a causa dels pocs

casos diagnosticats durant el període d'estudi. Per contra, d'aquells registres que han proporcionat molts casos, s'han obtingut uns intervals de confiança més petits, obtenint una estimació més precisa.

També s'han calculat les taxes WSR utilitzant la població estàndard mundial, per poder comparar aquestes dades amb altres estudis. Els resultats, representats a la Figura 5b, han coincidit pràcticament amb les taxes ASR que s'han comentat prèviament.

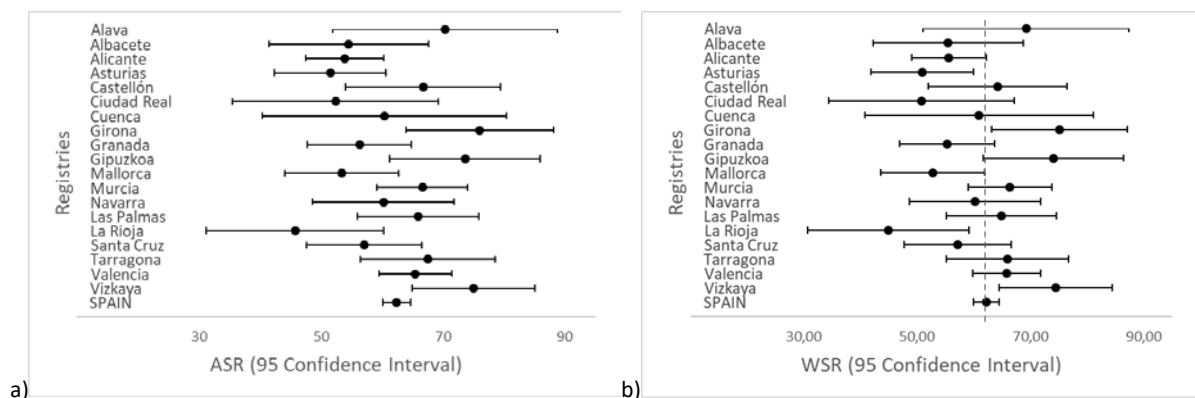
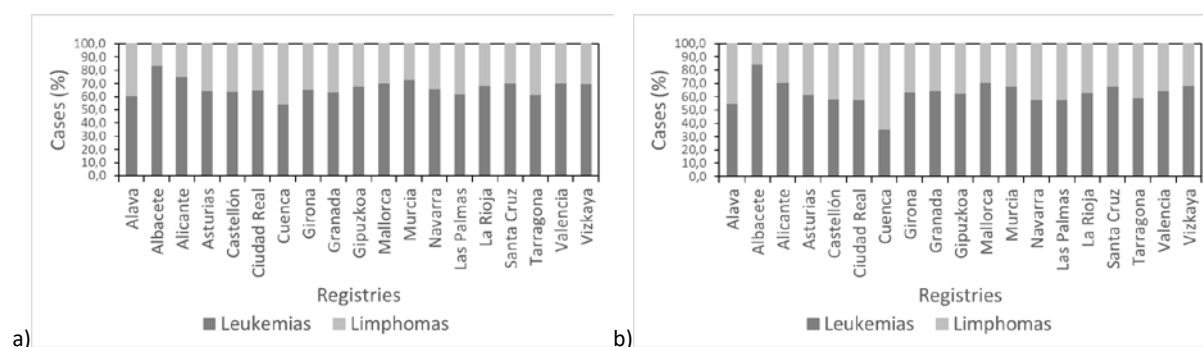


Figura 5. Variació de la incidència de càncer hematològic infantil per registres espanyols, a partir de taxes ajustades per edat i per població estàndard europea (a) i mundial (b).

A la Figura 6 s'han representat els percentatges de casos dels dos grups principals de neoplàsies hematològiques. El percentatge de casos de leucèmies ha estat considerablement superior al de limfomes en tots els registres de l'estudi, destacant Albacete amb un 83,6% dels casos totals. A més, la proporció de la resta de registres s'ha situat entre el 60% i el 70%, mostrant consistència a l'hora de confirmar que les leucèmies són més incidents en pacients entre 0 i 14 anys.

La proporció dels dos tipus de neoplàsies analitzades en nenes ha estat lleugerament superior pel que fa al percentatge de leucèmies respecte al de limfomes. Però en nens, la proporció s'ha estabilitzat i el percentatge s'ha equilibrat mantenint les leucèmies com a més incidents, a excepció de Cuenca, on el percentatge de casos de limfomes ha estat del 64,3% superant el 35,7% corresponent a casos de leucèmies en aquest registre.



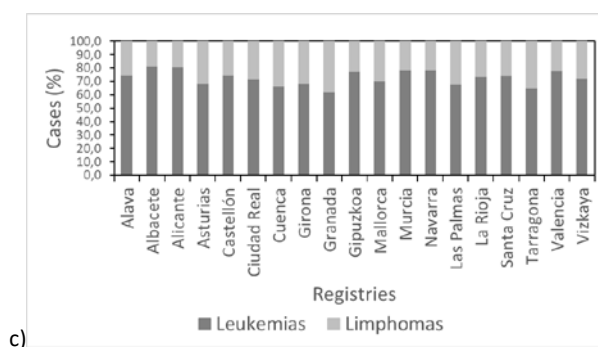


Figura 6. Proporció de leucèmies i limfomes en edat pediàtrica a Espanya entre 1995 i 2014 en ambdós sexes (a), en pacients masculins (b) i en pacients femenins (c).

Separant i analitzant cada subgrup, s'ha estudiat, i representat a la Figura 7, la proporció de cada patologia respecte del nombre de casos totals d'hemopaties a cadascun dels registres. Les LL han predominat en tots els registres amb una proporció superior al 40% de totes les neoplàsies hematològiques, exceptuant Cuenca (34,3%) i Ciutat Reial (27%). Concretament aquest últim registre ha destacat per tenir fins a un 18,9% de leucèmies NOS, sent el segon subgrup més predominant en aquesta província, i que ha fet dubtar seriosament de la validesa de les dades proporcionades. Les LMA, juntament amb el LH, hi han contribuït com a les malalties amb el segon i tercer major nombre de casos diagnosticats a cada registre i en el període de temps esmentat.

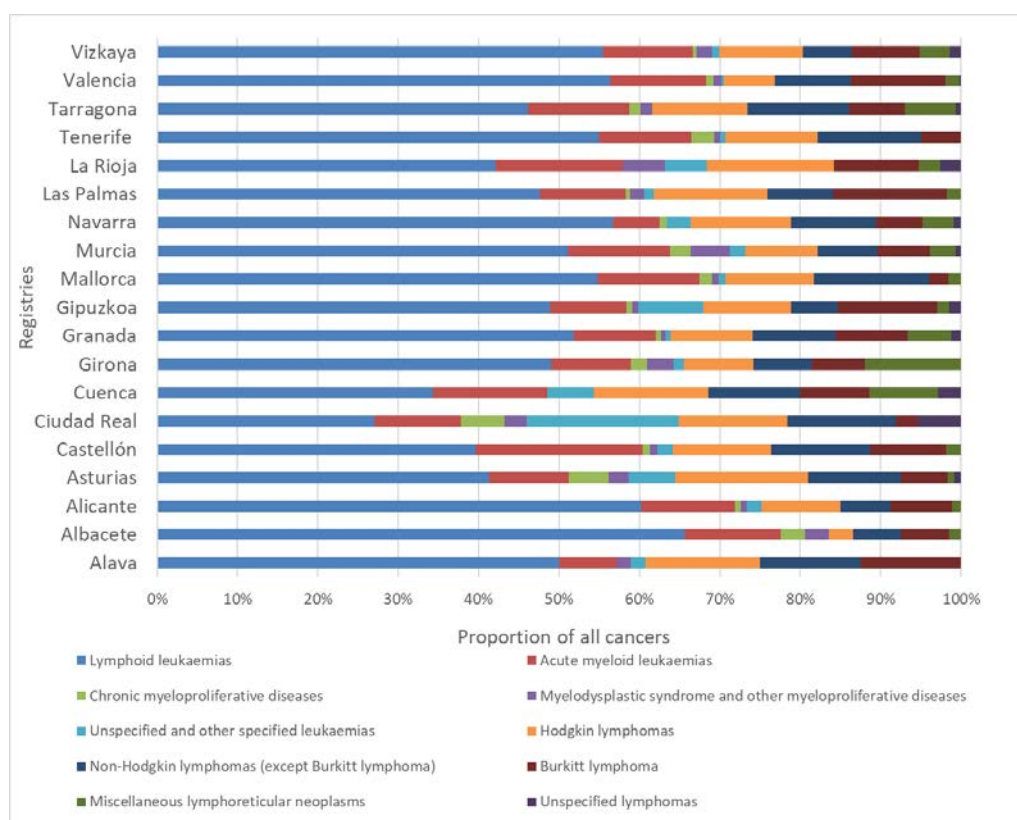


Figura 7. Distribució proporcional dels subtipus de neoplàsies hematològiques en edat infantil establerts a partir de la *International Classification of Childhood Cancer, third edition (ICCC-3)* per a cada registre espanyol.

Els casos de LNH i LB han variat en funció de cada registre, destacant Alava amb una proporció de 12,5% en ambdues patologies i molt similar a la proporció de LH. Només Mallorca, Albacete i València han diagnosticat més casos de LNH que LH en nens, posant especial èmfasi als dos únics casos de LH detectats a Albacete entre 1995 i 2014, i al registre de La Rioja, el qual no ha detectat cap LNH en tot el període. La incidència del LB ha destacat a Las Palmas (Illa de Gran Canària) amb una proporció del 14,1% i 24 casos diagnosticats, els mateixos que el LH en aquest mateix registre.

Els pocs casos diagnosticats a tots els registres pel que fa a malalties mieloproliferatives cròniques, mielodisplàsies, neoplàsies limforeticulars i altres leucèmies i limfomes NOS, ha resultat en la baixa proporció que mostren aquestes patologies en totes les províncies analitzades.

Aquests mateixos subgrups de neoplàsies hematològiques s'han separat i analitzat per grups d'edat (0 a 4 anys, 5 a 9 anys i 10 a 14 anys). El rang del tipus de tumors ha variat significativament en funció de l'edat del pacient. En infants de 0 a 4 anys, la leucèmia limfoide ha encapçalat la llista de patologies més incidents representant el 66,4% del total registrat en aquest grup d'edat (802 de 1207 casos totals). Amb un 12,8%, la leucèmia mieloide aguda ha estat el segon subgrup més incident en nens menors de 4 anys. La resta de subgrups de leucèmies i limfomes s'han mantingut en proporcions molt baixes, tal com s'observa a la Figura 8, destacant el limfoma de Burkitt amb un 5,6% del total.

En el grup d'edat de 5 a 9 anys s'ha seguit veient una incidència important dels casos de LL marcant una proporció del 51,8% del total (422 de 815 casos totals). Ara bé, el segon i tercer subgrup de tumors més freqüents han estat els limfomes No-Hodgkin i de Burkitt amb un 11,5% del total i 94 casos registrats. La LMA s'ha situat en tercer lloc amb una proporció del 9,4%, i cal destacar el LH representant el 7,9% del total i amb una tendència a augmentar amb l'edat del pacient (Figura 8).

El tercer grup d'edat corresponent a nens i nenes de 10 a 14 anys ha confirmat la tendència que s'esperava. La leucèmia limfoide ha patit una baixada de la proporció de casos diagnosticats respecte del total (31,1%), tot i ser encara, la patologia més freqüent en aquest grup d'edat. El LH s'ha situat com a segon subgrup més freqüent representant el 26% de casos totals diagnosticats (218 de 838), i certificant l'increment de la incidència en pacients amb edat propera a l'adolescència. El limfoma de Hodgkin ha estat el tipus de limfoma més diagnosticat per davant del LNH (13,5%) i LB (9,5%). A més, la incidència de la LMA s'ha mantingut constant i estable comparada amb la resta de grups d'edat (11,9%).

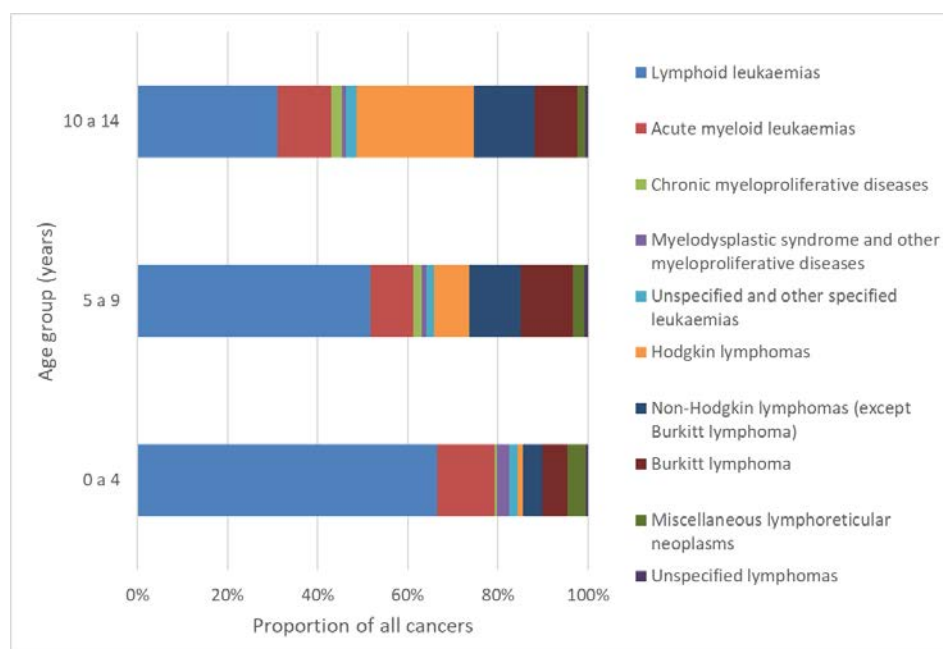


Figura 8. Distribució proporcional dels subtipus de neoplàsies hematològiques establerts a partir de la *International Classification of Childhood Cancer, third edition (ICCC-3)* per cada grup d'edat a tots els registres d'estudi.

### Comparació entre Espanya i la resta del món

A la Figura 9 s'ha comparat la incidència de les leucèmies i els limfomes infantils a Espanya amb països d'arreu del món durant un període de temps similar a l'estudi realitzat. A partir de les dades proporcionades per la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* i seleccionant els registres pediàtrics més adients per la comparació adequada amb les dades treballades, s'han obtingut els resultats següents.

En primer lloc, la incidència de leucèmies en nens de 0 a 14 anys ha estat major que la incidència de limfomes arreu del món. En la majoria de països la diferència de la taxa ASRw de les dues patologies ha estat força gran, exceptuant els països d'Àfrica (Algèria i Sud-àfrica) que han presentat unes taxes ASRw de leucèmies molt més baixes que la resta de registres mundials (23,2 i 11,4 per milió de nens-any respectivament). A més, en tots els països analitzats, les taxes de neoplàsies hematològiques en nens han estat lleugerament més altes que en nenes.

La incidència a Espanya (44,6 per milió) ha generat una taxa molt similar a la resta de països d'Europa estudiats, destacant Itàlia (58,4) i Alemanya (54,6) amb unes taxes més altes. S'ha de tenir en compte que el període d'estudi per cada registre no ha estat exactament el mateix que el realitzat per Espanya, i algunes taxes poden estar influïdes pels anys en què s'han recollit les dades i s'han diagnosticat els casos. L'ASRw de leucèmies en els països asiàtics s'ha mantingut poc variable en comparació amb Espanya i només a l'Índia s'ha registrat una taxa inferior (36,3 per milió). Els limfomes, en canvi, han patit una incidència més baixa en aquests països entre 1990 i 2013, en comparació amb la resta de

registres. Els països d'Amèrica han registrat unes taxes d'ambdues neoplàsies molt semblants a les d'Espanya, tot i que en alguns d'aquests, les taxes d'incidència de leucèmies s'han mantingut per sobre de 50 per milió, així com Equador (62,5) i Colòmbia (58,4). La freqüència dels limfomes s'ha mantingut constant i propera als 18,5 per milió, la taxa registrada a Espanya. Finalment, Austràlia i Nova Zelanda han destacat per tenir unes taxes ASRw de leucèmies més elevades que Espanya (55,5 i 55,1 per milió), i unes taxes de limfomes més baixes que el país en qüestió (16,3 i 12,7).

Separant les taxes per grups d'edat, s'ha apreciat que en tots els registres mundials la incidència de leucèmies, neoplàsies mieloproliferatives i mielodisplàsies ha estat major en el grup d'edat de 0 a 4 anys i amb una tendència a disminuir amb l'augment de l'edat del pacient. De forma contrària, els limfomes i neoplàsies reticuloendotelials, han estat més freqüents cap als 14 anys, amb una incidència més baixa en el primer grup d'edat (0 a 4 anys) i augmentant la ASRw amb l'augment de l'edat. Només Sud-àfrica, Colòmbia, Equador i l'Índia han registrat les taxes més elevades en el grup d'edat de 5 a 9 anys, tot i que en el grup d'edat de 10-14 anys s'han mantingut aquests valors sense canvis significatius. Espanya, juntament amb els països d'Europa, Amèrica del Nord i Oceania, ha proporcionat unes taxes d'incidència clarament superiors en el grup d'edat major tal com s'esperava, al conèixer que els limfomes són més freqüents en edat adolescent.

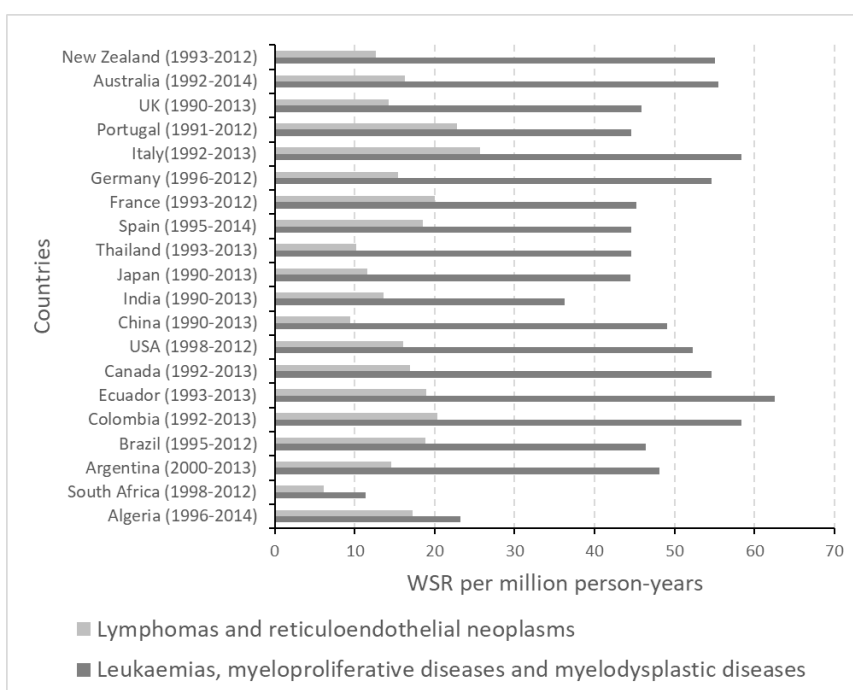


Figura 9. Taxes d'incidència estandarditzades per edat i per població mundial de leucèmies i limfomes, en diferents registres mundials, proporcionades per l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC).

## **DISCUSSIÓ**

En aquest estudi epidemiològic, basat en 2860 casos, s'ha analitzat la incidència de les patologies hematològiques infantils, utilitzant la classificació ICC-3 (Steliarova-Foucher et al., 2005). Les dades presentades han derivat de 19 registres de càncer basats en la població a Espanya, pertanyent tant a leucèmies com a limfomes. Tots els registres han presentat una proporció molt elevada de casos verificats microscòpicament (MCV), i uns percentatges molt baixos de casos registrats només per certificats de mort del pacient (DCO), demostrant que les tècniques per la prevenció i el diagnòstic de càncer són cada cop més fiables i més potents pel que fa a la seva funció i aplicabilitat (R. Marcos-Gragera et al., 2017).

A Espanya, el 68,6% de totes les malalties hematològiques s'han correspost a leucèmies, malalties mieloproliferatives i mielodisplàsies. La taxa d'incidència (ASRw) d'aquest grup (41,7) ha estat lleugerament inferior a l'obtinguda en un estudi entre 1988 i 1997 (44 per milió) (J. W. W. Coebergh et al., 2006), tot i que la incidència ha seguit una corba regular fins al 2002 seguida d'alts i baixos amb una tendència progressiva a l'alça (Rafael Marcos-Gragera et al., 2010).

Els resultats d'estudis previs sobre les incidències temporals de leucèmia infantil arreu del món s'han confirmat amb l'anàlisi elaborat a partir de les dades proporcionades per l'IARC i la posterior comparació entre els països d'interès, ja que la incidència a Espanya ha estat similar a l'observada en països d'Europa, com França, Portugal i el Regne Unit; els Estats Units i Canadà i altres països d'Amèrica del Sud, com Brasil i Argentina. No obstant això, Austràlia, que en un estudi epidemiològic entre 1982 i 1991 (McWhirter et al., 1996) havia registrat unes taxes molt similars a les d'Espanya, s'ha vist que la incidència ha variat pel que fa a un augment de l'ASRw de leucèmies i una baixada de la taxa de limfomes entre 1995 i 2014.

Les leucèmies més freqüents en aquest període han estat les LL, concretament les leucèmies de cèl·lules precursors, de la mateixa manera que ho van ser en un estudi en el qual es va estudiar la incidència i la seva tendència de leucèmia infantil entre 1983 i 2007 (R. Marcos-Gragera et al., 2017). L'ASR (34,0) ha estat molt similar a l'obtinguda en l'estudi fins al 2007 (36,3). A més, la taxa ajustada per grup d'edat s'ha mantingut entre 1 i 4 anys molt superior a la resta d'edats. Això demostra que des del 1983 i fins al 2014, la incidència de les leucèmies limfoides es manté constant en el territori espanyol sense mostrar cap variació significativa.

En aquest mateix estudi es va apreciar que la incidència de la LL era molt més elevada que la LMA. La taxa d'incidència va ser de 8,1 per milió de nens-any i en el present estudi l'ASR ha estat lleugerament inferior (7,4). Separant l'anàlisi per grups d'edat, els infants de 0 anys han estat els que més pateixen

aquesta malaltia, amb una taxa d'incidència molt similar en ambdós estudis. A més, s'ha destacat un petit augment cap als 12 anys d'edat, i entre 1983 i 2007 també es va observar un petit increment en el grup d'edat 10-14 anys.

La resta de subgrups de leucèmies han registrat una incidència molt menor, amb taxes gairebé iguals que en l'estudi previ (R. Marcos-Gragera et al., 2017). No obstant això, aquestes tres patologies s'han considerat malignes només en la classificació ICD-O-3 aplicada en aquest estudi, i no en l'edició anterior, ICD-O, fet que no hi hagi molts estudis en els quals s'hagin aplicat i estudiat aquests tres subgrups d'aquesta manera (Rafael Marcos-Gragera et al., 2010). Tot i les baixes taxes, l'addició de les malalties mieloproliferatives cròniques, mielodisplàsies i altres malalties mieloproliferatives, i leucèmies no especificades en la classificació per estudiar les malalties hematològiques pot haver provocat un increment de les taxes d'incidència de leucèmia en els últims anys. D'aquestes tres, les malalties mieloproliferatives cròniques són les més rares en nens, amb una taxa ASR de 0,9 per milió des de 1983.

Els limfomes són el tercer tipus de càncer més comú en infants (0-14 anys), d'acord amb un estudi realitzat entre 1983 i 2007 (R. Marcos-Gragera et al., 2018). En l'estudi actual s'ha obtingut una ASRw d'aquest grup de neoplàsies de 18,5 per milió, una taxa d'incidència molt semblant a la registrada en el període de vint anys de l'estudi previ. De la mateixa manera, en ambdues anàlisis la incidència ha incrementat amb l'augment de l'edat, obtenint una taxa d'incidència específica màxima en el grup d'edat de 10 a 14 anys. Els resultats obtinguts en aquest estudi han confirmat les hipòtesis i l'anàlisi que els limfomes són més freqüents en pacients masculins que en femenins (*Sex Ratio* ~ 2,0).

El 32,9% dels casos detectats han estat LH, sent el grup més freqüent dintre dels limfomes classificats. A Espanya, l'ASRw ha estat de 5,7 per milió en nens de 0 a 14 anys, una taxa molt similar a l'anàlitzada en l'estudi europeu ACCIS entre 1988 i 1997 (Clavel et al., 2006). A diferència de l'estudi present, entre 1983 i 2007 la incidència del LH va ser lleugerament inferior, i en aquest mateix període de temps es van diagnosticar més casos de LNH que LH, obtenint així una incidència major en edat pediàtrica. D'aquesta manera, entre 1983 i 2007 el limfoma més freqüent havia estat el LNH, mentre que en l'estudi realitzat entre 1995 i 2014 s'ha observat una incidència major del LH. Això podria ser degut al fet que en els últims anys el LH s'ha diagnosticat més usualment en pacients que encara no han arribat a l'adolescència. No obstant això, entre 1983 i 2014 s'ha apreciat una tendència de la incidència d'aquestes dues neoplàsies a augmentar amb l'edat. Així i tot, cal destacar que mentre el LH ha estat predominant en el grup d'edat de 10 a 14 anys, el LNH s'ha mantingut amb una incidència poc variable i sense cap pic a destacar en pacients de 5 a 14 anys. En aquest subgrup, el limfoma de cèl·lules

precursors ha estat el més detectat (41,7%), seguit del limfoma de cèl·lules B madures (30,9%), coincidint amb els resultats dels estudis anteriors esmentats.

El tercer limfoma més detectat a Espanya ha estat el LB amb una proporció del 27% i una ASRw igual a 5,2 per milió, una taxa idèntica a l'obtinguda en l'estudi entre 1983 i 2007 (R. Marcos-Gragera et al., 2018). La taxa d'aquesta malaltia a Espanya s'ha situat entre les més elevades del món, sent superior a la taxa observada a Europa, on la incidència és estranya, i només superada per determinats països d'Àfrica, com Uganda i Camerun on aquesta malaltia és predominant (Rica, 2014). La incidència del LB a Espanya ha destacat sobretot en nens de 4 anys i s'ha mantingut amb una ASR lleugerament estable fins als 13 anys, quan la tendència observada ha disminuït, coincidint amb els resultats previs d'estudis d'anys anteriors (Rafael Marcos-Gragera et al., 2010).

A més, la incidència dels tres tipus de limfomes ha estat major en nens que en nenes, amb unes *Sex Ratio* molt similars a les obtingudes entre 1983 i 2007, sent la del LB la més elevada de totes les neoplàsies analitzades. No obstant això, ambdós sexes han mostrat uns valors a destacar, coincidint amb un estudi previ on les neoplàsies hematològiques han representat a Espanya el 45% (30% les leucèmies i 15% els limfomes) de tumors malignes detectats en infants menors de 14 anys (Jiménez, 2019).

Per últim, les neoplàsies limforeticulars i els limfomes NOS, s'han seguit diagnosticant esporàdicament classificant-se com els tipus de limfomes menys detectats establint unes taxes molt baixes, 1,9 i 0,4 per milió de nens-any, respectivament.

Els resultats obtinguts en aquest estudi s'han vist reforçats per la utilització de les últimes dades disponibles entre 1995 i 2014 facilitades pels 19 registres de càncer espanyols de base poblacional, registrant 1963 casos de leucèmia i 897 casos de limfoma en edat pediàtrica (0 a 14 anys). Aquesta anàlisi s'ha realitzat utilitzant mètodes estadístics adequats per estudiar la tendència i els seus canvis, i poder comparar la incidència de les patologies entre registres. No obstant això, per entendre les variacions observades en la incidència de leucèmies i limfomes arreu del món, és important tenir en compte aquells elements que han pogut influir: canvis en els factors de risc, canvis en els procediments de diagnòstic i classificació de patologies, i diferències en els nivells de verificació dels casos, que poden haver afectat a la qualitat de les dades proporcionades podent modificar els resultats (Steliarova-Foucher et al., 2006).

***Valoració dels criteris ètics i de sostenibilitat***

Aquest estudi s'ha realitzat amb la totalitat dels principis ètics que es recullen a la Declaració de Taipei (WMA, 2021), la qual pretén atorgar la confidencialitat absoluta a qualsevol base de dades de salut i biobancs amb l'ús exclusiu d'investigació i fora del tractament individual. Tant la REDECAN com cada registre que s'ha utilitzat en aquest estudi asseguren la confidencialitat de totes les dades que registren i el seu ús és exclusiu per anàlisis d'investigació i epidemiològics com el que s'ha realitzat (REDECAN, 2021). Considero que en tots els llocs d'on s'han diagnosticat casos en pacients que s'estudien, aquests han estat informats prèviament i han signat el seu consentiment, autoritzant l'ús de les seves dades únicament per fins d'investigació i la seva computarització en bases de dades de forma anònima.

Personalment, a l'hora de realitzar l'estudi de les bases de dades proporcionades he tingut en compte tots aquests aspectes per mantenir la confidencialitat del pacient i en tot moment m'he involucrat en entendre la informació que se'm proporcionava, per treballar i aconseguir els resultats de forma òptima. També he tingut en compte altres criteris ètics com el plagi, ja que tota la informació, així com les bases de dades, han estat correctament citades i afegides a la bibliografia.

A més, voldria expressar la meua satisfacció i el meu suport davant tota la gent que fa possible aquests estudis i la recollida de totes les dades per analitzar-les, ja que ens permet observar les tendències i els possibles canvis que es puguin donar gràcies a les millores en el diagnòstic i la recuperació del pacient. Crec que amb el pas dels anys, s'ha aconseguit augmentar la supervivència de tots aquests pacients malalts a partir dels ingressos que s'han destinat a les clíniques i hospitals per obtenir mètodes més eficients de detecció i amb més informació sobre aquella patologia que té el malalt. No obstant això, opino que encara s'hi podria fer més; crec que s'hi haurien de destinar més diners a n'aquest àmbit tan important, com és el de la salut de les persones.

## **CONCLUSIONS**

In the present study, it has been observed that the incidence of leukemias, myeloproliferative diseases and myelodysplastic diseases was considerably higher than the incidence of lymphomas and reticuloendothelial neoplasms in children between 0-14 years old in Spain.

It has also been found, according to previous studies, that leukemias are more frequent in the age group 0-4 years; and lymphomas are predominant in the age group 10-14 years.

All registries have diagnosed a proportion of LL, most of them precursor cell leukemias, higher than all the others neoplasms, but in Ciudad Real the number of cases has been lower. The cause of this variation could be a wrong classification of the diseases diagnosed in this registry according to the ICCC-3. Some studies consider to investigate the role of genetic predisposition, immigration and population mixing as a possible cause of the higher incidence of precursor cell leukemia in Spain.

Also, the incidence of all hematological neoplasms has been higher in boys than in girls, and during the period established, 1995-2014, the incidence of leukemias and lymphomas has been registered a constant trend.

Comparing the results obtained with other countries around the world, it has been appreciated that all the european registries analysed have a similar model, and they differ from other models like South Africa and Algeria, with lower rates. These differences may be due to the state of pediatric haematology and oncology practice in developed countries, such as the protocol and clinical trials, the imaging review, the centralized reference laboratories and the existence or not of a national coverage childhood cancer registry.

All in all, the results obtained during this study has been similar to those obtained in studies of previous time periods. Thus, it has been confirmed that the incidence of hematological neoplasms remains constant over time.

## BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society. (2000). *American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin. Phytochemicals.*
- American Cancer Society. (2016). *¿Cuáles son las estadísticas principales relacionadas con el linfoma no Hodgkin?* <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/estadisticas-clave.html>
- Bray, F., & Ferlay, J. (1954). *Chapter 7: Age standardization.* 0-3.
- Chang, J. S., Selvin, S., Metayer, C., Crouse, V., Golembesky, A., & Buffler, P. A. (2006). Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *American Journal of Epidemiology*, 163(12), 1091-1100. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj143>
- Clavel, J., Steliarova-Foucher, E., Berger, C., Danon, S., & Valerianova, Z. (2006). Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 42(13), 2037-2049. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.012>
- Coebergh, J. W., Kaatsch, P., Lacour, B., Peris-Bonet, R., Steliarova-Foucher, E., & Stiller, C. (2004). *The Automated Cancer Information System (ACCIS).* <http://accis.iarc.fr/>
- Coebergh, J. W. W., Reedijk, A. M. J., de Vries, E., Martos, C., Jakab, Z., Steliarova-Foucher, E., & Kamps, W. A. (2006). Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 42(13), 2019-2036. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.005>
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2020). International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition. *Definitions*, 1, 252. <https://doi.org/10.32388/5xg1qe>
- Fundación Josep Carreras. (2010). *Fundación Josep Carreras | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia.* <https://www.fcarreras.org/es>
- IACR. (1993). *International Association of Cancer Registries.* *European Journal of Cancer.* [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80319-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80319-3)
- IARC. (2010a). *Glossary of terms.*
- IARC. (2010b). *IARC (International Agency for Research on Cancer).* IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
- INE. (2021). *Instituto Nacional de Estadística.*
- Jalisco, S. de S. (2019). *Registro Poblacional de Cáncer Jalisco.*
- Jiménez, Á. (2019). *Cáncer infantil\_ la enfermedad en datos, técnicas y tratamientos.*
- Kern Pharma. (2019). *Leucemia y linfoma: cáncer de las células sanguíneas | Kern Pharma.* <https://www.kernpharma.com/es/blog/leucemia-y-linfoma-cancer-de-las-celulas-sanguineas>
- Marcos-Gragera, R., Galceran, J., Martos, C., de Munain, A. L., Vicente-Raneda, M., Navarro, C., Quirós-García, J. R., Sánchez, M. J., Ardanaz, E., Ramos, M., Mateos, A., Salmerón, D., Felipe, S., & Peris-Bonet, R. (2017). Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clinical and Translational Oncology*, 19(3), 301-316. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1531-z>
- Marcos-Gragera, R., Solans, M., Galceran, J., Fernández-Delgado, R., Fernández-Teijeiro, A., Mateos, A., Quirós-García, J. R., Fuster-Camarena, N., De Castro, V., Sánchez, M. J., Franch, P., Chirlaque, M. D., Ardanaz, E., Martos, C., Salmerón, D., Peris-Bonet, R., Almar, E., Quirós, J. R., Gil, L., ... Muñoz, A. (2018). Childhood and adolescent lymphoma in Spain: incidence and survival trends over 20 years. *Clinical and Translational Oncology*, 20(10), 1289-1301.

- <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1860-1>
- Marcos-Gragera, Rafael, Cervantes-Amat, M., Vicente, M. L., De Sanjosé, S., Guallar, E., Godoy, C., Calvo, C., Giraldo, P., Sant, M., Peris-Bonet, R., & Carmen Martos, M. (2010). Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain (1993-2002). *European Journal of Cancer Prevention*, 19(4), 247-255. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328339e2f3>
- McNally, R. J., Birch, J. M., Taylor, G. M., & Eden, O. B. (2000). Incidence of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in north-west England. En *Lancet (London, England)* (Vol. 356, Número 9228, p. 485-486). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02562-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02562-9)
- McWhirter, W. R., Dobson, C., & Ring, I. (1996). Childhood cancer incidence in Australia, 1982-1991. *International Journal of Cancer*, 65(1), 34-38. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960103\)65:1<34::AID-IJC7>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960103)65:1<34::AID-IJC7>3.0.CO;2-2)
- Pita Fernández S, Pértegas Díaz S, V. C. F. (2004). Investigación: Medidas de frecuencia de enfermedad: incidencia y prevalencia. *Atencion primaria en la red*, 112, 6. [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/medidas\\_frecuencia/med\\_frec2.pdf](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/medidas_frecuencia/med_frec2.pdf)
- Rajiv K. Pruthi. (2019). *El linfoma de Hodgkin en comparación con el linfoma no hodgkiniano: ¿cuál es la diferencia?* - Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/expert-answers/lymphoma/faq-20058546?p=1>
- REDECAN. (2013). *REDECAN - Glosario*. <http://redcan.org/es/page.cfm?id=204&title=glosario>
- REDECAN. (2015). REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer. En [Http://Redcan.Org/](http://Redcan.Org/) (p. 2). <http://redcan.org/es/index.cfm>
- REDECAN. (2021). *REDECAN - Confidencialidad*.
- Rica, C. (2014). *Ilc . Burkitt lymphoma*.
- Steliarova-Foucher, E., Kaatsch, P., Lacour, B., Pompe-Kirn, V., Eser, S., Miranda, A., Danzon, A., Ratiu, A., & Parkin, D. M. (2006). Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 42(13), 1915-1951. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.007>
- Steliarova-Foucher, Stiller, C., Lacour, B., & Kaatsch, P. (2005). International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*, 103(7), 1457-1467. <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>
- Van Duijn, C. M., Van Steensel-Moll, H. A., Coebergh, J. W. W., Van Duijn, C. M., Van Steensel-Moll, H. A., Coebergh, J. W. W., & Van Zanen, G. E. (1994). Risk Factors for Childhood Acute Non-Lymphocytic Leukemia: An Association with Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 3(6), 457-460.
- Winslow, T. (2007). *Tratamiento de los astrocitomas infantiles (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cáncer*.
- WMA. (2021). *Declaración de Taipei – WMA – The World Medical Association*. <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-taipei/>