

Gradu Amaierako Lana

Medikuntza Gradua

Leuzemia akutuak adin pediatrikoan Donostia Ospitalean (2009-2015)

Egilea:
AMAIA ITURRIOTZ ETXANIZ
Zuzendaria:
JOSE JULIAN LANDA MAYA

© 2017, Amaia Iturriotz Etxaniz

Donostian, 2017ko martxoaren 29an

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
2. HELBURUAK.....	2
3. METODOLOGIA.....	2
4. EMAITZAK.....	6
5. EZTABAIDA.....	13
6. BIBLIOGRAFIA.....	16

1. SARRERA

Leuzemia gaiztotu den ama-zelula linfoide edo mieloide heldugabe batetik sortzen da, zelula honek desberdintzearen puntu berean blokeatuta dauden ama-zelula identikoen klon bat eratzen duenean. Prozesu honetan faktore genetikoek eta ingurumen-faktoreek eragiten dute nagusiki.

Adin pediatrikoko minbizirik ohikoena da leuzemia, haur-minbizien %30-etik gora hartzen du. Estatu Batuetan 3000 bat kasu diagnostikatzen dira urtean (1) eta Espainian, aldiz, 200 inguru (2). Haurtzaroan agertzen diren leuzemiak akutua izaten dira normalean. Hauek bi talde nagusitan banatzen dira: leuzemia linfoblastiko akutua (LLA) eta leuzemia mieloide akutua (LMA).

Bien artean ohikoena leuzemia linfoblastiko akutua da eta, ondorioz, berau da adin pediatrikoko minbizietan ugariena. 2 eta 5 urte bitartean du intzidentzia altuena eta mutiletan ugariagoa da. Leuzemia mieloide akutua, bestalde, helduengan ohikoagoa da, baina haurtzaroan ez da gehiegi ikusten: intzidentzia handiena nerabezaro inguruan dauka, baita bi urtera arteko haurretan ere. Sexu-banaketan ez da alde nabarmenik antzematen.

Klasikoki, sailkapen morfologikoak erabili izan dira gaitza multzokatzeko: sailkapen frantses-anglo-amerikarra (FAB) eta Osasunaren Mundu Erakundearen sailkapena (WHO). Datu morfologikoei, dena den, datu immunobiologiko eta zitogenetikoak gehitzea ezinbestekoa da gaur egun.

Orokorrean, leuzemia akutuen agerpen klinikoa hezur-muinaren infiltrazioaren islada izan ohi da, hau da, hezur-muinaren gutxiegitasunari lotutako sintomak: sukarra, hepatoesplenomegalia, adenopatiak, odoltzeak purpura edo petekia eran eta hezurretako mina. Hala ere, klinika oso inespezifikoa izan daiteke.

Anamnesiaren eta azterketa fisikoaren ostean leuzemiaren susmoa dagoenean, ondorengo froga osagarriak egin behar dira: hemograma, odol-periferikoaren hedapena eta hezur-muinaren aspirazioa. Azken honek ematen du behin betiko diagnostikoa. Tratamenduaren oinarria kimioterapia da, zeina leuzemia motaren eta bere pronostikoaren arabera doitzen den. Horrez gain, Zelula Hematopoietikoen

Transplantea (ZHT) burutzen da zenbait kasutan: birgaixotzeak daudenean edo pronostikoa oso txarra denean, besteak beste (3)(4).

Lan honetan Donostia Ospitalean 2009-2015 tartean diagnostikatutako leuzemia akutu pediatrikoen inguruko emaitzak eta beraien azterketa aurkezten dira.

2. HELBURUAK

Ikerketa honen bitartez ondorengo helburuak lortu nahi dira:

1. 1. HELBURU OROKORRA

Donostia Ospitalean 2009-2015 tartean diagnostikatutako haur-leuzemia akutuen kasuak berrikustea eta literatura medikoarekin bat datozen aztertzea.

1. 2. HELBURU ESPEZIFIKOAK

- LLA-ren eta LMA-ren berezitasunak deskribatzea eta bien arteko aldeak identifikatzea.
- Leuzemia mota bakoitzaren ezaugarri epidemiologikoak, genetika, eta eboluzio orokorra aztertzea.

3. METODOLOGIA

Lan hau ikerketa deskriptibo erretrospektiboa da, Donostia Ospitalean 2009-2015 tartean diagnostikatutako leuzemia akutu pediatrikoak biltzen dituen.

Lehenik, gaixotasunaren berrikuspen bibliografikoa egin da informazio-iturri ezberdinak erabiliz. Oinarri teoriko moduan “Hematología y Oncología Pediátricas” liburuko leuzemia LLA-ri eta LMA-ri dagozkien kapituluak erabili dira. Era berean, PubMed eta BVS datu-baseetan artikuluko zientifikoak bilaketa zuzenduak egin dira. Horretarako, zenbait iragazki ezarri dira. Hasieran azken 5 urteetan argitaratutako

artikuluak bilatu dira. Honez gain, hizkuntzari dagokionez, soilik ingelesezko eta gaztelaniazko artikuluak hautatu dira eta AEB-etakoak zein Europakoak hobetsi dira. Bestalde, gizakien kasuak aztertzen diren artikuluak hautatu dira, haurren eginikoak lehenetsiz.

Bilaketa zuzentzeko, halaber, hurrengo hitz-gakoak baliatu dira, beraien artean “AND” operatzailea jarri eta konbinazio ezberdinak saiatuz: “leukemia”, “childhood”, “pediatric”, “lymphoblastic” eta “myeloid”.

Behin bilaketa bukatuta, aurkitutako artikuluen artean leuzemia akutu pediatrikoen gaiaren baitan landu nahi diren azpigai edo aldagaiei buruz dihardutenak aukeratu dira: 9 artikulua guztira (Ikus **1. Taula**).

1.Taula: datu-baseetako bilaketaren emaitzak.				
DATU-BASEA	HITZ GAKOAK	AURKITUTAKO ARTIKULUAK. IRAGAZKIEKIN	HAUTATUTAKO ARTIKULUAK	AZKENIK HAUTATUAK
PubMed	Leukemia AND Childhood	1561	17	1
BVS		96	12	2
PubMed	Leukemia AND Pediatric	2617	11	1
BVS		48	7	1
PubMed	Lymphoblastic leukemia AND Childhood	1071	15	1
BVS		68	11	0
PubMed	Lymphoblastic leukemia AND Pediatric	1609	9	0
BVS		27	8	1
PubMed	Myeloid leukemia AND Childhood	314	11	1
BVS		30	6	0
PubMed	Myeloid leukemia AND Pediatric	848	6	1
BVS		19	4	0

Ondoren, Donostia Ospitalean 2009-2015 tartean diagnostikatutako leuzemia akutu pediatrikoen kasuak aztertu dira historia klinikoen berrikuspena eginez. Ezer baino lehen, kasuen hautapenerako baldintzak ezarri dira.

Inklusio-irizpideak:

- Leuzemia akutuaren diagnostikoa izatea.
- Diagnostikoa 2009/01/01 eta 2015/12/31 daten artean izatea.
- Pazientearen adina 16 urte edo hortik beherakoa izatea.
- Gaitzaren eboluzioa islatzen duten txostenak egotea.

Lehenengo aukeraketan 2009-2015 urteen artean haur-leuzemia akutuaren diagnostikoa zeukaten 53 kasu hautatu dira Osakidetzaren CLINIC programan. Horietatik 4 baztertu egin behar izan dira gaixotasunaren hasiera 2009/01/01 baino lehenago gertatu zelako. Beste 3 kasu, aldiz, txostenetan pazientearen eboluzioa ulertzea ahalbidetzen duten datuen faltagatik baztertu dira: data jakin batetik aurrerako txostenen gabezia dago, pazientearen bere jatorrizko herrialdera itzuli izanagatik kasu batean eta ezagutzen ez ditugun arrazoiengatik beste bietan. Azkenik, beste kasu bat ere baztertu da, paziente horrek leuzemia akutuaren diagnostikorik ez zeukalako. Beraz, azkenerako 45 kasu aukeratu dira guztira.

Behin kasuak identifikatu ostean, historia klinikoen berrikuspenari ekin zaio. Ezer baino lehen, informazio-iturri ezberdinetatik jasotako datuei esker, historia kliniko horietan identifikatu beharreko aldagaiak erabaki dira:

- Diagnostiko urtea
- Sexua
- Adina diagnostiko unean
- Mota morfoloikoa
- Arrisku-maila (LLA-ren kasuan soilik)

- Genetika: alterazio zitogenetiko edo biomolekularrik baden eta, egotekotan, zein
- Kimioterapia-protokoloa
- ZHT: egin den eta, egin bada, zein motatakoa
- Birgaixotzeak: izan diren eta, egotekotan, zenbat
- Heriotza: gertatu den eta, gertatu bada, diagnostikotik zenbat denborara

Hortaz, datu hauek bilatu dira historia klinikoetan eta Excel programa erabiliz datu-base bat osatu da beraiekin. Jarraian, datu horien azterketa deskriptiboari eman zaio hasiera, kalkulu matematiko sinpleak aplikatuz.

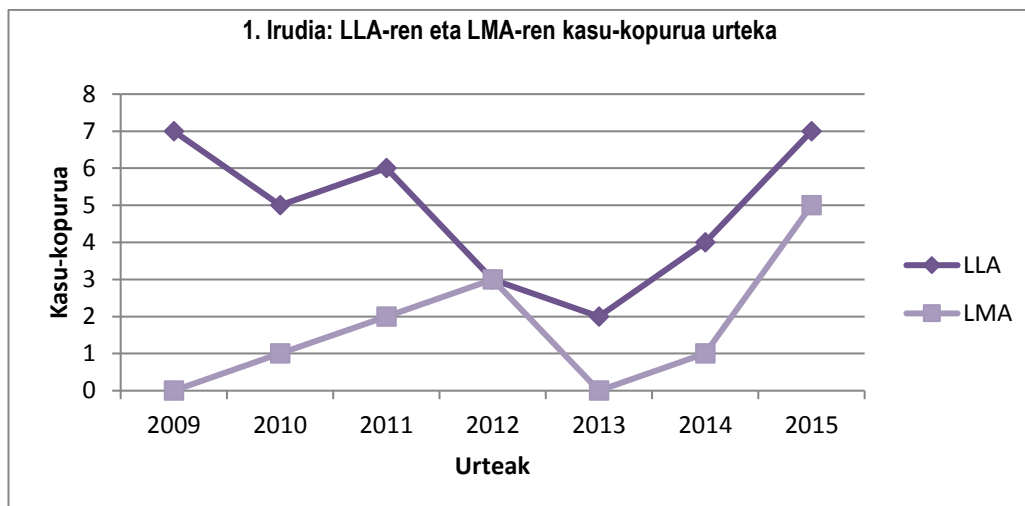
4. EMAITZAK

4.1. INTZIDENTZIA

Donostia Ospitalean 2009-2015 urteen tartean 45 leuzemia kasu diagnostikatu dira 16 urteko edo adin horretatik beherako umeetan. Leuzemia akutuen %76-a LLA motakoa izan da eta %24-a, aldiz, LMA motakoa. Beraz, LMA-ren aldean LLA-ak askoz ere intzidentzia altuagoa izan du.

4.1.1. Diagnostiko urtea

Bataz-beste 6,6 kasu berri diagnostikatu dira urtean. 2009-2015 tartean 2015-a izan da leuzemia diagnostiko gehien egin diren urtea: 12 kasu. Jarraian, 2011-n 8 kasu eta 2014-an 7 izan ziren. Ondoren, 2010, 2012 eta 2014 urteetan kasu-kopuru berdintsua izan zen: 6 kasu, 6 kasu eta 5 kasu, hurrenez hurren. Azkenik, gainerakoen aldean oso intzidentzi baxuko urtea izan zen 2013-a, 2 kasu soilik diagnostikatu baitziren (Ikus **1. Irudia**).

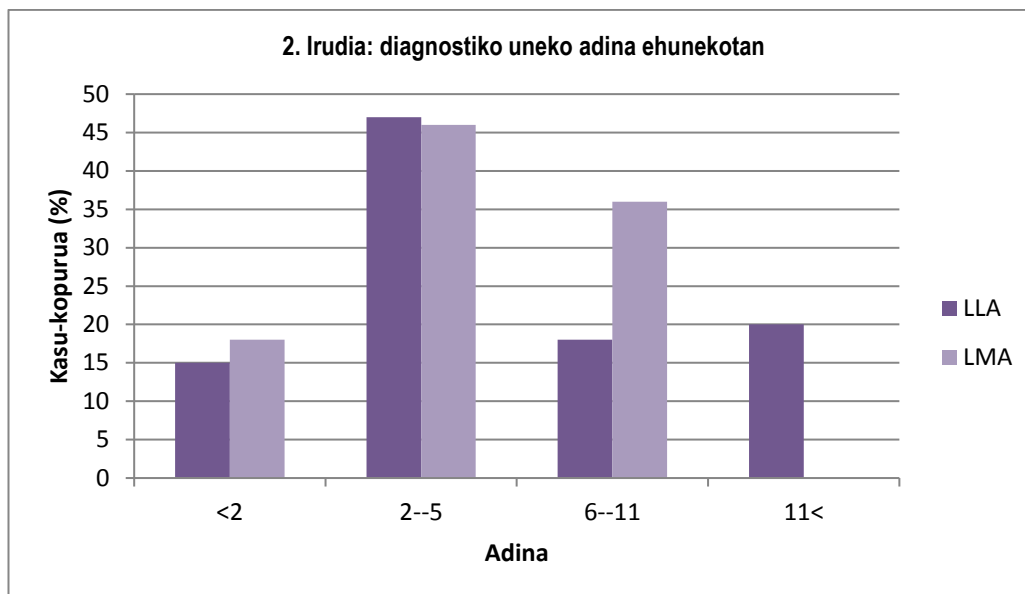


4.2. SEXUA

Sexu-banaketaren harira, leuzemia daukaten mutilak neskak baino gehiago dira: kasuen %58-a gizonezkoei dagokie eta %42-a emakumezkoei. LLA soilik aztertuz gero, are argiagoa da mutilen gehiengoa: 21 gizonezkoak eta 13 emakumezkoak dira. Aitzitik, LMA-gatik gaixo dauden haurren ez da sexuen artean alde handirik nabari, baina emakumezkoak apur bat gailentzen dira: 6 emakumezkoak eta 5 gizonezkoak dira.

4.3. ADINA

2-5 urte bitarteko umeetan du leuzemia intzidentzia altuena, hurren ia erdia (%46-a) adin-tarte horretan kokatzen baita. Jarraian, 6-11 tartean agertzea da ohikoena eta, azkenik, 2 urtetik beherakoetan eta 11 urtetik gorakoetan diagnostikatzen dira leuzemia kasu gutxien. LLA-an zein LMA-an bietan 2-5 urteen arteko haurrak dira ugariak, baina 6-11 tartean dauden artean gehiago dira LMA dutenak LLA dutenak baino. Aitzitik, 11 urtetik gorako umeetan leuzemia guztiak LLA izan dira, alegia, adin-tarte horretan ez da LMA kasu bakar bat ere diagnostikatu (Ikus **2. Irudia**).



4.4. MORFOLOGIA

Azterkea morfolo­giko edo in­mu­no­fe­no­ti­pi­ko­ari dagokio­nean, LLA-an B ja­to­rri­ko leu­ze­mi­ak dira uga­rie­nak alde handiarekin: 30 kasu B ja­to­rri­ko­ak, 4 kasu T ja­to­rri­ko­ak. LMA-an, bestalde, FAB sailka­pen­ari jarraiki, M7 mota edo megakariozitikoa da sarrien ageri dena (3 kasu) eta M2 edo mieloblastiko helduak eta M3 edo promielozitikoak segitzen diote atzetik (bina kasu). Gainerako mota bakoitzean, halaber, kasu bakarra diagnostikatu da eta ondorengoak dira: M5 edo monozitikoak, M4 edo mielomonozitikoak eta mielodisplasiari lotua. Azkenik, kasu batean ezezaguna da in­mu­no­fe­no­ti­poa, bere ja­to­rri­zko herrialdean diagnostikatu izan zelako eta han ez ziotelako azterketa hori egin.

4.4.1. Arrisku-maila

B in­mu­no­fe­no­ti­po­ko leu­ze­mien arriskua garaiko tratamendu-protokoloaren arabera estratifikatzen da. LLA kasuen gehiengoa arrisku ertainekoa izan da: 17 kasu (%50). Segidan, ohikoenak arrisku altukoak (%29) eta arrisku estandarrekoak (%21) izan dira, hurrenez hurren.

4.5. GENETIKA

Zitogenetikaren eta biologia molekularren ikuspegitik, alterazio genetiko ezberdinak deskribatu dira. Ohikoenak MLL berrantolamendua (4 kasu), Philadelphia kromosoma (3 kasu) eta hiperdiploidia (3 kasu) izan dira. Maiztasunean hurrengoak TEL-AML1, Mo-AML-ETO [t(8;21)], PML-RARalfa, WT1 gainespresioa, EVI1 gainespresioa eta trisomia zein tetrasomiak izan dira. Azken hauek, zehazki, bi pazientetan ikusi dira. Lehenak, 19 eta 22 trisomiak eta 21 tetrasomia dauzka. Bigarrena, aldiz, Down sindromedun haurra da eta 4, 5, 6, 8, 11, 21, 22 trisomiez gain, 21 tetrasomia aurkezten du zelula leuzemikoetan. Azkenik, 7 kasutan bestelako alterazio genetikoak ageri dira: hipodiploidia, E2A-BX1, CBFβ/MYH11D berrantolamendua, t(1;19), t(12;21) eta Add [9]. Azkenik, kasu batean ezezaguna da zitogenetika, bere jatorrizko herrialdean diagnostiko unean aztertu ez ziotelako (Ikus **2. Taula**).

2. Taula: zelula-leuzemikoen alterazio genetikoak.	
ALTERAZIO GENETIKOA	KOPURUA
MLL-AF4	4
Philadelphia kromosoma (BCR-ABL1)	3
Hiperdiploidia	3
TEL-AML1	2
Mo-AML-ETO [t(8;21)]	2
Trisomia, Tetrasomia (espezifikoki eskuz)	2
PML-RARalfa	2
WT1 gainespresioa	2
EVI1 gainespresioa	2
E2A-BX1	1
Hipodiploidia	1
CBFB/MYH11D berrantolamendua	1
t(1;19)	1
t(12;21)	1
Add [9]	1
Ezezaguna	1

4.7. TRATAMENDUA

4.7.1. Kimioterapia-protokoloa

Kimioterapia kasu guztietan eman da, bietan izan ezik: batetik, LLA-dun haur bat diagnostikatu eta aste gutxira hil zen, kimioterapia egiteko astirik izan gabe; bestetik, mielodisplasiaren oinarria zeukan haur bati zuzenean transplantea egin zitzaion kimioterapiarik eman gabe. Gainerako ume orok jaso du kimioterapia eta garaian indarrean zegoen protokoloa erabili da horretarako. Kasu batean ez zen protokolo zehatzik aplikatu, bere jatorrizko herrialdean hasi zirelako tratatzen. LAL-en artean gehienak SHOP 2005 protokoloaren bidez artatu dira, baina 2013-tik aurrera LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 protokoloa lehenetsi da. Philadelphia kromosoma agertzen duten pazienteei, gainera, Imatinib gehitu zaie.

LMA-en kasuan LMA-SHOP-2007 erabili da gehien. LMA-a espezifiko zenbaitetan, ordea, beste protokolo batzuk baliatu dira. Alde batetik, leuzemia megakariozitikoa (M7) eta Down sindromea zeuzkan umea DS-AML-2006 protokoloarekin tratatu zen, zeina Down sindromea eta LMA batera dituzten kasuentzat egokituta dagoen. Beste alde batetik, leuzemia promielozitikoaren (M3) diagnostikodun haurrari PETHEMA LPA 2005 eta azido transretinoikoa eman zitzaizkion, LMA mota horrentzat egokiena izaki. Azkenik, LLA-dun bularreko haur bat SHOP-2002 protokoloarekin artatu zen, urte betez azpiko umeentzat eginiko protokoloa baita. Halaber, urte betez azpiko beste haur bat SEHOP protokoloarekin tratatu zen eta ez da protokolo horri buruz ezer gehiago zehazten.

4.7.2. Zelula Hematopoietikoen Transplantea

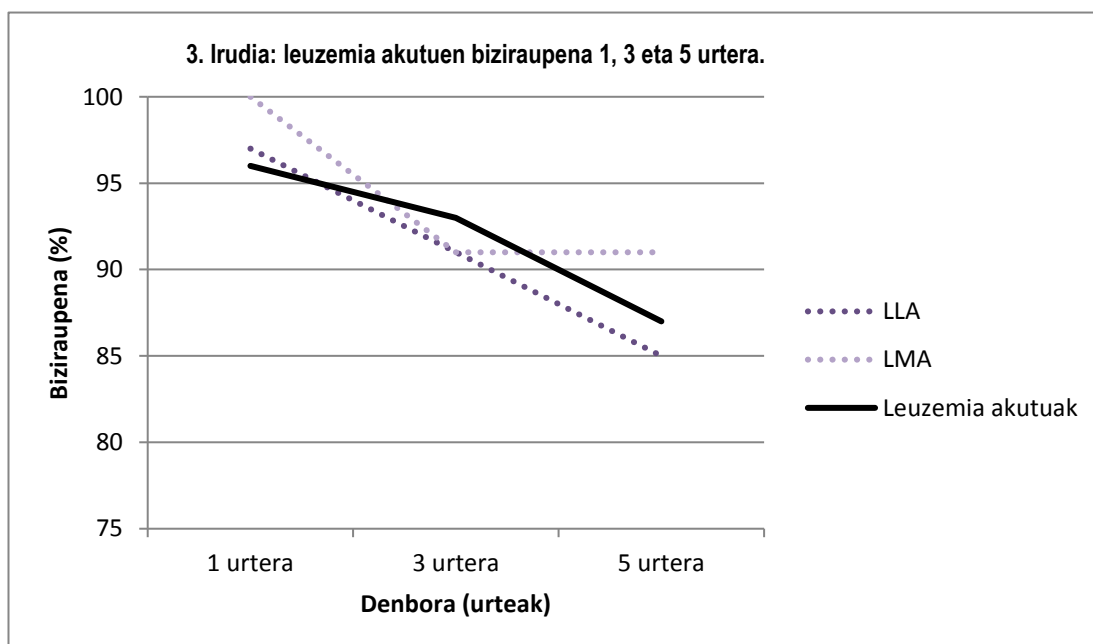
Leuzemia akutua duten 45 haurretatik 10-ri egin zaie ZHT, hots, kasu guztien %22-an eraman da aurrera tratamendu hau: LLA duten umeen artean %18-ak jaso du ZHT eta LMA dutenen artean, aldiz, %36-ak. LLA duten 6 haurri eta LMA duten 4-ri egin zaie ZHT, hortaz, prozedura hau jaso duten haurren artean LLA diagnostikodunak gehixeago izan dira LMA dutenak baino. Eginiko ZHT guztiak alogenikoak izan dira; %70-a ez-familiarra eta %30-a familiarra.

4.8. BIRGAIXOTZEAK

Haur-leuzemia kasuon %16-an birgaixotze bat edo gehiago izan dira. 7 kasutan gertatu ta hori eta horietatik lauk birgaixotze bakarra izan dute, baina beste hirurek bi. Birgaixotze guztiak LLA daukaten gaixoetan izan dira: LLA duten haurren %21-a birgaixotu da. Aipatu behar da, halaber, bi kasutan ez dagoela birgaixotzei buruzko daturik.

4.9. BIZIRAUPENA

Donostia ospitalean 2009-2015 tartean leuzemia diagnostikatu zitzaizen haurren %13-a hil da: LLA duten 5 haur eta LMA-a duen bakarra. Biziraupen-tasa 5 urtera %85-ekoa da LLA-an eta %91-koa LMA-an. Orokorrean, urte betera % 96-ak bizirik darrai, 3 urtera %93-ak eta 5 urtera %87-ak (Ikus **3. Irudia**).



5. EZTABAIDA

5.1. INTZIDENTZIA

Donostia Ospitalean LLA-ren intzidentzia LMA-rena baino askoz ere altuagoa da; %76-koa eta %24-koa, hurrenez hurren. Hau bat dator beste herrialde batzuetan egindako ikerketekin. (1)

5.2. SEXUA

Ikerketa honetan berrikusitako kasuetan LLA gehiago azaldu da gizonezkoetan (%62-a). Era berean, literatura medikoan aipatzen denez, mutiletan maizago sortzen da nesketan baino, baina ez da oso nabarmena ere bi sexuen arteko aldea (3) (5).

Berrikusitako kasuetan LMA ugariagoa izan da emakumeetan (%55) eta azken hau lagin zabalagoko ikerketen aurka doa, gizonezkoetan maizago agertzen baita (5). Edonola ere, LLA-an ez bezala, LMA-an sexuaren banaketa ez da hain argia.

5.3. ADINA

Donostia Ospitalean LLA duten haurren %47-a 2 eta 5 urte bitartean kokatzen da eta literaturan ere adin-tarte horretan deskribatzen da leuzemia mota honen intzidentzia altuena (6).

LMA gaixo gehienak ere 2-5 urte bitartekoak izan dira eta ez da LMA kasu bakar bat ere deskribatu 11 urtetik gorako umeetan. Baieztapen hau kontrajarria da ikerketa handiek diotenarekiko. Izan ere, LMA-ren intzidentzia bizitzako bigarren hamarkadan igotzen da eta 15-19 urteen tartean leuzemia akutuen %36-a osatzen du (7).

5.4. MORFOLOGIA

Inmunofenotipoaren harira, aztertu diren LLA-en %88-a B jatorrikoa izan da, hots, T motakoak baino askoz ere gehiago izan dira B motakoak eta bat dator hau literaturarekin (1).

Donostia Ospitalean M7 mota edo megakariozitikoa, M2 edo mieloblastiko heldua eta M3 edo promielozitikoa dira sarrien ikusi diren LMA motak. Aitzitik, literaturaren esanetan, haur txikietan M4 eta M5 dira gehien agertzen direnak, M7 edo megakariozitikoak segita, eta haur helduagoetan M1 eta M2 (8).

5.5. GENETIKA

Berrikuspen honetan MLL-AF4, hiperdiploidia, TEL-AML1 eta BCR-ABL1 alterazioa edo Philadelphia kromosoma izan dira anomalia genetiko ugariak. Literaturan deskribatutakoaren arabera, MLL-AF4, hiperdiploidia eta TEL-AML1 alterazioa dira adin pediatrikoko ohikoenak (9), hau da, Philadelphia kromosoma ohi baino gehiagotan agertu da.

LMA-ren kasuan, dena den, lagina txikiegia izaki, ez da alderagarria literaturarekin. Hala ere, zelula leuzemikoenaz gaindi, kasu honetan garrantzitsua da gaixoaren kariotipoa. Honen harira, Donostiako Ospitalean LMA diagnostikodun haurretatik bakar batek dauka Down sindromea, nahiz eta, literaturaren arabera, 21 trisomia den LMA-ren sorrerako faktore genetiko ohikoena (10).

5.6. TRATAMENDUA

Tratamendua eskaintzerakoan, kasu bakoitza indibidualizatzea ezinbestekoa da ume bakoitzarentzat mesedegarriena dena egin ahal izateko. Tratamenduaren oinarria kimioterapia da eta protokolo ezberdinak erabiltzen dira gaixoaren eta gaixotasunaren ezaugarrien arabera: haurraren adina, leuzemia mota eta alterazio zitogenetikoak. LLA-ren kasuan, gainera, arriskua estratifikatzen da eta arrisku-mailaren arabera protokolo beraren barruan tratamendu gogorragoa eman daiteke edo ez. Donostia Ospitalean Espainiako Hematologia eta Onkologia Pediatrikoko Elkarteak (SEHOP) indarrean jarritako kimioterapia-protokoloen arabera artatzen dira gaixoak eta etengabea da protokoloen urtez urteko egokitzapena.

Zelula Hematopoietikoen Transplantea ere tratamendu baliagarria da batzuetan: berrikusitako kasuen %22-an egin da (10 kasutan). Eginiko transplanteen artean gehiengoa LLA diagnostikodun haurretan burutu da: %60-a LLA-dun gaixoetan eta %40-a LMA-dunetan. Datuok literatura medikoan deskribatutakoen berdintsuak dira, non LLA daukaten gaixoei dagokien transplanteen %65-a (11). Eginiko ZHT guztiak alogenikoak izan dira; %70-a ez-familiarra eta %30-a familiarra.

5.7. BIRGAIXOTZEAK

Donostia Ospitaleko kasuetan LLA-gaixoen artean %21-a birgaixotu da eta LMA-gaixoen artean inor ere ez. Ikerketa garrantzitsuen arabera, ordea, LMA-ren birgaixotzeak ohikoagoak dira LLA-renak baino; LLA duten pazienteen %15-20-ak jasaten du birgaixotzeren bat (3) eta, aldiz, LMA dutenen %30-40-ak (11).

5.8. BIZIRAUPENA

Aztertutako kasuen biziraupen-tasa 5 urtera ezin da uneotan behar bezala ondorioztatu, zenbait kasutan ez baita oraindik denbora hori pasa diagnostiko unetik. Muga metodologiko honen aurrean eta lagina asko murriztuko litzatekeenez diagnostikotik 5 urte pasa ez direnen kasuak baztertuz gero, talde horretan sartzen diren eta gaur egun bizirik dauden haurrak 5 urtera bizirik leudekeen haurtzat jo dira. Edonola ere, jakina da biziraupen-tasa hau benetakoa baino baikorragoa izateko probabilitate handia dagoela

Haurtzaroko Tumoreen Espainiako Erregistroaren arabera (2), LLA-ri dagokion biziraupen-tasa 5 urtera %83-koa eta LMA-ri dagokiona %61-ekoa. Donostia Ospitalean emaitzak hobeak izan dira: LLA-ak %85-eko biziraupen-tasa du 5 urtera eta LMA-ak %91-koa. Ikus litekeenez, LMA-ren biziraupena hobe da LLA-rena baino eta hau ez dator bat erregistro zabalagoetan ageri denarekin (2). Honen arrazoiak bi izan litezke: 2012-tik aurrera diagnostikatutako kasuak behar bezala baloratzeko denbora-tarte nahikorik eza eta ikerketa honetako laginaren txikitasuna.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Madhusoodhan P, Carroll WL, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Pediatrics*. 2016 Apirila; 46 (7): 229-241
- (2) RETI-SEHOP (1980-2017) datu-basearen txostena.
- (3) Lassaletta Atienza A, Ceppi F. Leucemia linfobástica aguda. Non: Madero L, Lassaletta A. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª ed, Madrid. Ergon, 2015; 445-462.
- (4) Madero López L, Pérez Martínez A. Leucemia mieloide aguda. Non: Madero L, Lassaletta A. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª ed, Madrid. Ergon, 2015; 465-479.
- (5) Siegel D, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani U, Li J. Cancer Incidence Rates and Trends Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics*. 2014 Urria; 134 (4): 945-955
- (6) Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, 28 atala. Eskuragarri: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_28_childhood_cancer.pdf. Sartze-data 2017/01/27.
- (7) Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood*. 2012 Urtarrila; 119(1): 34–43
- (8) Masetti R, Vendemini F, Zama D, Bagi C, Pession A, Locatelli F. Acute Myeloid Leukemia in Infants: Biology and Treatment. *Pediatrics*. 2015 Apirila; 3-37
- (9) Mrózek K, Harper DP, Aplanc PD. Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology Oncology*. 2009 Urria; 23(5): 991–v.
- (10) Puumala S, Ross J, Aplenc R, Spector L. Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatrics Blood Cancer*. 2013 Maiatza; 60(5): 728–733.
- (11) Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K, Yabe H, Kato S, Ogawa A, et al. Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell. *Biology Blood Marrow Transplant*. 2016 Abendua; 22(12): 2226-2234.
- (12) Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Zajac-Spychala O, Niewiadomska-Wojnalowicz I, Januzkiewicz-Lewansowska D, Balwierz Walentyna, et al.

Outcome of refractory and relapsed acute myeloid leukemia in children treated during 2005–2011 – experience of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (PPLLSG). *Oncology*. 2014 Otsaila; 18(1): 48–53.