

Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015)

Characterization of leukemias in Cuban children (2006-2015)

Sergio Arturo Machín García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

Coralía Cristina Leblanch Fernández² <https://orcid.org/0000-0001-5573-7614>

Martha Beatriz García Carabaloso³ <https://orcid.org/0000-0002-4416-0044>

Yenilet Escalona Vives⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4243-8900>

Idalsys Álvarez Molina⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4775-1608>

María Josefa Plá Del Toro⁶ <https://orcid.org/0000-0002-9887-2071>

César Valdés Sojo⁷ <https://orcid.org/0000-0001-7000-2288>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico “Infantil Sur”. Santiago de Cuba, Cuba.

³Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. Santa Clara, Cuba.

⁴Hospital Pediátrico “Octavio de la Concepción y la Pedraja”. Holguín, Cuba.

⁵Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

⁶Hospital Pediátrico “Eduardo Agramonte”. Camagüey, Cuba.

⁷Hospital Pediátrico “Pepe Portilla”. Pinar del Río, Cuba.

* Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia es el cáncer más frecuente en edades pediátricas. La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa el 23 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años y el 75 % de todas las leucemias. Más del 90 % de las leucemias mieloides agudas (LMA) en la niñez son agudas y el resto son crónicas.

Objetivo: Caracterizar las leucemias agudas de la edad pediátrica en Cuba.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. La muestra fue de 799 niños de toda Cuba, los cuales fueron atendidos en los siete hospitales pediátricos acreditados en el país para el tratamiento de leucemias agudas, entre enero 2006 y diciembre de 2015. Como medida de resumen para las variables cuantitativas se utilizaron la media y desviación

estándar. Para todas las variables cualitativas se calcularon los porcentajes de cada grupo.

Resultados: Las tasas de incidencia fueron de 2,9 x 100 000 niños. El 95 % fueron leucemias agudas (70,6 % linfoides), con el 34,9 % de leucemia promielocíticas (LPM) en las LMA. Predominó el sexo masculino y la edad promedio al diagnóstico fue de 7,1 años. El porcentaje de remisión completa en las LLA fue de 91 % y en las LMA, de 66,7 %. La frecuencia de recaídas de la enfermedad fue de 25,1 % en las LLA, 13,7 % en las LPM y 45 % en las otras mieloides. La sobrevida global y libre de eventos fue de 89 % y 63 % en los niños con LLA, 64 % y 62 % en la LPM, 38 % y 36 % en la LMA no promielocítica, respectivamente.

Conclusiones: La frecuencia y distribución etaria de las leucemias en niños cubanos son similares a lo descrito a nivel. Los resultados del tratamiento en las leucemias agudas de manera general pueden considerarse como buenos.

Palabras clave: leucemias; frecuencia; sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Leukemia is the most frequent cancer in pediatric ages. Acute lymphoid leukemia (ALL) accounts for 23% of cancer diagnoses in children at ages under 15 years and 75% of all leukemias. More than 90% of childhood acute myeloid leukemias (AML) are acute and the rest are chronic.

Objective: To characterize acute leukemias in pediatric age in Cuba.

Methods: Descriptive, longitudinal and retrospective study. The sample was 799 children from all over Cuba, who were treated in any of the country's seven pediatric hospitals accredited for the treatment of acute leukemias, between January 2006 and December 2015. As a summary measure for the quantitative variables, the mean and standard deviation were used. For all qualitative variables, the percentages of each group were calculated. **Results:** Incidence rates were 2.9 per 100,000 children. 95% were acute leukemias (70.6% lymphoid), with 34.9% corresponding to promyelocytic leukemia (PML) in AML. The male sex predominated and the average diagnosis age was 7.1 years. The percentage of complete remission in ALL was 91%, and 66.7% in AML. The frequency of disease relapse was 25.1% in ALL, 13.7% in LPM, and 45% in other myeloid leukemias. Overall and event-free survival was 89% and 63% in children with ALL, 64% and 62% in LPM, 38% and 36% in non-promyelocytic AML, respectively.

Conclusions: Frequency and age distribution of leukemias in Cuban children are similar to that described worldwide. The results of treatment in acute leukemias in general can be considered as good.

Keywords: leukemias; frequency; survival.

Recibido: 05/08/2019

Aceptado: 20/11/2019

Introducción

En las leucemias la célula madre hematopoyética pierde la capacidad de seguir su proceso normal de maduración, y se desencadena una proliferación clonal de células inmaduras denominadas blastos. Este precursor, puede ser de origen mieloide y producir una leucemia mieloblástica aguda (LMA) o linfoide, y origina la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La acumulación progresiva de los blastos en la médula ósea se acompaña de una disminución en la producción de las células sanguíneas normales, y se produce una variación en el número de leucocitos y plaquetas, y de los valores de la hemoglobina. Las leucemias representan el 30-35 % de las neoplasias pediátricas, su mayor incidencia es entre los dos y los cinco años.⁽¹⁾

Desde el punto de vista clínico se pueden observar adenopatías, aumento del hígado y el bazo, dolores óseos, fiebre de causa no explicada, infecciones debido a la reducción de los leucocitos normales encargados de combatirlos, palidez cutáneo mucosa por anemia severa secundaria a la disminución en la producción de hematíes, y manifestaciones hemorrágicas debido a la falta de plaquetas.⁽²⁾

De acuerdo a estimaciones realizadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, se calcula que la incidencia acumulada es de 157,1 casos por 100 000 habitantes. Se considera que a nivel de toda la población se diagnostican cada año más de 45 000 casos nuevos de leucemias. Aunque la incidencia general del cáncer es menor en América Latina que en Europa o los Estados Unidos de América (EE.UU.), la mortalidad sigue siendo mayor.⁽³⁾

A nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de casos nuevos cada año de cáncer y se prevé que para el 2030 esta cifra se elevará a 21,3 millones, y tendrá un mayor impacto en las poblaciones de menores recursos.⁽⁴⁾

La edad para considerar a los pacientes con cáncer pediátrico continúa en debate. La mayoría de las estadísticas e informes epidemiológicos consideran aquel que ocurre hasta 14 años; sin embargo, en instituciones especializadas los clasifican hasta los 18 o 21 años. Las neoplasias malignas más frecuentes en los niños corresponden a las leucemias y linfomas.

La leucemia es el cáncer más frecuente en los niños, con cuatro a siete casos cada año por cada 100 000 niños menores de 14 años. Se describe que el 32 % de las leucemias ocurre antes de los 15 años de edad, y el 27 % antes de los 20 años. En EE.UU. el 73 % de las leucemias diagnosticadas son LLA, el 18 % son LMA y el 4 % son leucemias mieloides crónicas (LMC).⁽⁵⁾

Aunque las leucemias agudas son enfermedades poco frecuentes en la población general, representan colectivamente el 35% de las neoplasias infantiles. Desde 1960 el pronóstico para niños con leucemias agudas ha evolucionado favorablemente; ciertas formas clínicas que antes eran fatales, actualmente son tratables con mayor sobrevida global y libre de enfermedad. Hace aproximadamente 30 años no se disponía de un tratamiento efectivo para los pacientes con leucemia; actualmente el 91,6 % de los niños que padecen LLA y el 78,2 % de las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL) sobreviven más de 5 años después del diagnóstico en países desarrollados.⁽⁶⁾

En el año 2017, se reportaron 92 casos de leucemias en Cuba, con mayor frecuencia en niños entre uno y cuatro años de edad.⁽⁷⁾

Se describen algunos trastornos genéticos familiares con alteraciones en la reparación del ADN y agentes ambientales (radiación ionizante, benceno y mutágenos químicos) como posibles factores etiológicos de la leucemia linfocítica aguda, sin embargo, en la mayoría de los casos, no es posible definir sus causas. Se plantea que en la leucemogénesis existe una interacción entre la farmacogenética del huésped y los factores ambientales.^(8,9,10) Se describen otros factores adicionales que no han sido demostrados de forma concluyente: mayor edad materna al nacer, historia materna de pérdidas fetales, casos múltiples de leucemia reportados dentro de la familia, las infecciones posnatales, las exposiciones ocupacionales de los padres, padres fumadores, campos eléctricos y magnéticos, y la presencia de radón en el ambiente.⁽¹¹⁾

El tratamiento de las leucemias puede incluir:^(12,13,14)

- Medicamentos o quimioterapia por vía intravenosa, oral o intratecal.
- Radioterapia.
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).
- Terapia biológica.
- Medicamentos para prevenir y tratar náuseas, u otros efectos secundarios del tratamiento.
- Hemoderivados.
- Factores estimulantes de colonias.
- Antibióticos para prevenir y tratar infecciones.

En los niños con diagnóstico de leucemia, existen indicadores clínicos y de laboratorio que demuestran tener un valor pronóstico, estos factores se agrupan en tres categorías:^(14,15)

- Indicadores clínicos al momento del diagnóstico.
- Características biológicas (inmunofenotipo, citogenético y moleculares).
- Respuesta al tratamiento.

Las diferencias en el acceso y tipo de tratamiento administrado se ven reflejadas en la razón incidencia/mortalidad, lo cual indica una letalidad moderada de las leucemias agudas. Las diferencias raciales y socioeconómicas en la supervivencia de los niños con leucemia se han estudiado ampliamente, y varios de estos estudios han demostrado que tanto los niños afroamericanos como americanos caucásicos, tienen la misma supervivencia si se someten al mismo tratamiento y en iguales condiciones.⁽¹⁶⁾

En las últimas décadas, se ha logrado una mejoría importante de la supervivencia de niños y adolescentes con leucemia, fundamentalmente en la LLA, sobre todo por el desarrollo de protocolos de tratamiento individualizados según los grupos pronósticos, nuevas combinaciones de los medicamentos existentes, mejoría notable del tratamiento de soporte y el incremento del uso y sobrevida del TCPH. Más del 90 % de los niños tratados con una LLA logran la remisión completa, y entre el 60 y el 85 % se curan.^(17,18)

En estudios realizados en instituciones cubanas se alcanzan una sobrevida global y libre de evento de 73 y 69 % respectivamente en la LLA y de 40 y 38% en las leucemias mieloide agudas no promielocíticas.^(13,14)

Desde el 2006 el Grupo Nacional de Hematología creó un registro nacional de leucemias en niños, que también incluye los resultados del tratamiento y la probabilidad de supervivencia de los pacientes. El objetivo de este trabajo es caracterizar las leucemias agudas de la edad pediátrica en Cuba.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes, con diagnóstico de leucemias agudas, para un total de 799 niños, que fueron atendidos entre enero de 2006 y diciembre de 2015, en el Instituto de Hematología e Inmunología y en los hospitales pediátricos acreditados en Cuba para el tratamiento de la enfermedad: Hospital Pediátrico “Infantil Sur” de Santiago de Cuba, Hospital Pediátrico “José Luis Miranda” de Santa Clara, Hospital Pediátrico “Octavio de la Concepción y la Pedraja” de Holguín, Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” de La Habana, Hospital Pediátrico “Eduardo Agramonte”. Camagüey y Hospital Pediátrico “Pepe Portilla” de Pinar del Río.

Como medida de resumen para las variables cuantitativas se utilizaron la media y desviación estándar. Para todas las variables cualitativas se calcularon los porcentajes de cada grupo. En el análisis de respuesta al tratamiento y de sobrevida de las leucemias agudas se excluyeron los pacientes menores de un año (27), las LLA B maduras (10) y las LLA Ph⁺ por tener protocolos de tratamientos diferentes y no poder compararse los resultados. Para los análisis de sobrevida se utilizó el método de Kaplan Meier. El nivel de confianza establecido fue de 95 %, con una significación estadística $p \leq 0,05$ para todas las pruebas realizadas.

Resultados

Del total de los pacientes diagnosticados con leucemias aguda, 564 (70,6 %) presentaron LLA, 195 (24,4 %), LMA; 21 (2,6 %); LMC y 19 (2,4 %), leucemias mielomonocítica

juvenil (LMMJ). El 34,9 % de las LMA fueron leucemias promielocíticas (LPM). Para una tasa global en el país de 2,9 x 100 000 niños.

En la figura 1 se observa la distribución por sexo y tipo de leucemia; predominó el sexo masculino en todas las leucemias analizadas, con mayor significación en la LMMJ.

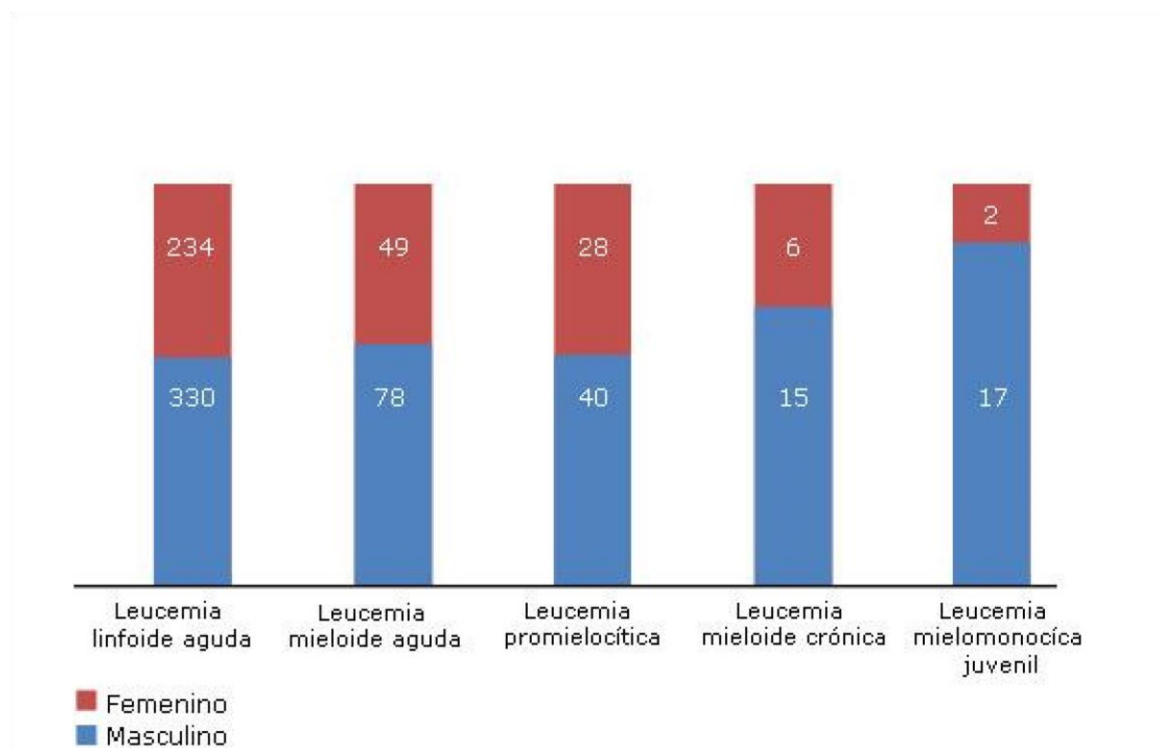


Fig. 1 - Distribución por sexo y tipo de leucemia.

El promedio de edad al diagnóstico fue de 6,1 años en las LLA, 9,1 años en las LMA, 11,2 años LPM, 11,6 años en las LMC, y 2,6 años en las LMMJ.

Las provincias con mayor frecuencia anual de nuevos diagnósticos de leucemias agudas fueron La Habana (14,3), seguido Holguín (11,7) y Santiago de Cuba (11,3) (Tabla 1).

Tabla 1 - Promedio anual de leucemias agudas y tasas de incidencia por provincias

Provincia	Leucemias	Tasa x 100 000
La Habana	14,3	2,4
Holguín	11,7	3,6
Santiago de Cuba	11,3	3,3
Pinar del Río	7,4	3,6
Villa Clara	7,0	3,2
Granma	6,9	2,4

Matanzas	6,8	3,2
Guantánamo	6,8	3,3
Camagüey	6,5	2,9
Las Tunas	4,9	2,7
Sancti Spíritus	3,6	2,7
Ciego de Ávila	3,6	3,0
Mayabeque	3,1	3,0
Cienfuegos	2,4	2,1
Artemisa	2,4	1,4
Isla de la Juventud	1,3	5,2
Cuba	79,9	2,9

Los hospitales que tuvieron mayor promedio anual de enfermos tratados fueron el Instituto de Hematología e Inmunología (21,2), el Pediátrico “Infantil Sur” (16,3) y el Pediátrico “José Luis Miranda” (11,3).

El 90,8 % de los niños con LLA y el 66,7 % de los pacientes con LMA alcanzaron la remisión completa con el tratamiento de inducción.

Por ser la LPM una LMA diferenciada en cuanto al pronóstico y tratamiento, se realizó un análisis por separado de ambas. El 75 % de las LPM y 63 % en las LMA no promielocíticas alcanzaron la remisión completa. De los 68 pacientes diagnosticados con LPM, de los cuales 24 (35,3 %) se encontraban fallecidos en el momento del estudio, la mayoría de los enfermos murieron en la inducción (11) o antes de iniciado el tratamiento (siete), solo cuatro por progresión de la enfermedad.

La frecuencia de recaídas de la enfermedad fue de 27,3 % en las LLA, 13,7 % en la LPM y 45 % en las LMA no promielocíticas.

La sobrevida global a los 60 meses de seguimiento fue de 89 % en los niños con LLA, 64 % en la LPM y de 38 % en la LANL no promielocítica (Figura 2), y la probabilidad de supervivencia libre de evento fue de 63 %, 62 %, y 36 % respectivamente (Figura 3).

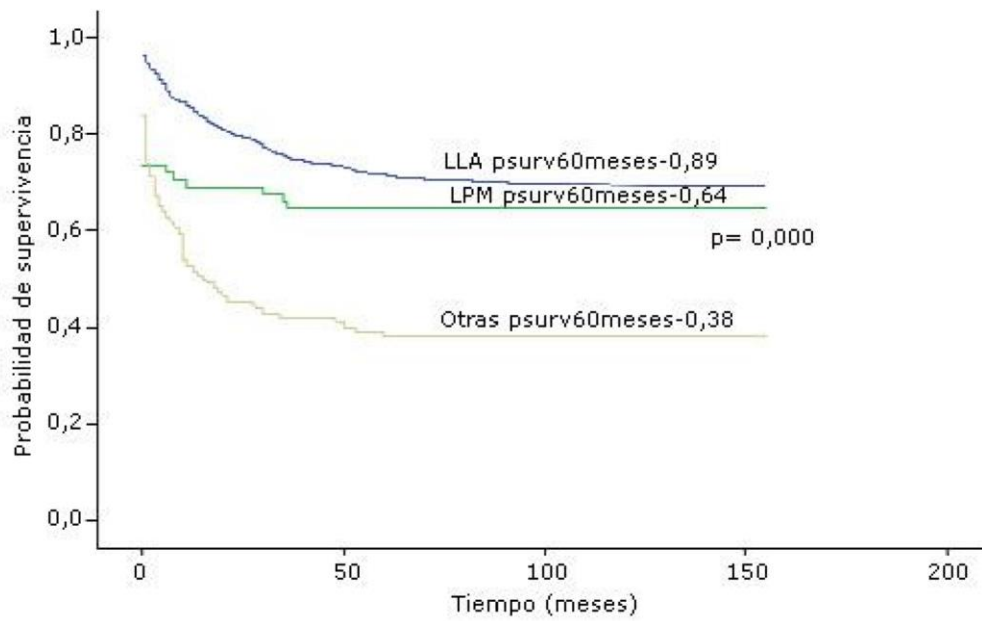


Fig. 2 - Sobrevida global por tipo de leucemia aguda.

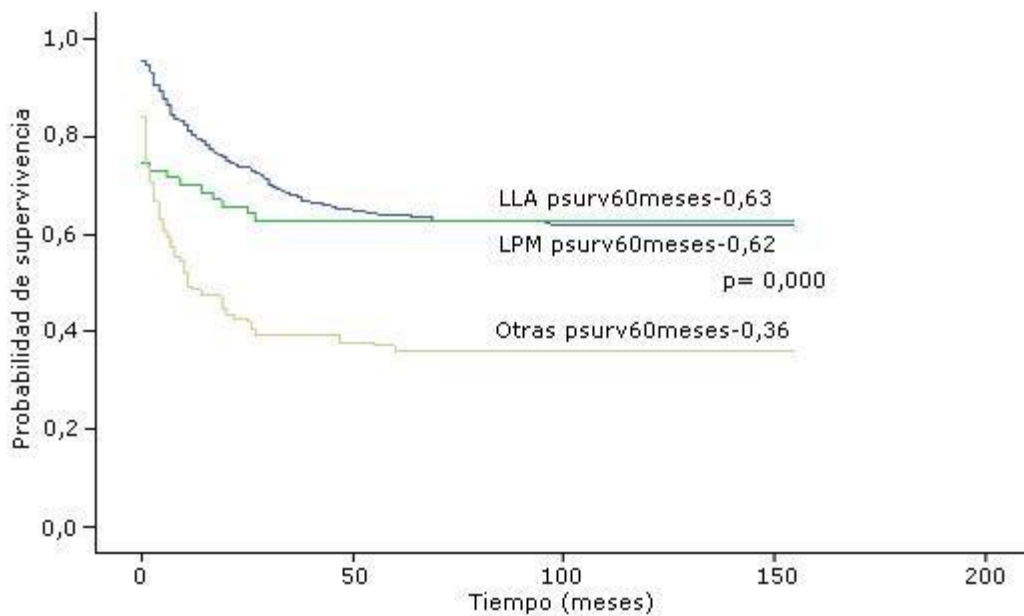


Fig. 3 - Sobrevida libre de evento por tipo de leucemia aguda.

Discusión

La frecuencia y tasa general del diagnóstico de leucemias por año y por tipo de leucemia se corresponden con los encontrados en la literatura.^(18,19,20) La LLA es el cáncer más frecuente entre la población pediátrica, constituye el 25 % de los tumores y el 75-80% de todas las leucemias.^(3,5,10,21) La mayor frecuencia de la LPM no se comunica en toda la literatura,^(1,3,4,5,21) aunque está descrita su elevada incidencia en poblaciones de origen latino,^(22,23) lo que se corresponde con las características de la población cubana. Predominó el sexo masculino similar a lo comunicado en otros estudios.^(18,19,20,21) El promedio de edad al diagnóstico coincidió con lo descrito en otros trabajos.^(7,18,19,20)

El mayor número de casos nuevos en La Habana, Holguín y Santiago de Cuba puede estar relacionado con existe una mayor proporción de población infantil en estas provincias, según datos del Censo de la población cubana del 2012,⁽²⁴⁾ con tasas de incidencia adecuadas, comparables con lo referido internacionalmente^(1,2,4,5,18,19) y la media nacional. Solo en el municipio especial de la Isla de la Juventud se observó una tasa superior, no encontramos una explicación clara de este hallazgo, pero pudiera estar relacionado con la escasa población general en esta región del país.

La mayor frecuencia de casos tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología, Pediátrico “Infantil Sur”, Pediátrico “José Luis Miranda”, se explica por ser los servicios con mayor capacidad de camas en Cuba y su amplia cobertura territorial.

Los resultados de remisión completa en las LLA y LMA fueron inferiores a los publicados por los grupos de trabajo en países desarrollados,^(14,15,25,26,27) pero superior a los alcanzados en países con similares condiciones socioeconómicas a Cuba.^(28,29,30)

El porcentaje de remisión completa en la LMA no promielocítica fue similar a los resultados de otros estudios, pero fue inferior a lo esperado en la LPM,^(26,27, 31) lo cual se correspondió con una alta mortalidad al diagnóstico de la enfermedad o durante el tratamiento de inducción a la remisión completa, secundaria a la alta frecuencia de eventos graves en estos niños.^(31,32) Por esta razón es muy importante el control y seguimiento permanente de estos enfermos durante el tratamiento de inducción, para realizar el diagnóstico precoz de las complicaciones y comenzar inmediatamente su tratamiento.

La frecuencia de recaídas de la enfermedad fue similar a la descrita en otros estudios.^(14,15, 25,26,27,33)

Para las probabilidades de supervivencia global y libre de eventos hubo diferencias estadísticas significativas entre los tipos de leucemias estudiadas, como se describen en otros estudios.^(14,15,25,27,26) Las dos sobrevividas fueron ligeramente inferiores a lo que se comunica en la literatura sobre países desarrollados, pero superior a las alcanzadas en países en vías de desarrollo.^(28,29,30) Lo cual se explica por no tener siempre la disponibilidad de todas las medidas de soporte para el tratamiento y la posibilidad de hacer el TCPH en los pacientes con criterios para su realización.

La frecuencia y distribución etaria de las leucemias en niños cubanos son similares a lo descrito a nivel. Los resultados del tratamiento en las leucemias agudas de manera general pueden considerarse como buenos.

Referencias bibliográficas

1. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a populationbased study. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):1159-1169. doi: 10.1016/S14702045(18)30423-6.
2. Alejandro Gutierrez, Lewis B. Silverman. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1535.
3. Izquierdo U, Casas V, Bonalde Y. Incidencia y prevalencia de las leucemias. Pronósticos a largo plazo a nivel mundial. *Rev. Oncología. Chile* 2015;86(21):124-6.
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):719-31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9
5. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia en niños. 2019 Feb [acceso 02/05/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/acerca/estadisticasclave.html>

6. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex

(CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol.* 2017 May;4(5):e202-e217.

7. Richard AL. Acute Lymphoblastic leukemia: in Williams Hematology. 9th Ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1504.

8. Luque J, Condes O, Pinto I. Factores de riesgo maternos y ambientales de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia. *Rev Pediatría Bolivia* 2016;17(2):89-92

9. Bassan R, Hoelzer D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 10;29(5):532-43. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1382

10. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018 Jan;60(1):4-12.

11. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res.* 2016;43:87-100. doi: 10.1159/000447076

12. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Oct;11(5):385-

94.

13. Winestone LE, Aplenc R. Disparities in Survival and Health Outcomes in Childhood Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Jun;14(3):179-186. doi: 10.1007/s11899-01900515-x

14. Drachtman RA, Masterson M, Shenkerman A, Vijayanathan V, Cole PD. Long-term outcomes for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated on The Cancer Institute of New Jersey ALL trial (CINJALL). *Leuk Lymphoma.* 2016 Oct;57(10):2275-

80. 15. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002 *J Clin Oncol.* 2014 Jan 20;32(3):174-84. 16.

González A, Arencibia A, Machín S, Menéndez A, Gutiérrez AI, Nordet I, et al. Protocolo ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología: experiencia de 10 años. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 2015 [acceso 30/05/2019];32(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en:

- <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/311> 17. Menéndez A, González A, Svarch E, Rosell E, Campo M, Arencibia A, et al. Resultados del tratamiento de la leucemia mieloide aguda del niño en Cuba. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 2013 [acceso 19/08/2019];29(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en:
- <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/34>
18. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2019 Abril [acceso 15/06/2019]. Disponible en:
- https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=1&data_type=1&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_age_range_15=15&chk_data_type_1=1&advopt_precision=1&advopt_display=2&showDataFor=sex_3_and_race_1_and_data_type_1
19. Musselman JR, Spector LG, Krailo MD, Reaman GH, Linabery AM, et al. The Children's Oncology Group Childhood Cancer Research Network (CCRN). Case Catchment in the United States. Cancer. 2014 Oct;120(19):3007-15. doi: 10.1002/cncr.28813
20. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS) Blood. 1997 May 15;89(10):3534-43.
21. Ishihara H, Ohno Y, Fujii M, Hara J, Soda M. Epidemiological analysis of childhood cancer in Japan based on population-based cancer registries, 1993-2009. Jpn J Clin Oncol. 2017 Mar;17:1-4.
22. Thuler LCS, Pombo-de-Oliveira MS. Acute promyelocytic leukaemia is highly frequent among acute myeloid leukaemias in Brazil: a hospital-based cancer registry study from 2001 to 2012. Ann Hematol. 2017 Mar;96(3):355-62.
23. Giddings BM, Whitehead TP, Metayer C, Miller MD. Childhood leukemia incidence in California: High and rising in the Hispanic population. Cancer. 2016 Sep;122(18):2867-75.
24. Informe final. Censo de Población y Viviendas 2012 - Resumen adelantado - Resultados definitivos de indicadores seleccionados en Cuba, provincias y municipios. Población total por grandes grupos de edades, centenarios e indicadores de envejecimiento según provincias y municipios. p.61. [acceso 15/07/2019]. Disponible en:

<http://www.one.cu/publicaciones/cepde/cpv2012/20131107resumenadelantado/Tablas/3.pdf>

25. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, Fiocco M, van den Berg H, de Bont E, et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2591-601.
26. Jastaniah W, Al Ghemlas I, Al Daama S, Ballourah W, Bayoumy M, Al-Anzi F, et al. Clinical characteristics and outcome of childhood de novo acute myeloid leukemia in Saudi Arabia: A multicenter SAPHOS leukemia group study. *Leuk Res*. 2016 Oct;49:66-72.
27. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int*. 2016 Feb;58(2):71-80. doi: 10.1111/ped.12865
28. Antillón FG, Blanco JG, Valverde PD, Castellanos M, Garrido CP, Girón V, et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. *Cancer*. 2017 Feb 1;123(3):436-48.
29. Shen S, Cai J, Chen J, Xue H, Pan C, Gao Y, et al. Long-term results of the risk-stratified treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *Hematol Oncol*. 2018 Oct;36(4):679-88.
30. Seksarn P, Wiangnon S, Veerakul G, Chotsampancharoen T, Kanjanapongkul S, Chainansamit SO. Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Using the Thai National Protocols. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(11):4609-14.
31. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, Montesinos P, Grimwade D, Kishore B, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European Leukemia Net. *Leukemia*. 2015 May;29(5):1084-91.
32. Abrahão R, Ribeiro RC, Medeiros BC, Keogh RH, Keegan TH. Disparities in early death and survival in children, adolescents, and young adults with acute promyelocytic leukemia in California. *Cancer*. 2015 Nov 15;121(22):3990-7.
33. Alexander TB, Wang L, Inaba H, Triplett BM, Pounds S, Ribeiro RC, et al. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. *Cancer*. 2017 Oct;123(19):3791-8. doi:

10.1002/cncr.30791.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Sergio Arturo Machín García: Realizó aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica de su contenido intelectual. Participó en la recogida de la información, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Coralia Leblanch: Participó en la recogida de la información de su provincia, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Martha Beatriz García Caraballoso: Participó en la recogida de la información de su provincia, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Yenilet Escalona Vives: Participó en la recogida de la información de su provincia, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Idalsys Álvarez Molina: Participó en la recogida de la información de su hospital, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- María Josefa Plá Del Toro: Participó en la recogida de la información de su provincia, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- César Valdés Sojo: Participó en la recogida de la información de su provincia, en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse.