



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**“ESTUDIO DE LA INCIDENCIA,
SUPERVIVENCIA
Y TENDENCIA TEMPORAL
DEL CÁNCER INFANTIL
EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE
CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS
2003 Y 2014”**

Presentada por **REBECA GARROTE MOLPECERES**
para optar al grado de Doctor/a por la
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA

**A mis padres, hermanos y
abuela María, a mi pareja y a
mi querido Noah, mi sobrino.**

Soy de las que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.

Marie Curie (1867 – 1934)

AGRADECIMIENTOS

El deseo de conocimiento de la verdad es lo que nos impulsa a investigar y estudiar los fenómenos que nos rodean, esa necesidad interna de saber el por qué de las cosas. Ese gusanillo es el que me picó allá por 2013 cuando el profesor Hermenegildo González me propuso llevar a cabo este estudio para elaborar mi tesis doctoral.

He de reconocer que ha supuesto una tarea tediosa, pero que gracias a ello he aprendido mucho, he podido estudiar y analizar una de las enfermedades más graves que puede padecer cualquier persona y en especial, un niño y su familia. Gracias a ello he aprendido a valorar muchas cosas en la vida, especialmente el tiempo en familia, ese tiempo y alegrías compartidas que roba a traición el cáncer, siendo necesario impulsar y apoyar investigaciones en este campo que nos permitan erradicar en un futuro esta lacra social.

Dicho esto, quiero dar gracias a Dios y a todas las personas que me han apoyado de alguna u otra forma en la elaboración de esta tesis doctoral.

Al Dr. Hermenegildo González García, director y promotor de este estudio, por haber confiado en mí para realizarlo, por su ayuda, esfuerzo y amistad.

Al Dr. Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo, tutor de esta tesis, por su apoyo.

A Pilar Gutiérrez Meléndez y todos los compañeros del Observatorio de Salud Pública de la Junta de Castilla y León, gracias por vuestra ayuda en la recopilación de datos.

Al Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) y al Instituto Nacional de Defunciones (INDEF) por su colaboración en el cese de datos para elaborar esta investigación.

A los Drs. Javier Álvarez Guisasola, Samuel Gómez García, Fernando Conde Redondo, Pilar Solís Sánchez y M^a José Martínez Sopena, mis maestros en el campo de la pediatría.

A la Dra. Asunción Pino Vázquez, por su ayuda con las citas bibliográficas, apoyo y amistad.

A Elena Urbaneja Rodríguez, amiga y compañera de faenas, por su apoyo.

En especial quiero agradecer a mi familia y pareja por su cariño, apoyo y paciencia incondicional.

¡Muchas gracias a todos!

Rebeca Garrote Molpeceres

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Este estudio ha dado lugar a las siguientes comunicaciones orales / pósters en Congresos Nacionales e Internacionales de Pediatría y Hemato-oncología Pediátrica:

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PROVINCIAL DE TUMORES INFANTILES DURANTE LOS AÑOS 2003-2013. Rebeca Garrote Molpeceres, Elena Urbaneja Rodríguez, Elena Ortega Vicente, Hermenegildo González García, Francisco Javier Álvarez Guisasola, Pilar Gutiérrez Meléndez. Hospital Clínico Universitario Valladolid; Observatorio de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, Valladolid.

Comunicación oral en el Centenario del Primer Congreso Español de Pediatría / II Congreso Extraordinario Latinoamericano de Pediatría. Madrid, 5-7 de junio de 2014.

TUMORES PRIMARIOS DEL SNC EN CASTILLA Y LEÓN: ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS MEDIOS RURAL Y URBANO? Rebeca Garrote Molpeceres, Hermenegildo González García, Miguel Guillén Pérez, Raquel Herraiz Cristóbal, Elena Urbaneja Rodríguez. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Póster en el IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Santander, 19-21 de mayo de 2016.

¿EXISTEN DIFERENCIAS EN LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL? Rebeca Garrote Molpeceres; Pilar Gutiérrez Meléndez; Raquel Herraiz Cristóbal; Francisco Javier Álvarez Guisasola; Hermenegildo González García. Hospital Clínico Universitario Valladolid; Observatorio de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, Valladolid.

Póster en el X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Madrid, 25-27 de mayo de 2017.

TENDENCIA TEMPORAL DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN LA ÚLTIMA DÉCADA EN LA COMUNIDAD DE CASTILLA Y LEÓN. Rebeca Garrote Molpeceres; Elena Urbaneja Rodríguez; Pilar Gutiérrez Meléndez; Francisco Javier Álvarez Guisasola; Hermenegildo González García. Hospital Clínico Universitario Valladolid; Observatorio de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, Valladolid.

Póster en el X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Madrid, 25-27 de mayo de 2017.

DIFFERENCES BETWEEN URBAN AND RURAL AREAS OF CASTILLA-LEÓN IN THE INCIDENCE AND SURVIVAL OF CHILDHOOD LEUKEMIAS (SPAIN)

Rebeca Garrote Molpeceres, Raquel Herráiz Cristóbal, Elena Urbaneja Rodríguez, M^a Asunción Pino Vázquez, Pilar Gutiérrez Meléndez, Francisco Javier Álvarez Guisasola, Hermenegildo González García. Hospital Clínico Universitario Valladolid; Observatorio de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, Valladolid.

Póster en el 49th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Washington, DC, USA. 12-15 de Octubre de 2017.

ABREVIATURAS

ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System

Cél: Célula/as

Céls. NP: células nerviosas periféricas

CI: Cáncer infantil

Clasif: clasificables

Craneof: craneofaringiomas

CIE-O-3: 3ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

CP: Cáncer pediátrico

CSC: Cancer stem cell

Ed: Edición

Enf: Enfermedad/es

EUROCARE: European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

Germ: Germinal/es

HCL: Histiocitosis de células de Langerhans

Histioc: Histiocitosis

IACR: International Association of Cancer Registries

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICCC-3: International Classification of Childhood Cancer-3

ICD-O-2/3: International Classification of Diseases for Oncology, 2^{sn} and 3rd ed.

INDEF: Índice Nacional de Defunciones

LB: Linfoma de Burkitt

Leuc: Leucemia/s

Linf: Linfoma/s

LH: Linfoma de Hodgkin

LLA: Leucemia linfoide aguda

LMA: Leucemia mieloide aguda

LNH: Linfoma no Hodgkin

MD: mielodisplásico/a/os/as

MP: mieloproliferativo/a/os/as

NE: No especificado/a/os/as

OMS: Organización Mundial de la Salud

PNET: Primitive neuroectodermal tumor

RETI: Registro Español de Tumores Infantiles

RETINCYL: Registro de Tumores Infantiles de Castilla y León

Sarc: Sarcoma/s

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results program

SEHOP: Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica

SNC: Sistema nervioso central

SNS: Sistema nervioso simpático

STB: Sarcomas de tejidos blandos

Tej: tejido/s

VFGF: factor de crecimiento endotelial vascular

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	BASES GENÉTICAS Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	3
1.1.1.	BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER.....	4
1.1.2.	SÍNDROMES HEREDITARIOS EN EL CÁNCER INFANTIL	8
1.1.3.	BIOLOGÍA MOLECULAR Y CÁNCER INFANTIL.....	14
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL	17
1.2.1.	INCIDENCIA DEL CÁNCER INFANTIL (TODOS LOS TUMORES Y GRUPOS TUMORALES, AMBOS SEXOS, 0-14 AÑOS)	17
1.2.2.	CARACTERÍSTICAS POR GRUPOS Y SUBGRUPOS TUMORALES DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA	23
1.2.3.	TENDENCIA TEMPORAL DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA.....	34
1.2.4.	IMPORTANCIA DEL CÁNCER INFANTIL	34
1.2.5.	SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL.....	35
1.3.	SISTEMAS DE CODIFICACIÓN DEL CANCER INFANTIL Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS.....	40
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	43
2.1.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	45
2.2.	HIPÓTESIS.....	47
2.3.	OBJETIVOS.....	48
2.3.1.	OBJETIVOS PRINCIPALES	48
2.3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	48
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	49
3.1.	TIPOS DE ESTUDIO, DISEÑO Y VARIABLES	51
3.1.1.	TIPOS DE ESTUDIO.....	51
3.1.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	51
3.1.3.	DEFINICIÓN DE “CASO” DE CÁNCER INFANTIL (CRITERIOS DE INCLUSIÓN).....	52
3.1.4.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	52
3.1.5.	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	52
3.2.	FUENTES DE INFORMACIÓN DE RECOGIDA DE DATOS.....	54
3.2.1.	CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (CMBD).....	54
3.2.2.	HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA DE ATENCIÓN PRIMARIA: MEDORACYL®	54
3.2.3.	SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL FONDO DE COHESIÓN (SIFCO).....	54

3.2.4.	REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES INFANTILES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA (RETI-SEHOP)	55
3.2.5.	REGISTRO POBLACIONAL DE TUMORES INFANTILES DE CASTILLA Y LEÓN (RPTINCYL).....	56
3.2.6.	SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD.....	57
3.3.	ESTUDIO ESTADÍSTICO	58
3.4.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	59
3.5.	SISTEMAS DE CODIFICACIÓN DEL CÁNCER INFANTIL UTILIZADOS	60
3.6.	REGISTROS Y BASES DE INFORMACIÓN INTERNACIONALES SOBRE CÁNCER UTILIZADOS PARA COMPARACIONES INTERNACIONALES	60
3.6.1.	NATIONAL CANCER INSTITUTE’S SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)	60
3.6.2.	ACCIS: AUTOMATED CHILDHOOD CANCER INFORMATION SYSTEM OF THE INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCHS ON CANCER (IARC)	60
3.6.3.	EUROCARE: EUROPEAN CANCER REGISTRY BASED STUDY ON SURVIVAL AND CARE OF CANCER PATIENTS	62
3.6.4.	AIRTUM: ASSOCIAZIONE ITALIANA REGISTRI TUMORI	62
4.	RESULTADOS	63
4.1.	CRITERIOS DE CALIDAD DE LOS DATOS APORTADOS.....	65
4.2.	DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA DEL CÁNCER INFANTIL	71
4.2.1.	DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA GLOBAL TUMORAL POR GRUPO Y SUBGRUPO DIAGNÓSTICO.....	71
4.2.2.	DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA TUMORAL POR GRUPOS DE EDAD	77
4.2.3.	DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA TUMORAL POR SEXO.....	89
4.2.4.	DISTRIBUCIÓN POR GRUPO TUMORAL, GRUPO DE EDAD Y SEXO.....	91
4.2.5.	DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA DE CÁNCER INFANTIL SEGÚN DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN ÁREAS RURAL Y URBANA	93
4.2.6.	DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA TUMORAL POR PROVINCIAS CASTELLANO-LEONESAS Y MEDIO POBLACIONAL (URBANO Y RURAL)	98
4.3.	SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN	104
4.3.1.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE FORMA GLOBAL EN TODA LA SERIE	104
4.3.2.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO Y DE LOS SUBGRUPOS TUMORALES	108
4.3.3.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD	114
4.3.4.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL SEXO	122
4.3.5.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA PROVINCIA HABITADA AL DIAGNÓSTICO.....	124

4.3.6.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL AL DIAGNÓSTICO (RURAL Y URBANO)	125
4.3.7.	SUPERVIVENCIA ENTRE PERIODOS DE TIEMPO	133
4.4.	TENDENCIA TEMPORAL DEL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN	138
4.4.1.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS TEMPORAL DE TENDENCIAS DE INCIDENCIA.....	138
4.4.2.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS TEMPORAL DE TENDENCIAS DE SUPERVIVENCIA.	146
5.	DISCUSIÓN.....	151
5.1.	INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER INFANTIL	153
5.1.1.	DIFERENCIAS EN INCIDENCIA GLOBAL DEL CÁNCER INFANTIL	153
5.1.2.	ANÁLISIS DE INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR TIPO TUMORAL.....	155
5.2.	ANÁLISIS DE LA TENDENCIA TEMPORAL DE LA INCIDENCIA	178
5.3.	SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL.....	181
5.4.	ANÁLISIS DE LA TENDENCIA TEMPORAL DE LA SUPERVIVENCIA	206
5.5.	DISCUSIÓN EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL (RURAL VS URBANO)	212
5.6.	ANÁLISIS DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.....	217
5.7.	¿QUÉ APORTA LA CREACIÓN DE UN REGISTRO REGIONAL DE TUMORES INFANTILES EN CASTILLA Y LEÓN?	218
	¿PUEDE COMPLEMENTARSE LA INFORMACIÓN MEDIANTE COLABORACIÓN DEL REGISTRO AUTÓNOMICO CON RETI-SEHOP?.....	218
5.8.	¿QUÉ PAPEL TIENEN LAS FUENTES NO REGISTRABLES COMO CMBD, MEDORACYL® O SIFCO?	220
5.9.	ESTUDIO GEOESTADÍSTICO DEL CÁNCER INFANTIL	220
5.10.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	221
7.	CONCLUSIONES.....	223
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	227
9.	ANEXOS	245
9.1.	ANEXO 1: 3ª CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER INFANTIL (ICCC-3).....	247
9.2.	ANEXO 2: CORRELACIÓN ENTRE ICC3 E ICD-O-2/3	251
9.3.	ANEXO 3: DATOS POBLACIONALES GLOBALES ANUALES.....	255
9.4.	ANEXO 4: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CASTELLANO-LEONESA ENTRE LOS AÑOS 2003-2014 EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL MEDIO POBLACIONAL (RURAL/URBANO)	257
9.5.	ANEXO 5: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL EN NIÑOS DE 0-4 AÑOS Y DIFERENCIAS DE INCIDENCIA POR GRUPOS DE EDAD (MENORES DE 1 AÑO Y EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS).....	258

9.6.	ANEXO 6: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS DEL GLOBAL DE TUMORES Y DE LOS TRES TIPOS TUMORALES MÁS FRECUENTES	260
9.7.	ANEXO 7: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS DEL RESTO DE GRUPOS TUMORALES.....	261
9.8.	ANEXO 8: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE LEUCEMIAS.....	263
9.9.	ANEXO 9: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE LINFOMAS	264
9.10.	ANEXO 10: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE TUMORES DEL SNC Y ME	265
9.11.	ANEXO 11: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA POR GRUPOS TUMORALES EN FUNCIÓN DEL SEXO	267
9.12.	ANEXO 12: DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL, EDAD Y SEXO	269
9.13.	ANEXO 13: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE CADA TIPO TUMORAL DE FORMA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (RURAL O URBANA)	271
9.14.	ANEXO 14: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 0-4 AÑOS	273
9.15.	ANEXO 15: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 5-9 AÑOS	275
9.16.	ANEXO 16: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 10-14 AÑOS	277
9.17.	ANEXO 17: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES COMPARATIVA ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014.....	279
9.18.	ANEXO 18: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES EN POBLACIÓN URBANA ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014	280
9.19.	ANEXO 19: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES EN POBLACION RURAL ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014	281
9.20.	ANEXO 20: COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER INFANTIL EN CYL Y EN COMUNIDADES AUTÓNOMAS CON REGISTROS DE TUMORES INFANTILES DE BASE POBLACIONAL.....	282
9.21.	ANEXO 21: DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL, EDAD Y SEXO	283

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BASES GENÉTICAS Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER

El cáncer es una causa muy importante de muerte en la infancia, a pesar de que en esta etapa de la vida es una enfermedad rara. Los tumores infantiles tienen un conjunto de características propias que los distinguen de las neoplasias de los adultos; presentando diferencias etiológicas, biológicas, histopatológicas, genómicas, de latencia y terapéuticas.

Se ha postulado que en adultos se requiere la suma de alteraciones genéticas, al menos cinco, para desarrollar un tumor, a diferencia de ciertos tumores infantiles, donde se requerirían tan sólo dos [1].

En los adultos los cánceres más comunes son de origen epitelial y, en muchos casos, están relacionados con una exposición mantenida a agentes mutagénicos. El riesgo de padecer un cáncer en la edad adulta aumenta con la edad. A diferencia de ellos, los tumores malignos pediátricos tienen menor incidencia y suelen ser de origen hematológico, mesenquimal o afectar al sistema nervioso central (SNC).

Entre las diferencias que existen en ambos grupos destacan principalmente dos: la gran diferencia entre la incidencia de sarcomas en niños frente a carcinomas en adultos y la heterogeneidad genética de los tumores infantiles.

En la población general, el grupo tumoral más frecuente lo constituyen adenocarcinomas de diversos tipos (mamario, pulmonar, prostático, colorrectal, etc), influenciados tras largos tiempos de latencia a factores externos cancerígenos, con un 80% de los casos, seguidos de tumores hematopoyéticos en un 7% y sarcomas en aproximadamente un 1%. Frente a estos datos estadísticos, en la infancia, los tumores más frecuentes los conforman por orden de frecuencia los tumores hematopoyéticos y del SNC, mientras que los sarcomas se presentan en un 15% y los carcinomas tan solo en un 9%. Esta observación evidencia la mayor susceptibilidad de las células generadoras de sarcomas a alteraciones génicas en periodos tempranos de la vida.

En el proceso de tumorigénesis se han descrito distintas etapas de capacitación celular oncogénica en la siguiente secuencia: adquisición de potencial replicativo ilimitado, evasión de la apoptosis, insensibilidad a factores inhibidores del crecimiento, autosuficiencia en las señales de crecimiento, angiogénesis, invasión tisular y metástasis; siguiendo un modelo de desarrollo estocástico, con adquisición de capacidad oncogénica a lo largo de los años, explicando la mayor incidencia de cáncer en la edad adulta [2]. Este modelo ha sido bien estudiado en carcinomas de pacientes adultos, pero no explica el desarrollo de otros tipos de tumores ni la aparición de éstos en la población pediátrica, principalmente en cuanto al tiempo necesario para que la célula adquiriera las capacidades oncogénicas descritas anteriormente. Uno de los hechos que apoyan esta afirmación es el origen de muchos tumores infantiles durante el desarrollo embrionario, donde el feto está más protegido de agresiones ambientales.

Por otro lado, en el cáncer infantil es frecuente hallar traslocaciones cromosómicas como mecanismo predominante responsable de la transformación oncológica celular, originando fusiones cromosómicas aberrantes que se correlacionan con la histopatología tumoral. Este mecanismo ha sido descrito en leucemias [3], tumores de Wilms, tumores

mesenquimales, rhabdomiomas y otros sarcomas; todos ellos tumores más típicos de la infancia; apareciendo con escasa frecuencia en los carcinomas de los adultos.

Se postula que para que estas células genéticamente alteradas puedan desarrollar finalmente un tumor requieren un segundo evento tumorigénico, generalmente un bloqueo de diferenciación, a diferencia de los tumores en adultos, donde se necesita mayor número de mutaciones para su desarrollo.

Aunque la etiología del cáncer en la infancia permanece desconocida, se cree que influyen tanto factores genéticos como ambientales. Ejemplos de la influencia genética son: la alta incidencia de leucemia en niños blancos de origen hispano de 0-14 años en Estados Unidos, muy superior a los niños blancos no hispanos, y la asociación a determinados síndromes genéticos. Pero, por otra parte, tanto el incremento documentado del cáncer infantil en las pasadas cuatro décadas (para la leucemia un 0,7% anual), como las grandes diferencias de incidencia de cáncer infantil de tipo geográfico, son indicativos de que el cáncer infantil también se ve influido por factores ambientales. Así las radiaciones ionizantes han sido claramente establecidas como factor causal de leucemia en niños y con menor fuerza de asociación otras causas ambientales como: exposición a la contaminación del tráfico en edades tempranas, exposición de los padres antes de la concepción o exposición materna durante el embarazo a disolventes, pesticidas y tabaco [4-6].

Aunque el estudio actual es epidemiológico de incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer en la infancia, algunos de los hallazgos epidemiológicos pueden abrir líneas de investigación sobre biología molecular que expliquen las diferencias encontradas en cuanto a incidencia de algunos tipos tumorales, por ejemplo, por sexo o hábitat poblacional. Por este motivo se revisan a continuación el estado actual de los conocimientos, primero de las bases genéticas y biología molecular del cáncer en general y del cáncer infantil en particular, y posteriormente un análisis de la situación epidemiológica del cáncer infantil a nivel internacional y nacional. Además, se abordará la situación especial de la Histiocitosis de Células de Langerhans, hasta hace poco excluida del cáncer infantil por las clasificaciones internacionales, pero en la actualidad incluida como entidad propia, lo que ha condicionado los escasos datos epidemiológicos de este tipo de cáncer en la infancia.

1.1.1. BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

La aparición y el desarrollo del cáncer se deben a la presencia de alteraciones en el ADN celular. Su estructura molecular en doble hélice, descrita por primera vez en 1953 por James Watson y Francis Crick tras estudiar la estructura molecular del ADN a partir de las fotografías del ADN tomadas por difracción de rayos X realizadas por Rosalind Franklin, constituye una estructura relativamente estable [7], aunque expuesta a alteraciones espontáneas o inducidas por diversos agentes físicos (luz ultravioleta, radiaciones ionizantes) [8-11], químicos (carcinógenos, contaminación medioambiental) [12] o biológicos (virus o bacterias) [13-15].

Estudios epidemiológicos han demostrado que los niños son más sensibles al efecto carcinógeno de las radiaciones ionizantes en su genoma [16, 17]. El riesgo de desarrollar un

tumor es mayor en aquéllos expuestos a la radiación en etapas tempranas de la vida y persiste durante décadas después de la exposición. El ADN alterado de estos niños quedaría expuesto a futuros daños que propiciarían la aparición de tumores. Así ha sido descrito en niños japoneses supervivientes al ataque de la bomba nuclear [18] y en aquellos irradiados por enfermedades benignas en la infancia, como Tinea capitis [19] o hemangiomas [20]. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en adultos con antecedente de irradiación en la infancia son los tumores tiroideos, pulmonares, cerebrales, cáncer cutáneo no melanocítico y leucemias [17, 21].

Estas modificaciones pueden deberse a cambios en la propia estructura del ADN (*mutaciones genéticas*) o bien a alteraciones relacionadas con el ADN que son importantes para regular la expresión genética (*alteraciones epigenéticas*) [22]. Las células que acumulen un número suficiente de mutaciones producirán una célula oncogénica que posteriormente podrá originar un tumor. Dichos cambios pueden heredarse o acumularse con el paso del tiempo, constituyendo *mutaciones de novo* que provocan alteraciones cromosómicas somáticas objetivadas únicamente en las células tumorales. Estas *mutaciones de novo* son las responsables del desarrollo de la mayoría de tumores malignos [23].

Se conocen numerosos síndromes hereditarios y cánceres familiares donde la herencia genética tiene un papel fundamental en la génesis tumoral, observando la presencia del daño genómico en todas las células de la línea germinal.

Existen una serie de genes favorecedores de la aparición y desarrollo del cáncer, clasificándose de la siguiente manera [24, 25]:

- **Proto-oncogenes:** genes activadores de la proliferación celular y control del mecanismo de apoptosis. Sus formas genéticas mutadas, llamadas “oncogenes”, producen una proliferación excesiva celular o un defecto en la activación de la apoptosis, pudiendo conducir al desarrollo de un tumor.
- **Genes supresores de tumores:** funcionan como inhibidores de la proliferación o inductores de la apoptosis celular. Su pérdida de función facilita la aparición de cáncer, para lo cual es necesario que ambos alelos estén alterados.
- **Otros genes relacionados con la acumulación de nuevas mutaciones y progresión del cáncer:** genes que facilitan la malignización del tumor una vez ya producido, confiriéndole propiedades invasivas (invasión de tejidos circundantes y formación de metástasis) o de quimiorresistencia frente a las drogas terapéuticas.

Del mismo modo se ha demostrado que un medio inflamatorio genera un ambiente propicio para promover la malignización celular; describiéndose las relaciones entre ambos procesos, así como una serie de estímulos inflamatorios que predisponen a la aparición de cáncer [26-28] (**Tablas 1 y 2 y Figuras 1 y 2**).

RELACIONES ENTRE CÁNCER E INFLAMACIÓN

La inflamación crónica incrementa el riesgo de cáncer y muchos cánceres se desarrollan en ambientes con inflamación crónica.

Las células inmunes que median en los procesos de inflamación crónica se encuentran en cánceres y promueven el crecimiento tumoral en estudios experimentales.

Los mediadores químicos que promueven la inflamación son producidos por cánceres.

La delección o inhibición de los mediadores inflamatorios inhibe el desarrollo de cánceres experimentales.

Variaciones genéticas en los genes inflamatorios alteran la susceptibilidad a y la gravedad de los cánceres.

Tabla 1: Relaciones entre Cáncer e Inflamación [27]

CONDICIONES INFLAMATORIAS QUE PREDISPONEN AL CÁNCER	
TIPO DE TUMOR	ESTÍMULO INFLAMATORIO
Cáncer de vejiga	Esquistosomiasis
Cáncer de estómago	Gastritis inducida por <i>H. pylori</i>
Linfoma MALT	<i>H. pylori</i>
Carcinoma hepatocelular	Virus de hepatitis (B y C)
Sarcoma de Kaposi	VHH8
Carcinoma bronquial	Silica
Mesotelioma	Asbestos
Carcinoma bronquial	Asbestos
Cáncer de ovario	Salpingitis / Talco / Ovulación / Endometriosis
Cáncer colorectal	Enfermedad inflamatoria intestinal
Cáncer orofaríngeo	Metaplasia de Barrett
Carcinoma papilar tiroideo	Tiroiditis
Cáncer de próstata	Prostatitis

Tabla 2: Condiciones inflamatorias que predisponen al Cáncer [27]

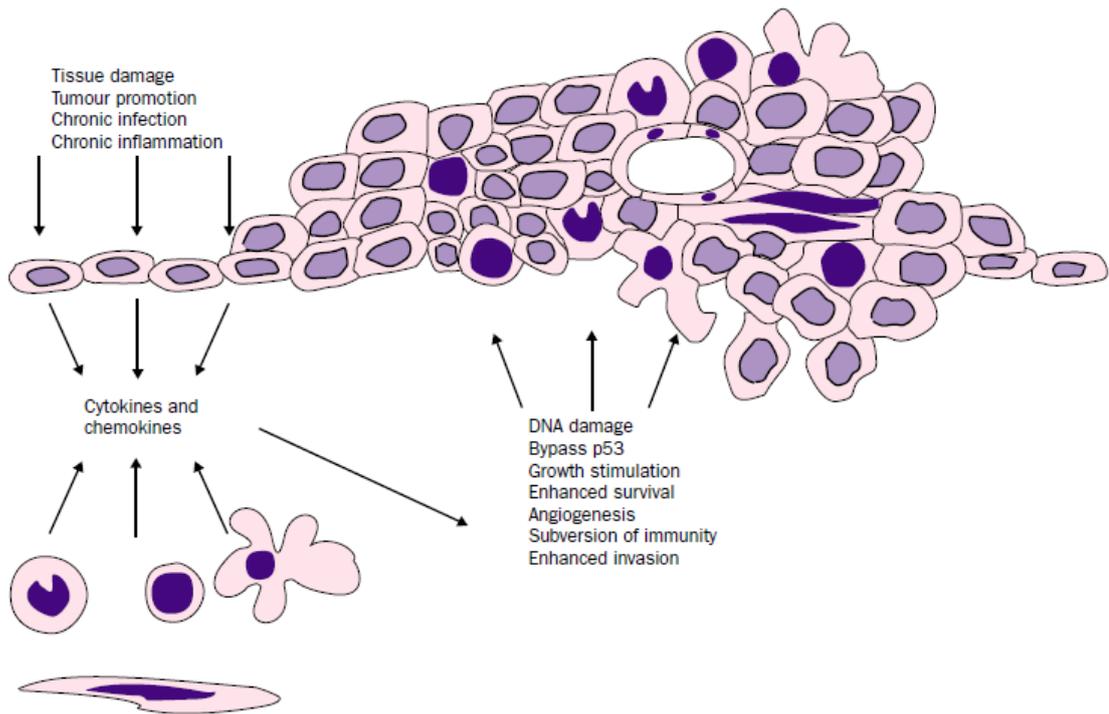


Figura 1: La inflamación crónica, el daño tisular y la infección crónica pueden estimular citosina y quimiocinas que contribuyen al desarrollo de enfermedades malignas [26]

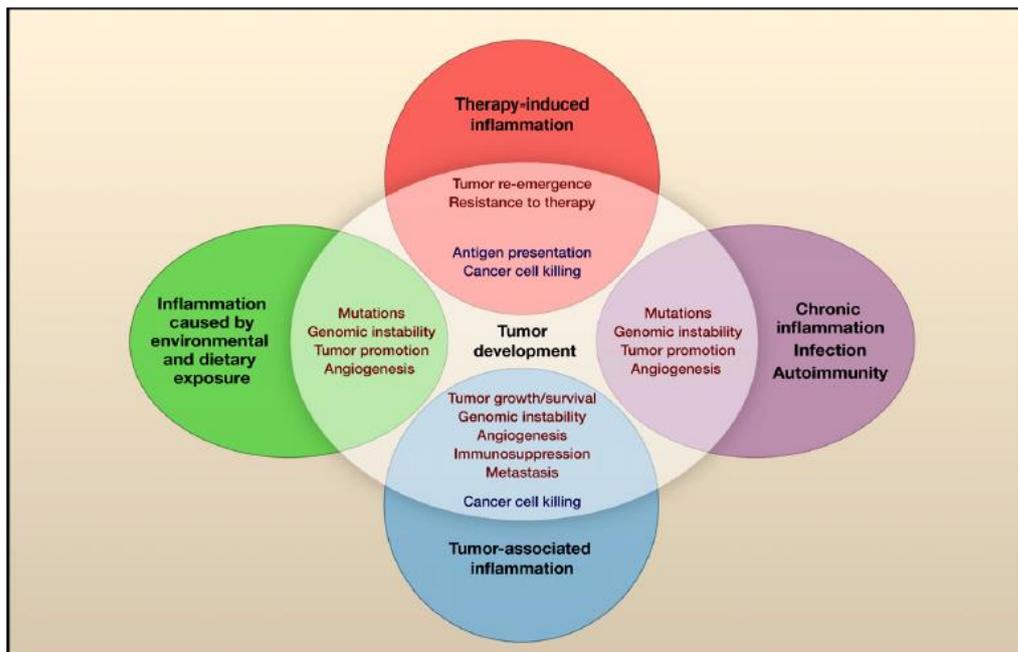


Figura 2: Tipos de inflamación en la tumorigénesis y cáncer [28]

1.1.2. SÍNDROMES HEREDITARIOS EN EL CÁNCER INFANTIL

En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer, identificando las alteraciones moleculares del ADN responsables y correlacionándolas con distintos síndromes hereditarios [29].

En la literatura se aporta que los pacientes pediátricos con predisposición genética al cáncer muestran mayor prevalencia de anomalías morfológicas en comparación con niños no predispuestos (**Tabla 3**). Determinados patrones específicos de anomalías morfológicas indican posibles síndromes de predisposición tumoral [30-32].

Los mismos defectos moleculares constitucionales son responsables de la asociación de ambas patologías. Diversos estudios han demostrado que genes del desarrollo, que juegan un papel fundamental en la organogénesis durante el periodo embrionario están implicados en el desarrollo de cáncer [33-35].

Tabla 3: ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS QUE APARECEN FRECUENTEMENTE EN NIÑOS BLANCOS CON CÁNCER EN COMPARACIÓN CON CONTROLES [30]

Anomalía morfológica	Definición	Nº controles (n = 923)	Nº pacientes con cáncer (n = 903)	Ratio de pacientes con cáncer frente a controles (IC 95%)	p valor (test exacto de Fisher)			Tipo de anomalía morfológica
					Univariante	Univariante corregida	Multivariante	
Blefarofimosis	Reducción de la distancia entre los párpados superior e inferior	6	65	11.1 (4.8-25.4)	<0.01	<0.01	<0.01	Anomalía menor
Asimetría de miembros inferiores	Diferencia en la longitud de las piernas de >2DS para edad y sexo	2	58	29.6 (7.3-121.0)	<0.01	<0.01	<0.01	Anomalía menor
Pliegue de la mano	Extensión del pliegue transversal proximal del 5º dedo hasta el borde cubital palmar	3	30	10.2 (3.1-33.4)	<0.001	<0.001	<0.001	Anomalía menor
Anchura del pie	Pie desproporcionadamente ancho en comparación con su longitud y cuya anchura es >Pc95 para la edad	3	26	8.9 (2.7-29.2)	<0.001	<0.001	0.006	Anomalía menor
Metatarsianos cortos aislados	Disminución de la longitud de un metatarsiano aislado, produciendo desplazamiento proximal del dedo del pie	0	14	≈(1.8 ≈)	<0.001	0.002	0.03	Anomalía menor
Falange distal del pulgar corta	Pequeña distancia desde el final del pulgar y el pliegue	0	13	≈(1.6 ≈)	<0.001	0.004	0.01	Anomalía menor

	cutáneo interfalángico más distal							
Hemangioma plano	Angioma cutáneo que normalmente es pequeño o no sobreelevado	2	18	9.2 (2.1-39.5)	<0.001	0.005	0.006	Anomalía mayor
Uñas hiperconvexas	Curvatura ungueal con mayor altitud en convexidad	0	12	≈(1.5 ≈)	<0.001	0.006	0.02	Anomalía menor
Retrognatia	Mandíbula inferior más pequeña vista en cara lateral	16	43	2.8 (1.6-4.8)	<0.001	0.007	0.04	Anomalía menor
Hipoplasia del ala nasal	Ala nasal fina, escasa o excesivamente arqueada	6	25	4.3 (1.8-10.3)	<0.001	0.009	<0.001	Anomalía menor
Orejas prominentes	Orejas desplegadas; el ángulo entre la cara posterior del pabellón auricular y el plano de la mastoides es >2DS para la edad	24	52	2.2 (1.4-3.6)	<0.001	0.02	0.06	Anomalía menor
Mano ancha	La anchura de la palma parece desproporcionada mayor que la longitud: Para niños de 0-4 años es >2DS para la edad; para niños de 4-16 años es > Pc95 para la edad	2	15	7.7 (1.8-33.4)	0.001	0.02	0.10	Anomalía menor
Escoliosis	Curvatura lateral de la columna vertebral a lo largo de su eje longitudinal	12	32	2.7 (1.4-5.3)	0.002	0.03	0.06	Anomalía mayor
Hiperetelorismo	Distancia interpupilar > Pc95 para la edad	26	51	2.0 (1.3-3.2)	0.004	0.07	0.02	Anomalía menor
Estatura alta	Altitud >Pc 97 para edad y sexo, con ratio normal de tronco y extremidades	3	15	5.1 (1.5-17.6)	0.007	0.09	0.04	Anomalía menor
Microcefalia	Medición del diámetro occipito-frontal <Pc3 para edad y sexo	3	18	6.1 (1.8-20.8)	0.01	0.14	0.02	Anomalía menor
Macrocefalia	Medición del diámetro occipito-frontal >Pc97 para edad y sexo	3	13	4.4 (1.3-15.5)	0.01	0.14	0.03	Anomalía menor

Tabla 3: Anomalías morfológicas que aparecen frecuentemente en niños blancos con cáncer comparados con controles [30]

La proporción de cánceres hereditarios presentes en adultos varía de un 5 a un 10% aproximadamente, sin embargo en pediatría el 25-33% de los tumores descritos pueden deberse

a una alteración genética heredada [36]. Estos tumores siguen un patrón de herencia mendeliana cuya transmisión puede ser dominante, recesiva o ligada al cromosoma X (**Tabla 4**).

Varias publicaciones han relacionado alteraciones genéticas de la línea celular germinal con ciertos tipos de tumores como retinoblastomas [37], hepatoblastomas [38], feocromocitomas [39], carcinoma del plexo coroideo, glioma óptico, sarcomas, neoplasia endocrina múltiple (MEN), tumor de Wilms y otros tumores de las células germinales [25, 36, 40, 41].

La incidencia de estos síndromes hereditarios de predisposición cancerosa en general es baja, destacando entre los más frecuentes el síndrome de poliposis adenomatosa familiar (1/6.000-13.000 niños), el síndrome de Beckwith-Wiedemann (1/14.000), el síndrome de Von Hippel-Lindau (1/36.000-45.000) o el síndrome de Gorlin (1/57.000) [42]. Estos síndromes se relacionan con mayor predisposición a la aparición de segundos y terceros tumores en pacientes tratados con radioterapia por un tumor previo [43]. Así la predisposición se puede ver facilitada si al antecedente del tratamiento con radiaciones ionizantes se le suma la inactivación de genes supresores de tumores, alteraciones en la reparación del ADN o situaciones de inmunodeficiencia [44]. Esa condición predisponente ha sido descrita en algunos síndromes hereditarios de predisposición tumoral como en los retinoblastomas (mutación del gen supresor de tumores RB1), síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones en el gen p53), neurofibromatosis tipo 1 (asociada con mutaciones en el gen NF1) o el nevus basocelular (caracterizado por mutaciones en el gen PTCH), proporcionando ejemplos de niños con cáncer que tienen un riesgo incrementado de desarrollar segundos tumores debido a su susceptibilidad genética y su sensibilidad a la radiación [25, 45-47].

Entre los síndromes descritos más recientemente (**Tabla 5**) se encuentra el síndrome de predisposición rabdoide (alteración del gen SMARCB1/INI1) localizado en el locus 22q11.2, que codifica una proteína que forma parte de un complejo regulador de la compactación de la cromatina. Aparece en cerca del 35% de pacientes con tumores rabdoides y de ellos un 14% se identificaron como predisposición familiar heredada. En el síndrome de paragangliomas y feocromocitomas se producen tumores endocrinos poco frecuentes producidos por alteraciones genéticas en los genes de la succinato deshidrogenasa localizados en diversos locus de los cromosomas 1, 5 y 11 que codifican enzimas de la cadena respiratoria responsables de la oxidación del succinato, siendo los test genéticos de predisposición positivos en el 22.4%. En el síndrome de DICER 1 o de predisposición al blastoma pleuropulmonar, hasta un 60-70% de ellos tienen mutaciones para DICER1, ribonucleasa que participa en el procesamiento de moléculas precursoras de microRNAs. La pérdida de su función conduce a una desregulación importante del patrón de expresión génica; se puede asociar a otros tumores como el nefroma quístico o el rabdomiosarcoma embrionario, entre otros [48].

El reconocimiento de los niños afectados permite realizar una evaluación adecuada del riesgo de padecer cáncer, tanto del propio paciente como de sus familiares directos, efectuar consejo genético familiar e identificarlos precozmente a partir de programas de screening específicos que permitan efectuar un diagnóstico precoz para optimizar su manejo terapéutico y mejorar su supervivencia y calidad de vida [49, 50].

Tabla 4: PRINCIPALES SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER INFANTIL [51]

SÍNDROME	HERENCIA	GENES	TUMORES ASOCIADOS
Síndrome de Beckwith-Wiedeman	Dominante	CDKN1C, NSD1	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenal, gonadoblastoma
Síndrome de DICER1 (blastoma pleuropulmonar)	Dominante	DICER1	PPB, nefroblastoma, eRMS, meduloepitelioma intraocular, tumor primitivo neuroectodérmico, pineoblastoma
Poliposis adenomatosa familiar	Dominante	APC	Cáncer colorrectal, adenomas colorrectales, tumores gastroduodenales, osteomas, desmoides, meduloblastoma
Neuroblastoma familiar	Dominante	ALK	Neuroblastoma
Paraganglioma-feocromocitoma hereditario	Dominante	SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, VHL, RET, TMEM127	Paraganglioma, feocromocitoma
Retinoblastoma hereditario	Dominante	RB1	Retinoblastoma, osteosarcoma, sarcomas, tumores del SNC, tumores epiteliales, cáncer de mama, linfomas
Síndrome de poliposis juvenil	Dominante	BMPR1A, SMAD4	Cáncer colorrectal, tumores gastrointestinales
Síndrome de Li-Fraumeni	Dominante	P53	Tumores del SNC, LLA, LMA
Neoplasia múltiple endocrina tipo I	Dominante	MEN1	Tumores pancreáticos, adenomas pituitarios, hiperplasia de paratiroides
Neoplasia endocrina múltiple tipo II	Dominante	RET	Carcinoma de tiroides, feocromocitoma, hiperplasia de paratiroides, hamartoma
Neurofibromatosis tipo I	Dominante	NF1	GNB, meningiomas, feocromocitoma, LMA, sarcomas
Neurofibromatosis tipo II	Dominante	NF2	Gliomas, ependimomas, neurofibromas, schwannomas
Nevus basocelular	Dominante	PTCH	Carcinoma basocelular, tumores del SNC, fibromas ováricos
Síndrome de Noonan	Dominante/ de novo	PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS	LMMJ, neuroblastoma, eRMS, alteraciones mieloproliferativas
Síndrome de Peutz-Jeghers	Dominante	STK11 (LKB1)	Hamartomas, cáncer de páncreas, pulmón, mama, ovario, cérvix y testículo
Síndrome del hamartoma de PTEN:			
▪ Síndrome de Cowden	Dominante	PTEN	Hamartomas, cáncer de mama, cáncer folicular de tiroides, tumores epiteliales y tumores gastrointestinales
▪ Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcava	Dominante	PTEN	Cáncer de mama, meningioma
▪ Síndrome de Proteus y Proteus-like	Dominante	PTEN	Cistadenoma de ovario, tumores del SNC, tumores testiculares, adenomas de glándula parótida

Síndrome de predisposición rabdoide	Dominante	SMARCB1/INI1	Tumor rabdoide del riñón, del hígado o tejidos blandos y tumor rabdoide atípico del SNC (ATRT)
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Dominante	VHL	Hemangioblastomas de retina y SNC, cáncer renal, feocromocitomas
Síndrome del tumor de Wilms	Dominante	WT1	Tumor de Wilms
Ataxia telangiectasia	Recesiva	ATM	Leucemia, linfoma
Anemia de Fanconi	Recesiva	FANCC	LMA
Síndrome de Bloom	Recesiva	BLM	LLA
Xenoderma pigmentoso	Recesiva	XPA, XPB, XPC	Tumores epiteliales, de la cavidad bucal, del SNC, sarcomas, cáncer de pulmón y de útero

PPB: blastoma pleuropulmonar; eRMS: rabdiosarcoma embrionario; SNC: sistema nervioso central; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; GNB: ganglioneuroblastoma; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil.

Tabla 4: Principales síndromes de predisposición genética al cáncer infantil [45]

Tabla 5: PRINCIPALES REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS EN SARCOMAS Y LEUCEMIAS [51]

	TRASLOCACIÓN	REORDENAMIENTO CROMOSÓMICO	FRECUENCIA APROXIMADA (%)	PRONÓSTICO
Sarcoma de Ewing	EWSR1/FLI1	t(11;22)(q24;q22)	85	Algunas variantes asociadas a peor pronóstico
	EWSR1/ERG	t(21;22)(q22;q12)	9-14	
	EWSR1/ETV1	t(7;22)(p22;q12)	<5	
	EWSR1/E1AF	t(17;22)(q12;q12)	<5	
	EWSR1/FEV	t(2;22)(q33;q12)	<5	
Rabdiosarcoma alveolar	PAX3/FOXO1	t(2;13)(q35;q14)	55	PAX3/FOXO1 asociada a peor pronóstico que PAX7/FOXO1
	PAX7/FOXO1	t(1;13)(p36;q14)	22	
	PAX3/NCOA1	t(2;2)(p23;q35)t(2;8)(q35;q13)	-	
	PAX3/NCOA2		-	
Sarcoma sinovial	SYT/SSX1	t(X;18)(p11.2;q11.2)	75	Controversia sobre el valor pronóstico de algunas variantes
	SYT/SSX2	t(X;18)(p11.2;q11.2)	12	
	SYT/SSX4	t(X;18)(p11.2;q13)	-	
Fibrosarcoma congénito infantil	ETV6/NTRK3	t(12;15)(p13;q25)	≈100	-
Nefroma mesoblástico	ETV6/NTRK3	t(12;15)(p13;q25)	NE	-
	ALK/TPM3	t(2p23)(1p23)	50 (en su conjunto)	La presencia de traslocaciones de ALK podría ser indicador de buen pronóstico
	ALK/TPM4	t(2p23)(19p23)		
	ALK/ATIC	t(2p23)(2q35)		
	ALK/CLTC	t(2p23)(17q23)		

Tumor miofibroblástico inflamatorio	ALK/CARS	t(2p23)(11p15)		(menor riesgo de metástasis)
	ALK/RANBP2	t(2p23)(2q13)		
	ALK/SEC31L1	t(2p23)(4q21)		
Sarcoma alveolar de partes blandas	ASPL/TFE3	t(X;17)(p11;p25)	≈100	-
Tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas	EWSR1/WT1	t(11;12)(p13;q12)	NE	-
	MLL/AF4	t(4;11)(q21;q23)	60-80 < 1 año	Mal pronóstico
Leucemia linfoblástica aguda	PBX1/E2A	t(1;19)(q23;p13)	5-6	Mal pronóstico
	MYC/IGH	t(8;14)(q24;q32)	1-5	Buen pronóstico
	BCR/ABL	t(9;22)(q34;q11)	4	Mal pronóstico
	TEL/AML1	t(12;21)(q12;q22)	25	Buen pronóstico
Leucemia mieloide aguda	PML/RARa	t(15;17)(q21;q21)	7-10	Buen pronóstico
	CBFβ/MYH11	Inv(16)(p13;q22)	6-10	Buen pronóstico
	MLL/AF9	t(9;11)(p21;q23)	18-23	En discusión

Resumen de los reordenamientos cromosómicos más frecuentes en leucemias y sarcomas.

t: traslocación; Inv: inversión; NE: no especificado.

Tabla 5: Principales reordenamientos cromosómicos en sarcomas y leucemias [45]

1.1.3. BIOLOGÍA MOLECULAR Y CÁNCER INFANTIL

Actualmente se postula que el origen de la mayoría de los tumores se produce a partir de alteraciones tumorogénicas sobre una célula progenitora que desarrolla finalmente un tumor, a diferencia de la creencia previa de que la suma de alteraciones en el ADN de las células maduras tisulares inducidas por agentes externos propiciarían su aparición y desarrollo.

Se pueden diferenciar dos patrones de desarrollo y crecimiento tumoral [52-54]. Por un lado estaría el *modelo estocástico*, donde a partir de una mutación en una célula somática, a través de un proceso de división incontrolada, se acumulan nuevas mutaciones genéticas hasta alcanzar el estado de célula tumoral. Cada célula del tumor comparte inicialmente las mismas características y puede formar nuevos tumores primarios [55]. Este sería el patrón de desarrollo de ciertos melanomas [56]. El segundo y más actual modelo de desarrollo tumoral, conocido como *modelo jerárquico*, es aquél en el que se defiende la presencia de células madre tumorales o *cancer stem cell* (CSC) [57].

Las células madre son las unidades de selección natural para la formación de los tejidos, el desarrollo de la línea germinal y la aparición de tumores [58]. Solo una pequeña subpoblación de este tumor es la encargada de iniciar el desarrollo tumoral. Estas células pueden explicar la heterogeneidad celular presente en muchos de los procesos neoplásicos a partir de la diferenciación celular de las células hijas [59, 60]. Esas células hijas no serían capaces de generar un nuevo tumor primario. En estudios experimentales se encontró que en muchos tumores menos del 1% de las células carcinosas eran capaces de crecer y generar colonias *in vitro* [61-63]. Esto podría explicarse de la siguiente manera: todas y cada una de las células oncogénicas tienen capacidad de proliferar y formar nuevos tumores, pero la probabilidad de que una célula individual complete todos los pasos necesarios para formar un tumor es baja [64-71]. Estudios posteriores de diversos científicos demostraron la presencia de los mismos fenotipos y genotipos celulares en células madre tisulares y células tumorales, lo que indicaría la necesidad de asociar mutaciones adicionales a dicho fenotipo o genotipo para inducir el desarrollo tumoral [72]. Entre ellos cabe destacar los estudios Weissman y cols con células leucémicas humanas [73, 74], quien objetivó la presencia de la traslocación cromosómica (t8;21) en células madre y células maduras, demostrando que éstas provenían de las primeras; además, en pacientes en remisión detectaron células con la traslocación capaces de diferenciarse de forma normal, indicando que la traslocación se encontraba en las células madre pero éstas requerían asociar otras alteraciones genómicas para producir leucemia. Más tarde, el grupo de trabajo del mismo autor publicó la posibilidad de que la CSC podría generarse a partir de un precursor alterado, en lugar de una auténtica célula madre, con capacidad de autorregeneración y con los estímulos de diferenciación bloqueados. Llegaron a la conclusión de que en el sistema hematopoyético, en el caso de las leucemias, estos tumores se podrían producir a partir de un progenitor mieloide [75]. Estudios recientes han demostrado la persistencia de CSC preleucémicas en pacientes diagnosticados y tratados de leucemia mieloide aguda en estado de remisión completa, nichos de células resistentes a la quimioterapia de inducción, cuyo estudio de marcadores genéticos será fundamental para determinar nuevas dianas terapéuticas y optimizar los protocolos de

tratamiento con objeto de eliminar dichas células y mejorar los resultados de supervivencia y la aparición de segundos tumores a largo plazo [76].

En la literatura se ha puesto de manifiesto una amplia diversidad genética entre y dentro de los tumores [59, 60]. Esta heterogeneidad afecta las vías principales de cáncer, conduce a variación fenotípica y plantea un reto significativo a la medicina personalizada del cáncer. Una causa importante de heterogeneidad genética en el cáncer es la inestabilidad genómica, que depende a su vez del medio donde se encuentran las células oncogénicas, constatado, entre otros, por Chow y cols, quienes objetivaron el diferente comportamiento celular entre las células in vitro e in vivo en lo que a homegenidad de su genoma se refiere, de esta forma, observaron que en los cultivos in vitro esa homogeneidad genética se mantenía por un periodo medio de 5 meses, mientras que in vivo su estabilidad genotípica se reducía a unos 3 meses [77]. Esta inestabilidad conduce a un aumento de la tasa de mutaciones, ocasionando la evolución del genoma del cáncer a través de una gran variedad de mecanismos. Mediante la comprensión de estos mecanismos podemos obtener una perspectiva de las vías comunes de evolución del tumor que podrían apoyar el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas [78, 79]. Ciertos tumores se producen a partir de la desdiferenciación celular, por la adquisición de ADN exógeno o debido a procesos de transdiferenciación o fusión celular [55].

Teorías actuales defienden que un tumor simula el desarrollo de un órgano para optimizar su crecimiento y expansión, facilitando la neoangiogénesis al sobreexpresar el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y modificando la matriz extracelular, las interacciones celulares y el comportamiento inmunológico en su entorno de crecimiento. Estas teorías recuerdan a la postulada en el siglo XIX (1855) por Virchow, remedando el comportamiento tumoral al de un tejido [56, 80].

El paisaje genómico (*genomic landscape*) de los tumores malignos pediátricos es único, aunque comparte algunas características con los tumores malignos del adulto. Incluso dentro de las mismas entidades diagnósticas en ambos grupos las alteraciones genómicas pueden variar con la edad [81].

Este hecho motivó el desarrollo de un proyecto para el estudio del *Genoma del Cáncer Infantil*, publicado por Downing y cols en 2012 [82]. El objetivo final del estudio genómico del cáncer infantil está en la realización de un diagnóstico más preciso del tipo tumoral y estratificación del riesgo, así como establecer una pauta de tratamiento más eficaz y con menos efectos secundarios, mejorando la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

En este sentido descubrieron mutaciones somáticas y alteraciones epigenéticas y del RNA que predisponen al desarrollo de cáncer infantil, como leucemias y tumores sólidos o del SNC, comprobando la heterogeneidad histológica de muchos tumores, combinando diversos clones de células malignas con células normales y del sistema inmune, lo que ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos frente a dianas terapéuticas concretas, como imatinib para el tratamiento de leucemias con fusión de BCR/ABL secundaria a la traslocación t(9;22)[81].

Las leucemias tienen un origen multifactorial, combinando una base genética con factores medioambientales [83]. Acciones que ocurren prenatalmente, incluso en las células germinales de los progenitores, pueden generar efectos que se manifiestan tras periodos de

latencia, siendo por ello fundamental el estudio de factores genéticos predisponentes de éstos y otros tumores. El estudio de Estrada-Padilla y cols [84] comparó 120 niños afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con 120 niños controles, demostrando mayor número de variantes fenotípicas menores en los casos de leucemia, lo que plantea la hipótesis de la influencia de eventos prenatales y alteración de la fenogénesis, sin poder establecer el valor etiopatogénico de las variantes fenotípicas observadas.

Se ha objetivado concordancia leucémica en estudios en gemelos monozigóticos, lo que apoya un origen prenatal de las LLA [83]. También apoya esta teoría el hallazgo de células preleucémicas en un 63% de las muestras de sangre seca del screening neonatal de pacientes con LLA con una fuerte asociación con hiperdiploidia y bajo peso al nacer. Aunque estos hallazgos son interesantes, el proceso de oncogénesis es complejo, influyendo factores epigenéticos reguladores de la expresión génica y agentes ambientales.

Para integrar todos los conocimientos adquiridos y estudiar mejor la genómica y epigenética del cáncer infantil se ha desarrollado una base de datos de los cánceres pediátricos online llamada **Pedican** [85]. Esta base de datos contiene 735 genes humanos, 88 genes de fusión y 24 eventos cromosómicos anormales extraídos de 2245 trabajos publicados en PubMed®. Proporciona anotaciones detalladas para cada gen, información génica, vías implicadas, interacciones proteína-proteína, mutaciones, expresión génica, lugares de metilación, regulación de factores de transcripción y modificación post-traslacional. Adicionalmente, Pedican tiene una interfaz web fácil de usar, que permite consultas de texto sofisticadas, búsquedas de secuencias y navegación por evidencia de bibliografía destacada y cientos de tipos de cáncer. En general, la lista de genes relacionados con el cáncer pediátrico curado mapea el paisaje genómico y celular de diversos cánceres pediátricos, proporcionando un recurso valioso para el diseño de futuros estudios que permitan descubrir dianas terapéuticas y fármacos que reduzca la morbi-mortalidad secundaria al propio tumor y a su tratamiento, mejorando la supervivencia al cáncer infantil con una mayor calidad de vida para estos niños [86].

La **Figura 3**, extraída de la base de datos **Pedican**, muestra el mapeo de los genes de los distintos tipos de cáncer infantil. La longitud de los segmentos dispuestos circularmente es proporcional a los genes totales en cada grupo de cáncer pediátrico. Las cintas que conectan diferentes segmentos representan el número de genes compartidos entre los distintos grupos. Los tres anillos externos son diagramas de barra apilados que representan la contribución relativa de cada grupo de tumores infantiles en el grupo total [86].

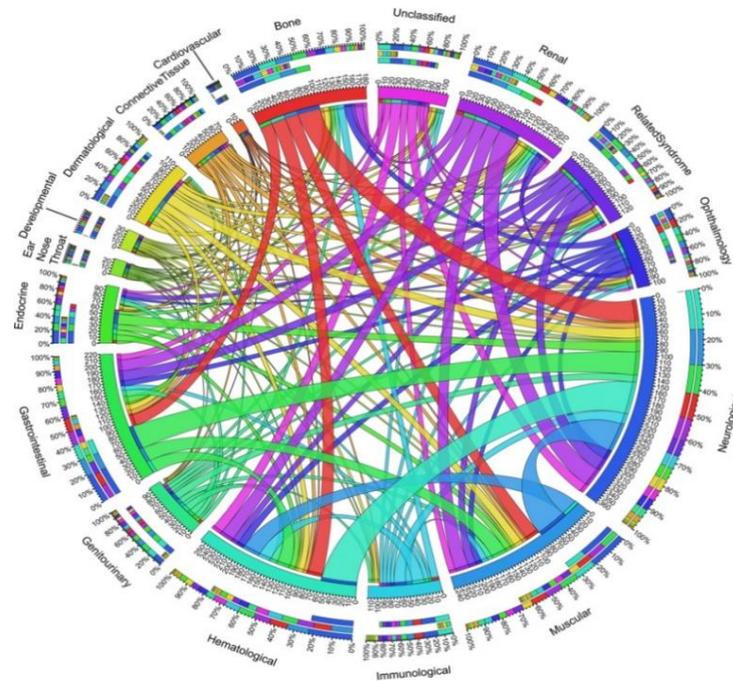


Figura 3: Mapeo de genes de los distintos tipos de cáncer infantil y sus interrelaciones [86]

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL

1.2.1. INCIDENCIA DEL CÁNCER INFANTIL (TODOS LOS TUMORES Y GRUPOS TUMORALES, AMBOS SEXOS, 0-14 AÑOS)

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad a cualquier edad, incluyéndose dentro de las 20 primeras causas de muerte prematura de hombres y mujeres a nivel mundial [87]. Según publica la OMS, en el año 2012 se estima que se registraron 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con él. Asimismo, se prevé que el número de casos nuevos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 70 años, suponiendo un incremento de 14 a 22 millones en las próximas dos décadas [88].

El cáncer infantil es una patología de gran importancia socio-sanitaria. A pesar de tener una tasa de curación mayor que en adultos, constituye la principal causa de muerte por enfermedad en niños de más de un año de edad [89].

A nivel europeo presenta una baja incidencia que, según los datos reflejados en los principales estudios publicados los últimos años [89, 90], oscila entre 130 (islas británicas), 160 casos nuevos anuales (países nórdicos) por millón de niños menores de 15 años y los más de 200 casos nuevos en algunos lugares del sur de Europa; tasas que se han visto incrementadas desde mitad del siglo pasado y con gran variación entre distintos países [89].

En la **Figura 4** se muestran las tasas de incidencia de cáncer infantil y del adolescente ajustadas para la población mundial de referencia (ASRw) para 4 regiones mundiales (Asia, Europa, EEUU y Sudamérica), mostrando escasas diferencias entre Europa y EEUU, con menos incidencia en Asia y Sudamérica. Esas diferencias geográficas podrían explicarse por diferencias en la predisposición genética y factores ambientales, pero también por las características de los estilos de vida, recursos sanitarios, adecuación de los programas de seguimiento y tratamiento del cáncer infantil y por la propia calidad de los registros estatales [89].

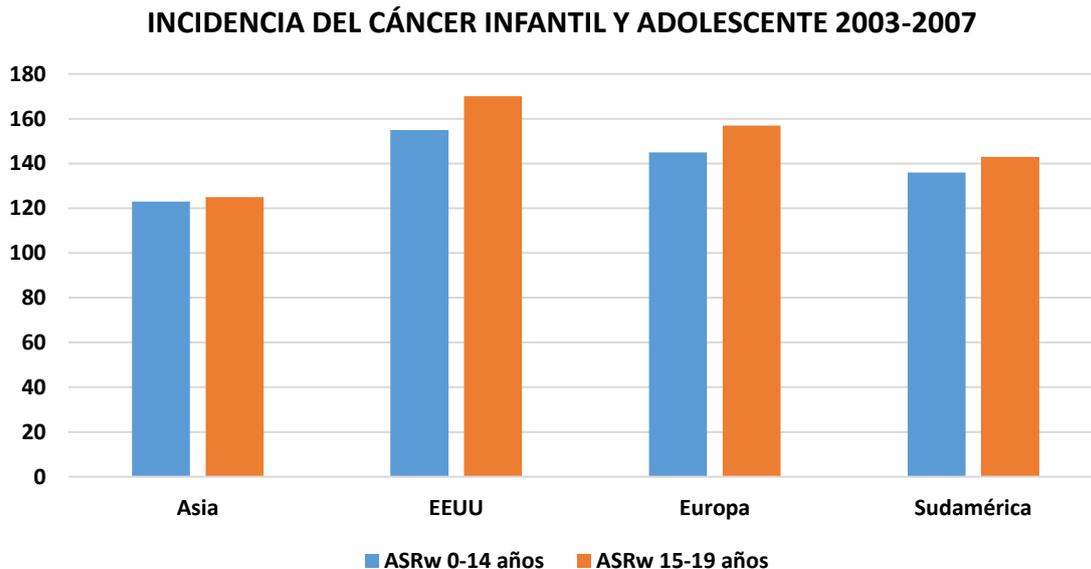


Figura 4: Incidencia del Cáncer infantil y adolescente 2003-2007. FUENTE: Incidencia del cáncer infantil (0-14 años) y adolescente (15-19 años) en Asia, EEUU, Europa y Sudamérica entre los años 2003-2007. Datos obtenidos a partir de las publicaciones de los registros de cáncer infantil de los distintos continentes.

Cerca de 15.000 niños (0-14 años) y 20.000 (15-24 años) adolescentes y adultos jóvenes son diagnosticados de cáncer cada año en Europa [89], constituyendo la primera causa de mortalidad en niños de 1 a 14 años en países desarrollados, como se muestra en las estadísticas publicadas en los últimos años por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (**Figura 5**) [91], lo que justifica el impulso de acciones que mejoren el conocimiento de su epidemiología para mejorar su asistencia.

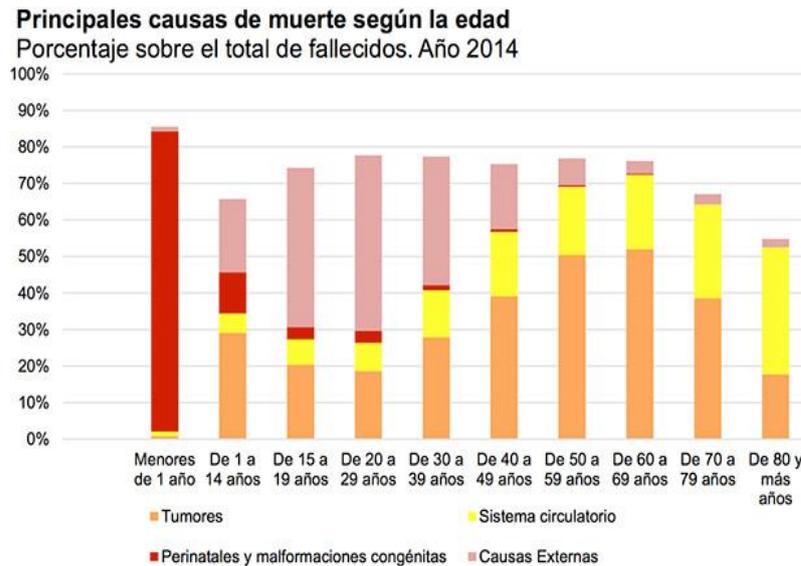


Figura 5: Principales causas de muerte en España según la edad en 2014 [91]

En Europa se ha descrito un aumento de la incidencia anual de cáncer infantil desde la década de los años 70 del siglo pasado, con un incremento anual medio del 1,1%. Este aumento se ha registrado en todo tipo de tumores infantiles, particularmente en niños menores de un año de edad con un 2,1% [90]. Simultáneamente también se ha visto incrementada la probabilidad de supervivencia, con una reducción del riesgo relativo de muerte global por cáncer infantil del 8% cuando se comparan datos del registro EURO CARE [92] referentes a los períodos del 2000-2002 con los años 1995-1999; gracias sobre todo a los avances diagnóstico-terapéuticos. Esta probabilidad de supervivencia al cáncer infantil en países desarrollados es del 78-83% en los cinco años siguientes al diagnóstico [92]. ACCIS (1988-1997) publicó tasas que variaban entre el 62 y el 77% en cinco regiones europeas [93].

Según datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) publicados en 2013 [94], en España se diagnostican una media de 1.100 nuevos casos de tumores infantiles en niños entre 0 y 14 años de forma anual y aproximadamente 450 casos entre los 15 y 19 años.

Asimismo de forma anual, coincidiendo con el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hemato-oncología Pediátrica (SEHOP), el RETI-SEHOP publica sus estadísticas actualizadas, computándose en el año 2014 hasta 905 nuevos casos en niños de 0-14 años y 60 en el grupo de 15-19 años de edad [95].

La **Tabla 6** muestra la incidencia del cáncer infantil en España en niños de ambos sexos (0-14 años de edad) entre los años 2000-2013, según grupos diagnósticos tumorales siguiendo la 3ª edición de la clasificación internacional del cáncer infantil (ICCC-3)[96], grupo de edad, tasa bruta y tasa estandarizada por edad por la población mundial (ASRw), con la razón de sexos y la distribución porcentual. Los datos están basados en 4.842 casos y proceden del área de base poblacional del RETI-SEHOP que comprende las comunidades autónomas de Aragón, Cataluña, Madrid, Navarra y País Vasco en ese periodo [95]. En ella se objetiva una incidencia anual global (tasa cruda) de tumores infantiles en España en torno a 153 casos por millón de niños/as y 155 en la tasa estandarizada por edad.

Tabla 6: INCIDENCIA DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA, 2000-2013, 0-14 AÑOS. ÁREA DE COBERTURA POBLACIONAL DEL RETI-SEHOP-SEHOP (ARAGÓN, CATALUÑA, MADRID, NAVARRA Y PAÍS VASCO)

Grupos Diagnósticos	N	%	Tasas específicas					ASRw (IC 95%)	M/F
			0	1-4	5-9	10-14	Bruta		
I. Leucemias, enfermedades mieloproliferativas (MP) y mielodisplásicas (MD)	1.593	29,9	35,4	71,8	40,7	30,7	46,1	47,0 (44,7-49,3)	1,4
II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	678	12,7	2,7	11,3	22,8	28,0	19,6	19,2 (17,7-20,6)	2,3
III. SNC e intracraneal /intraespinal	1.182	22,2	33,1	41,2	34,3	28,0	34,2	34,5 (32,5-36,5)	1,2
IV. Neuroblastomas/cél. NP (SNS)	454	8,5	81,0	19,4	3,9	0,9	13,1	13,8 (12,5-15,1)	1,1
V. Retinoblastomas	162	3,0	26,1	8,9	0,5	0,1	4,7	5,0 (4,2-5,7)	1,2
VI. Renales	264	5,0	17,9	17,1	3,5	0,9	7,6	8,1 (7,1-9,0)	1,0
VII. Hepáticos	69	1,3	6,2	3,8	0,9	0,5	2,0	2,1 (1,6-2,6)	2,1
VIII. Óseos	302	5,7	0,8	2,7	7,9	17,1	8,7	8,4 (7,5-9,4)	1,5
IX. Sarcomas de tejidos blandos	325	6,1	15,2	9,3	7,8	9,8	9,4	9,4 (8,4-10,4)	1,4
X. Cél. germinal/ trofo /gonadales	179	3,4	15,6	3,9	3,2	5,9	5,2	5,2 (4,4-5,9)	1,1
XI. Neoplasias epiteliales	104	2,0	1,2	1,3	2,6	5,5	3,0	2,9 (2,4-3,5)	0,6
XII. Otras neoplasias y NE	7	0,1	0,8	0,3	0,2	0,0	0,2	0,2 (0,1-0,4)	1,3
TOTAL	5.319	100	235,92	191,01	128,19	127,44	153,98	155,8 (151,6-160)	1,3

Tasas por millón de niños/as. ASRw: tasa estandarizada por edad por la población mundial.

Tabla 6: Incidencia del cáncer infantil en España, 2000-2013, 0-14 años. FUENTE: RETI-SEHOP-SEHOP [95]

Estas tasas de incidencia sitúan a los registros poblacionales de España en incidencia de cáncer infantil global similar a otros países como Alemania, Francia y Reino Unido (**Figura 6 A**), aunque como se expuso previamente son llamativas las diferencias de incidencia entre regiones mundiales y también entre regiones europeas, con mayores tasas en regiones del sur de Europa (superiores de media a los 170 casos por millón), seguidas de las del oeste de Europa (160 casos por millón), tasas medias en el este de Europa (150 casos por millón) y las más inferiores en el norte de Europa (140 casos por millón) (**Figura 6 B**) [97]. De esta forma se aprecia que las tasas globales de los registros poblacionales de España se sitúan en un nivel inferior (155 casos por millón) a las correspondientes al sur de Europa.

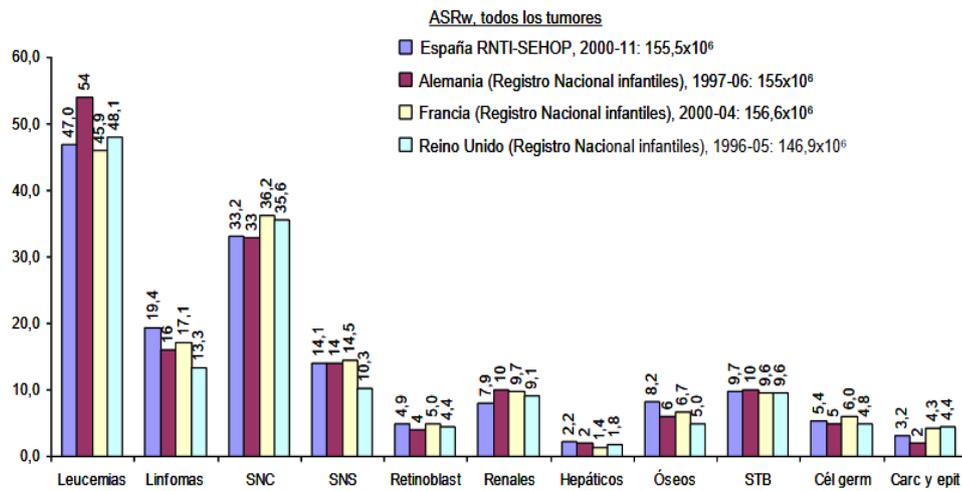


Figura 6 A: Incidencia del Cáncer Infantil en España (RETI-SEHOP) comparativamente con otros países europeos. Fuentes: España: RETI-SEHOP (área de base poblacional). Alemania: Kaatsch P, Spix C. Annual Report 2006-07 (1988-2006). German Childhood Cancer Registry.

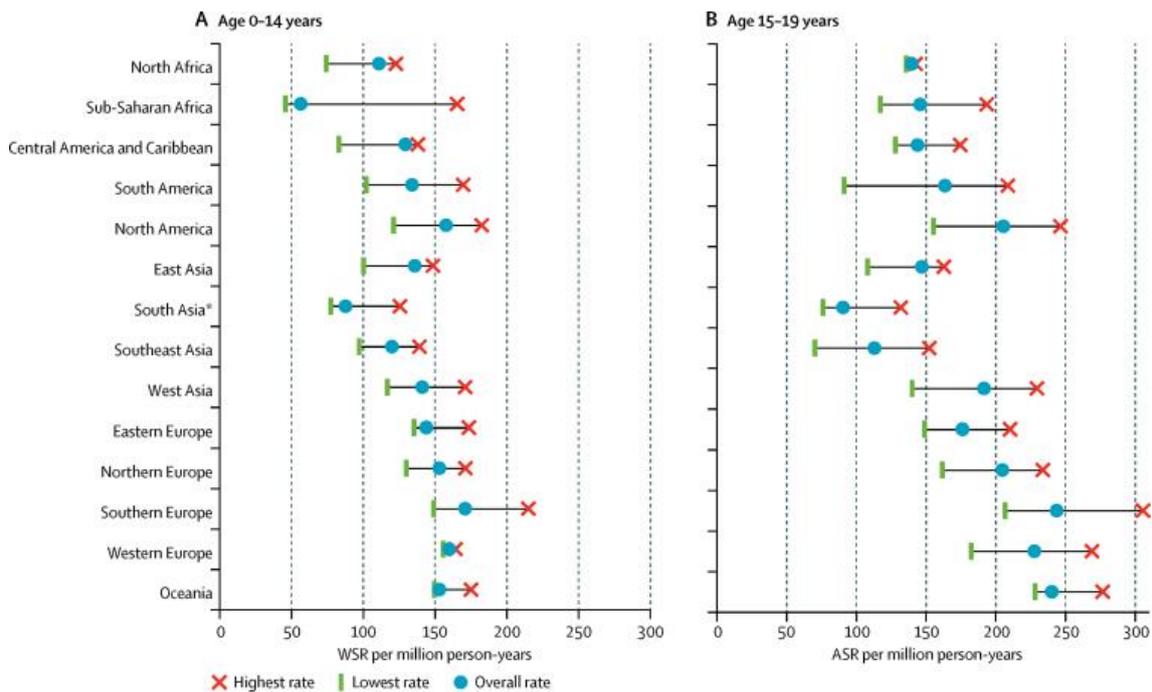


Figura 6B: Diferencias mundiales y entre regiones europeas de incidencia del cáncer infantil global [97]

La distribución tumoral porcentual se asemeja a la objetivada en la población europea de otros países vecinos, así como de la que reside en otros continentes como América y Oceanía [98-100], aunque también son llamativas algunas diferencias entre regiones por grupos tumorales como las mayores de tasas de linfomas infantiles en regiones del sur de Europa, o la alta incidencia de leucemias infantiles en el sudeste asiático [97].

El cáncer infantil presenta características muy diferentes a las neoplasias del adulto. En menores de 15 años predominan los cánceres no epiteliales [leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas] y tumores embrionarios (neuroblastomas, retinoblastomas, nefroblastomas, meduloblastomas, rhabdomyosarcomas embrionarios, tumores de células germinales), mientras que los carcinomas se diagnostican raramente (constituyen cerca del 1.5% de tumores malignos a esta edad) [90].

El patrón diagnóstico tumoral varía mucho con la edad del niño; así, en menores de un año de edad los neuroblastomas constituyen cerca de un tercio de todos los tumores y el conjunto de neuroblastomas, retinoblastomas y nefroblastomas suman el 50% de tumores malignos diagnosticados a esta edad. Las leucemias predominan en el grupo etario de 1-4 años (44.9%) mientras que en los grupos de 5-9 años y 10-14 años los tipos de cáncer más frecuentes engloban a la asociación de leucemias, tumores del SNC y linfomas, suponiendo las tres cuartas partes de los tumores diagnosticados en esos periodos de edad. Entre los adolescentes (15-19 años) leucemias y tumores del SNC son mucho menos frecuentes, siendo considerablemente mayor el número de carcinomas y tumores de células germinales (32.4%) en comparación con los niños de 10-14 años de edad (8.1%) [90]; produciéndose una transición al patrón de cáncer del adulto y a partir de los 40 años se establece definitivamente este patrón, con predominio de neoplasias epiteliales localizadas en pulmón, mama, intestino o piel.

La presencia de neoplasias malignas en los primeros 5 años de vida es al menos 2 veces más frecuente que de 5-14 años; además, los niños de cualquier edad presentan mayor riesgo de padecer cáncer, con una ratio varón/mujer de 1.2 - 1.3 según el estudio de Kaatsch publicado en 2010 [90] y datos publicados por el RETI-SEHOP en 2014 [95].

Aunque solo el 1% del cáncer se diagnostica en la infancia, éstos tienen una serie de características que incrementan su impacto en la sociedad:

1. La prevalencia de adultos diagnosticados de cáncer antes de los 25 años se está incrementando debido a la mejora de la supervivencia y, en menor medida, a un incremento de la incidencia de cáncer.
2. El riesgo de segundos tumores es mayor en adultos supervivientes a un cáncer antes de los 25 años de edad.
3. Muchos supervivientes de cáncer diagnosticados antes de los 25 años presentan secuelas a largo plazo que requieren tratamiento.
4. La supervivencia en adolescentes y adultos jóvenes es peor que en niños con cánceres biológicamente similares, probablemente porque los protocolos de tratamiento intensivo han sido principalmente desarrollados para niños [101].

1.2.2. CARACTERÍSTICAS POR GRUPOS Y SUBGRUPOS TUMORALES DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA

1.2.2.1. DATOS DE INCIDENCIA POR GRUPOS Y SUBGRUPOS TUMORALES GLOBAL (0-14 AÑOS, AMBOS SEXOS)

Los grupos diagnósticos más frecuentes son, por este orden, leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas. En las **Tablas 7-9** y en la **Figura 7** se presentan los datos estadísticos publicados por el RETI-SEHOP sobre las series de 1980-2014 en niños de 0-14 años y adolescentes de 15-19 años [95].

GRUPOS DIAGNÓSTICOS	COHORTE DE AÑOS DE INCIDENCIA								TOTAL	%VM
	80-84	85-89	90-94	95-99	00-04	05-09	10-13	2014		
I. Leucemias y enf. Mieloproliferativas y mielodisplásicas	507	714	805	767	889	1.235	1.143	273	6.333	99,4
II. Linfomas y neo reticuloendoteliales	340	396	435	390	473	545	476	110	3.165	99,3
III. SNC	421	527	574	660	686	1.007	923	216	5.014	77,7
IV. SNS	260	340	298	316	361	400	345	64	2.384	87,8
V. Retinoblastomas	67	92	66	101	104	144	124	29	727	45,0
VI. Renales	213	176	173	178	166	266	215	41	1.428	84,9
VII. Hepáticos	36	30	41	37	42	69	54	8	317	85,2
VIII. Óseos	122	193	264	251	234	291	235	55	1.645	95,9
IX. Sarcomas tejidos blandos (STB)	185	230	227	232	227	273	246	60	1.680	96,0
X. Cél. Germinales, trofo y gonadales	60	89	86	104	109	155	127	32	762	90,4
XI. Otros epiteliales y melanomas	38	46	58	79	59	88	73	16	457	95,0
XII. Otros y no especificados	9	18	8	8	8	5	8	1	65	93,8
Todos los tumores	2.258	2.851	3.035	3.123	3.358	4.478	3.969	905	23.977	90,1

Tabla 7: Casos registrados por grupo diagnóstico, cohortes de año de incidencia y verificación microscópica (VM). 0-14 años, 1980-2014. Excluidos no clasificables en la ICC-3. Estadísticas presentadas por RETI-SEHOP en Barcelona en el VIII Congreso Nacional de la SEHOP del 2015.

GRUPOS DIAGNÓSTICOS	COHORTE DE AÑOS DE INCIDENCIA								TOTAL	%VM
	80-84	85-89	90-94	95-99	00-04	05-09	10-13	2014		
I. Leucemias y enf. Mieloproliferativas y mielodisplásicas	0	8	12	15	18	49	37	8	147	100,0
II. Linfomas y neo reticuloendoteliales	1	8	21	28	40	77	49	18	242	99,6
III. SNC	4	5	17	34	37	39	39	7	182	82,4
IV. SNS	0	2	1	2	3	5	1	1	15	100,0
VI. Renales	0	3	2	3	2	5	4	0	19	100,0
VII. Hepáticos	0	0	0	1	2	1	0	0	4	100,0
VIII. Óseos	18	15	40	50	53	69	47	14	306	96,7
IX. Sarcomas tejidos blandos (STB)	5	7	17	16	16	42	20	6	129	96,9
X. Cél. Germinales, trofo y gonadales	1	2	2	8	11	19	14	5	62	93,5
XI. Otros epiteliales y melanomas	1	1	5	6	14	17	9	1	54	98,1
XII. Otros y no especificados	0	1	1	0	0	2	0	0	4	100,0
Todos los tumores	30	52	118	163	196	325	220	60	1.164	95,5

Tabla 8: Casos registrados por grupo diagnóstico, cohortes de año de incidencia y verificación microscópica (VM). 15-19 años, 1980-2014. Excluidos no clasificables en la ICC3. Estadísticas presentadas por RETI-SEHOP en Barcelona en el VIII Congreso Nacional de la SEHOP del 2015.

Al comparar los datos se objetiva la transición del patrón de cáncer infantil del niño al adulto al constatar un predominio de linfomas, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos en adolescentes frente a leucemias y tumores del SNC, más propios de la infancia.

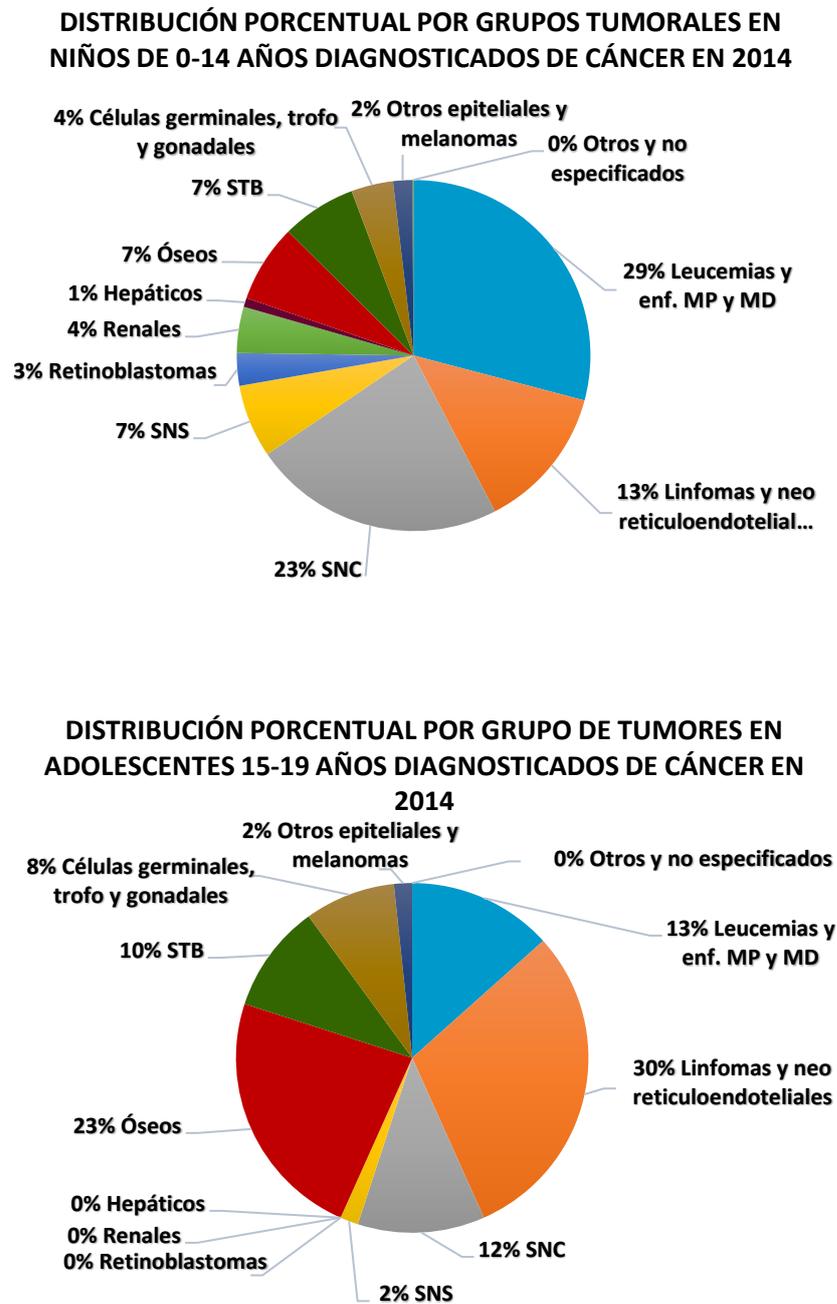


Figura 7: Imagen comparativa de la distribución porcentual por grupos tumorales del cáncer infantil entre niños de 0-14 años y adolescentes de 15-19 años.

TABLA 9: INCIDENCIA DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA, 2000-2013, 0-14 AÑOS.

ÁREA DE COBERTURA POBLACIONAL DEL RETI-SEHOP (ARAGÓN, CATALUÑA, MADRID, NAVARRA Y PAÍS VASCO)

Grupos Diagnósticos	N	%	Tasas específicas					ASRw (IC 95%)	M/F
			0	1-4	5-9	10-14	Bruta		
I. Leucemias, enfermedades mieloproliferativas (MP) y mielodisplásicas (MD)	1.593	29,9	35,4	71,8	40,7	30,7	46,1	47,0 (44,7-49,3)	1,4
la Leucemias linfoblásticas agudas									
Ib Leucemias mieloblásticas agudas	1.244	78,1	17,1	59,6	33,4	21,6	36,0	36,8 (34,8-38,9)	1,4
Ic Enf. crónicas mieloproliferativas	285	17,9	12,5	10,6	6,1	7,3	8,3	8,3 (7,4-9,3)	1,3
Id Síndrome MD y otras MP	24	1,5	1,2	0,4	0,7	0,8	0,7	0,7 (0,4-1,0)	0,8
Ie Leucemias no específicas y otras	20	1,3	3,1	0,7	0,3	0,2	0,6	0,6 (0,3-0,9)	1,0
	20	1,3	1,6	0,5	0,3	0,7	0,6	0,6 (0,3-0,8)	1,0
II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	678	12,7	2,7	11,3	22,8	28,0	19,6	19,2 (17,7-20,6)	2,3
Ila Linfoma Hodgkin (LH)	250	36,9	0,4	1,3	6,2	15,4	7,2	6,9 (6,1-7,8)	2,2
Ilb Linfoma no Hodgkin (LNH)	238	35,1	1,2	4,5	8,5	8,7	6,9	6,8 (5,9-7,6)	1,7
Ilc Linfoma de Burkitt (LB)	185	27,3	0,4	5,1	8,1	3,8	5,4	5,4 (4,6-6,1)	3,7
III. SNC e intracraneal /intraespinal	1.182	22,2	33,1	41,2	34,3	28,0	34,2	34,5 (32,5-36,5)	1,2
IIIa Ependimomas y tumores del plexo coroideo	143	12,1	7,4	6,8	2,3	2,9	4,1	4,2 (3,5-4,9)	1,3
IIIb Astrocitomas	436	36,9	8,6	15,1	12,9	11,0	12,6	12,7 (11,5-13,9)	1,0
IIIc Tumores embrionarios intracraneales/intraespinales	264	22,3	8,6	10,9	8,1	3,9	7,6	7,8 (6,9-8,7)	1,6
IIId Otros gliomas									
IIIe Otras neoplasias intracraneales/intraespinales específicas	150	12,7	1,9	4,6	5,7	3,3	4,3	4,4 (3,7-5,1)	0,8
	144	12,2	5,1	2,9	3,9	5,4	4,2	4,1 (3,4-4,8)	1,4
III f Intracraneales/intraespinales no específicos (NE)	45	3,8	1,6	0,8	1,4	1,6	1,3	1,3 (0,9-1,7)	0,9
IV. Neuroblastomas/cél. NP (SNS)	454	8,5	81,0	19,4	3,9	0,9	13,1	13,8 (12,5-15,1)	1,1
IVa Neuroblastomas	449	98,9	80,6	19,2	3,8	0,8	13,0	13,6 (12,4-14,9)	1,1
V. Retinoblastomas	162	3,0	26,1	8,9	0,5	0,1	4,7	5,0 (4,2-5,7)	1,2
VI. Renales	264	5,0	17,9	17,1	3,5	0,9	7,6	8,1 (7,1-9,0)	1,0
VIa Nefroblastomas	261	98,9	17,9	17,1	3,4	0,7	7,6	8,0 (7,0-8,9)	1,0
VIb Carcinomas renales	3	1,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1	0,1 (0,0-0,2)	0,5
VII. Hepáticos	69	1,3	6,2	3,8	0,9	0,5	2,0	2,1 (1,6-2,6)	2,1
VIIa Hepatoblastomas	60	87,0	5,8	3,7	0,5	0,2	1,7	1,8 (1,4-2,3)	1,9
VIIb Carcinomas hepáticos	9	13,0	0,4	0,1	0,4	0,3	0,3	0,3 (0,1-0,4)	8,0
VIII. Óseos	302	5,7	0,8	2,7	7,9	17,1	8,7	8,4 (7,5-9,4)	1,5

VIIIa Osteosarcomas	118	39,1	0,0	0,6	2,8	7,4	3,4	3,3 (2,7-3,8)	1,1
VIIIb Condrosarcomas	4	1,3	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,1 (0,0-0,2)	3,0
VIIIc Ewing óseos	177	58,6	0,8	2,0	5,0	9,1	5,1	5,0 (4,2-5,7)	1,7
IX. Sarcomas de tejidos blandos	325	6,1	15,2	9,3	7,8	9,8	9,4	9,4 (8,4-10,4)	1,4
IXa Rabdomiosarcomas	151	46,5	5,8	6,2	4,2	2,6	4,4	4,5 (3,7-5,2)	1,4
IXb Fibrosarcomas	34	10,5	3,5	0,5	0,7	1,2	1,0	1,0 (0,6-1,3)	1,6
IXc Sarcoma de Kaposi	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
IXd Otros STB especificados	115	35,4	5,1	2,3	2,4	4,8	3,3	3,3 (2,7-3,9)	1,2
X. Cél. germinal/ trofo /gonadales	179	3,4	15,6	3,9	3,2	5,9	5,2	5,2 (4,4-5,9)	1,1
Xa Intracraneales/intraespinales	57	31,8	2,3	0,1	2,0	2,5	1,7	1,6 (1,2-2,0)	2,4
Xb Extracraneal/extragonadales	51	28,5	9,0	2,2	0,2	0,4	1,5	1,5 (1,1-2,0)	0,6
Xc Gonadales	71	39,7	4,3	1,6	1,0	3,1	2,1	2,0 (1,6-2,5)	0,9
XI. Melanomas y otras neoplasias epiteliales	104	2,0	1,2	1,3	2,6	5,5	3,0	2,9 (2,4-3,5)	0,6
XIa Carcinomas adrenocorticales	6	5,8	0,4	0,3	0,2	0,0	0,2	0,2 (0,0-0,3)	0,2
XIb Carcinomas tiroideos	38	36,5	0,0	0,4	0,9	2,2	1,1	1,1 (0,7-1,4)	0,4
XIc Carcinomas nasofaríngeos	3	2,9	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,1 (0,0-0,2)	2,0
XId Melanomas	26	25,0	0,4	0,5	0,8	1,0	0,8	0,7 (0,5-1,0)	0,7
XII. Otras neoplasias y NE	7	0,1	0,8	0,3	0,2	0,0	0,2	0,2 (0,1-0,4)	1,3
TOTAL	5.319	100	235,92	191,01	128,19	127,44	153,98	155,8 (151,6-160)	1,3

Tasas por millón de niños/as. ASRw: tasa estandarizada por edad por la población mundial.

FUENTE: RETI-SEHOP en el VIII Congreso Nacional de la SEHOP celebrado en Barcelona en mayo del 2015

La **Tabla 9** es una ampliación de la **Tabla 6**, en la que se muestra la incidencia del cáncer infantil en España en niños de ambos sexos (0-14 años de edad) entre los años 2000-2013, según grupos y subgrupos tumorales siguiendo la 3ª edición de la clasificación internacional del cáncer infantil (ICCC-3)[96] grupo de edad, tasa bruta y tasa estandarizada por edad por la población mundial (ASRw), con la razón de sexos y la distribución porcentual. Los datos están basados en el área de base poblacional del RETI-SEHOP que comprende las comunidades autónomas de Aragón, Cataluña, Madrid, Navarra y País Vasco [95].

En ella se objetiva que en niños los grupos diagnósticos más frecuentes son, por este orden, leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas.

- Las leucemias constituyen el grupo tumoral más frecuente, suponiendo casi un tercio de todos los tumores infantiles, alcanzando tasas de 46,1 (bruta) y 47,0 (ASRw) casos por millón de niños. De ellas, el 78,1% son leucemias linfoblásticas agudas (LLA), con tasas de 36,0 (bruta) y 36,8 (ASRw) y un 17,8% son leucemias mieloides agudas (LMA).
- El siguiente grupo en frecuencia lo conforman los tumores del SNC, con un 22,2% del total de casos, presentando tasas de 34,2 (bruta) y 34,5 (ASRw) casos por millón de niños. De ellos un 36,9% son astrocitomas y un 22,3% tumores embrionarios, computando un 3,8% de tumores intracraneales/intraespinales no especificados.

- Los linfomas son el tercer grupo en frecuencia, con un 12,7% del total de tumores a esta edad; con tasas de 19,6 (bruta) y 19,2 (ASRw) casos por millón de niños. Más del 50% de los niños diagnosticados de linfoma presentan un linfoma no Hodgkin (LNH) (incluyendo los linfomas de Burkitt) con tasas de 12,3 casos; mientras que los linfomas de Hodgkin (LH) presentan menores tasas, en torno a 7,2 (bruta) y 6,9 (ASRw) casos por 10⁶. Los linfomas de Burkitt suponen el tipo más frecuente dentro de los LNH, con tasas de 5,4 casos por 10⁶ (bruta y ASRw).

Aproximadamente un 18% del total de cánceres son tumores embrionarios, incluyendo neuroblastomas [8,5%, tasas: 13,1 (bruta) y 13,8 (ASRw) casos por 10⁶], retinoblastomas [3%, tasas: 4,7 (bruta) y 5,0 (ASRw) casos por 10⁶], hepatoblastomas [1,3%, tasas: 2,0 (bruta) y 2,1 (ASRw) casos por 10⁶] y tumores de Wilms [5%, tasas: 7,6 (bruta) y 8,1 (ASRw) casos por 10⁶]. Los carcinomas hepáticos y renales son muy infrecuentes [hepáticos (0.2%) y renales (0.04%)].

Tanto los tumores óseos malignos como los sarcomas de tejidos blandos aparecen con una frecuencia en torno al 6% del total.

- Los tumores óseos malignos presentan unas tasas de 8,7 (bruta) y 8,4 (ASRw) casos por 10⁶. Los tumores de Ewing constituyen el grupo más frecuente con un 58,6% de los casos, seguidos por los osteosarcomas (39,1%) y los condrosarcomas (1,3%).
- Los sarcomas de tejidos blandos (STB) aparecen con tasas de 9,4 (bruta y ASRw) casos por 10⁶. El primer grupo en frecuencia son los rhabdomiomas (46,5%), seguido de otros STB específicos (35,4%) y de los fibrosarcomas (10,5%). Al igual que en series publicadas a nivel europeo, no se ha diagnosticado ningún caso de sarcoma de Kaposi [102].

Los tumores de células germinales, trofoblásticas y gonadales representan el 3,4% de los tumores infantiles. Se distribuyen porcentualmente de la siguiente manera: 39,7% gonadales, 31,8% intracraneales o intraespinales y un 28,5% extracraneales y extragonadales. En esta casuística no se registraron casos de carcinomas gonadales.

Los melanomas y otras neoplasias epiteliales aparecen con una frecuencia del 2%, siendo los tumores más frecuentes los carcinomas tiroideos (36,5%) y los melanomas (26%).

1.2.2.2. DATOS DE INCIDENCIA POR EDAD

La distribución relativa de los distintos tipos de tumores cambia en función del grupo de edad. El mayor porcentaje de tumores infantiles se encuentra en el grupo de niños de 1-4 años (36%), seguido por los niños de 5-9 años (28%), los de 10-14 años (25%) y por último, los menores de 1 año (11%) (**Figura 8**) [95].

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE TUMORES INFANTILES POR GRUPOS DE EDAD

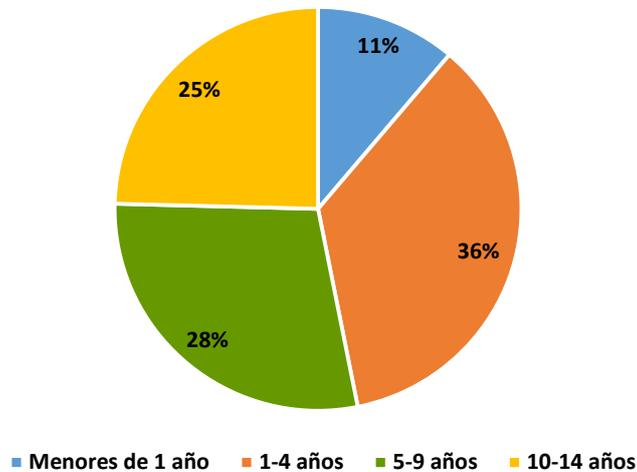


Figura 1: Distribución porcentual de tumores infantiles por grupos de edad

Los tumores predominantes en el primer año de vida son los neuroblastomas (34%) seguidos de leucemias (16%), tumores del SNC (14%), retinoblastomas (11%), renales de tipo Wilms (8%) y de células germinales (7%) (Figura 9).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN MENORES DE 1 AÑO

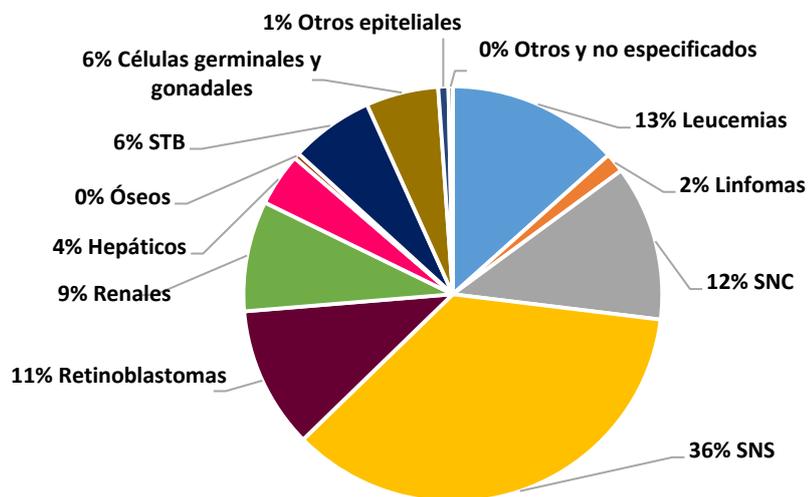


Figura 9: Distribución porcentual de tumores infantiles en niños menores de 1 año

Los niños de 1-4 años de edad presentan como grupo tumoral más frecuente leucemias (38%), seguidas de tumores del SNC (21%) (Figura 10).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS

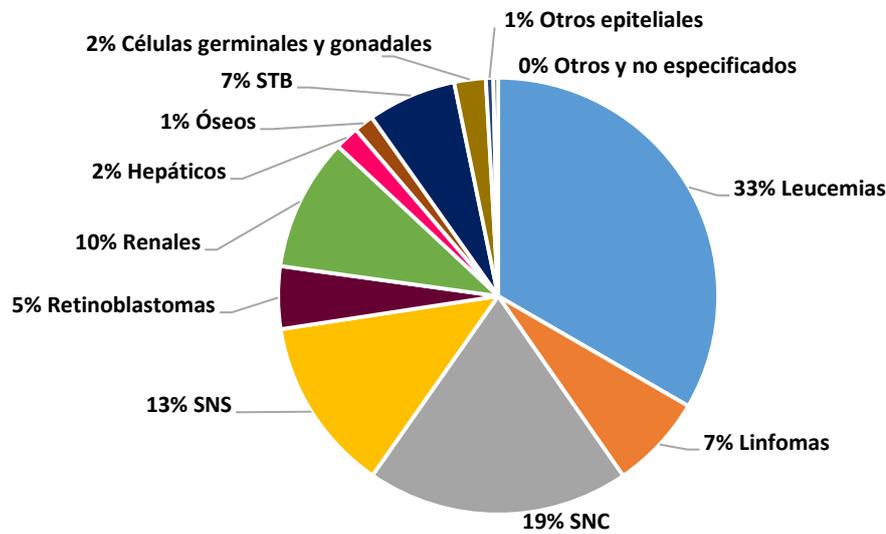


Figura 10: Distribución porcentual de tumores infantiles en niños de 1-4 años

En el grupo de niños de 5-9 años los tumores hematológicos constituyen casi el 50% de todos los cánceres diagnosticados a esta edad y la suma de éstos con los tumores del SNC representa más del 75% de todos los tumores. Por orden de frecuencia en este grupo de edad se diagnostican leucemias en un 31,4%, tumores del SNC con un 26,7% y linfomas en un 18% de los casos. También se observa un aumento de los tumores óseos (5,9%) y sarcomas de tejidos blandos (6,3%) con descenso significativo de los tumores de origen embrionario (neuroblastomas, retinoblastomas, nefroblastomas y hepatoblastomas), cuya suma de frecuencias constituye el 7% de los tumores a esta edad (Figura 11).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN NIÑOS DE 5-9 AÑOS

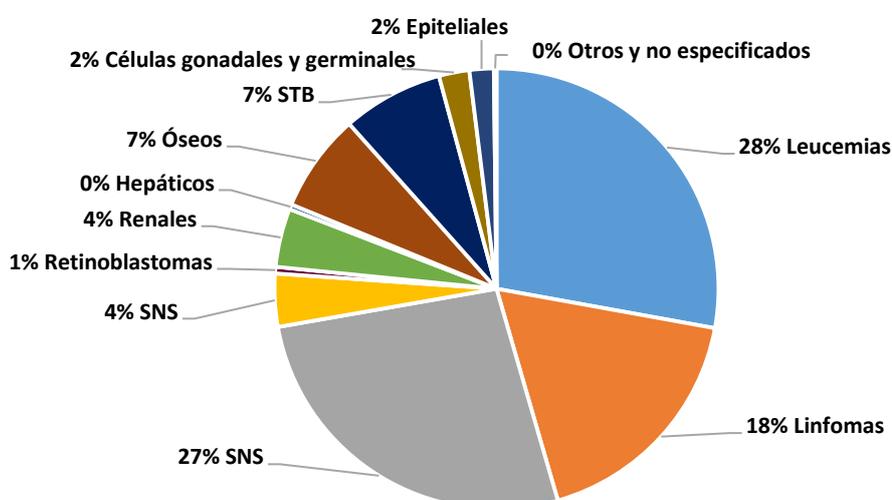


Figura 11: Distribución porcentual de tumores infantiles en niños de 5-9 años.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN NIÑOS DE 10-14 AÑOS

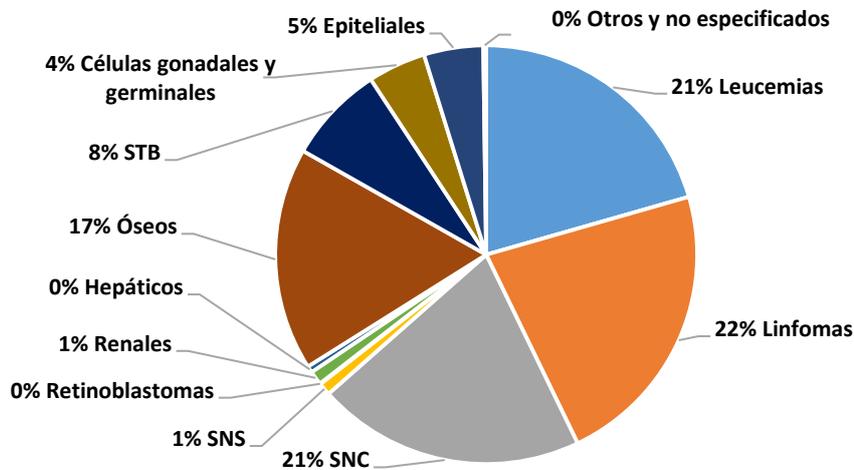


Figura 12: Distribución porcentual de tumores infantiles en niños de 10-14 años

El patrón tumoral descrito en niños de 10-14 años se modifica progresivamente hasta adquirir las características tumorales propias de la edad adulta, con predominio de los carcinomas. Estas diferencias se empiezan a objetivar en la transición de los 10-14 años a los 15-19 años, donde predominan por orden de frecuencia los tumores óseos (26,3%), linfomas (20,8%), SNC (15,6%), leucemias (12,6%) y sarcomas de tejidos blandos (11,1%), aumentando la incidencia de tumores de células germinales (5,3%) y melanomas y otros epiteliales (4,6%) (Figuras 12 y 13).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL GRUPO TUMORAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES AÑO 2014

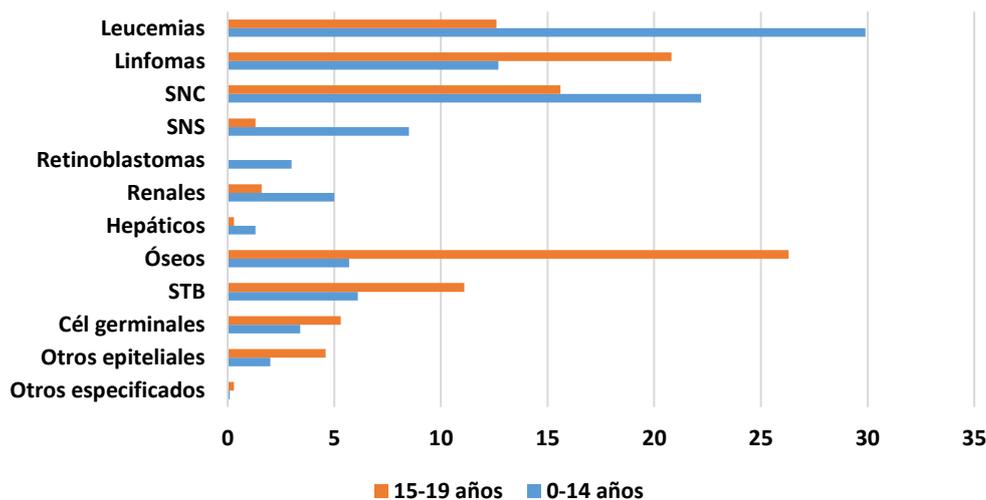


Figura 13: Distribución porcentual del grupo tumoral en niños y adolescentes. Fuente: datos publicados por el RETI-SEHOP casuística del 1980-2014 [95].

1.2.2.3. DATOS DE INCIDENCIA POR SEXO

Al igual que se describe en series tumorales infantiles internacionales europeas [89, 90], en España, en general, para la mayoría de tumores la incidencia es mayor en niños que en niñas.

Según los datos presentados por el RETI-SEHOP en 2014 [95], encontramos una razón M/F ≥ 1.2 en todos los grupos tumorales salvo en neuroblastomas, tumores renales, tumores de células germinales y en melanomas y otras neoplasias epiteliales.

Los tumores de células germinales del SNC son más frecuentes en niños, mientras que los extragonadales fuera del SNC son más frecuentes en niñas. Los germinales gonadales son más frecuentes en niños en los primeros años de vida.

Los carcinomas renales y tiroideos son más frecuentes en niñas, mientras que los carcinomas nasofaríngeos lo son en niños.

1.2.2.4. CASOS ESPERADOS POR COMUNIDAD AUTÓNOMA (CCAA)

El número de casos nuevos esperados por CCAA depende fundamentalmente del tamaño de su población infantil. En la **Tabla 10** se muestra el número de casos esperados en cada CCAA en el periodo de 2010-2014 [95].

Estas cifras se han mantenido estables en los últimos años, según los datos presentados anualmente por el RETI-SEHOP en el Congreso Nacional de la SEHOP.

CASOS DE TUMORES ESPERADOS POR CCAA EN ESPAÑA ENTRE 2010-2014		
CCAA	Nº DE CASOS TOTAL	MEDIA DE CASOS POR AÑO
Andalucía	1013,4	202,7
Aragón	137,8	27,6
Asturias	84,9	17,0
Baleares	125,0	25,0
Canarias	226,3	45,3
Cantabria	58,1	11,6
Castilla-La Mancha	238,8	47,7
Castilla y León	224,1	44,8
Cataluña	862,0	172,4
Ceuta y Melilla	26,5	5,3
Comunidad Valenciana	556,0	111,2
Extremadura	116,2	23,2
Galicia	239,5	47,9
Madrid	733,7	146,7
Murcia	188,8	37,8
Navarra	72,7	14,5
La Rioja	34,5	6,9
País Vasco	220,3	44,1
TOTAL ESPAÑA	5.058,6	1.031,7

Tabla 10: Número de casos nuevos de cáncer infantil esperados en cada CCAA española en el año 2011.

Fuente: RETI-SEHOP [95]

1.2.3. TENDENCIA TEMPORAL DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA

A pesar de observar un incremento de la tasa anual global de tumores del 1.1% desde los años 70 del siglo pasado, este incremento se ha reducido significativamente en la población pediátrica española desde los años 90 (**Figura 14**), situándose en torno a 150-175 nuevos casos por año.

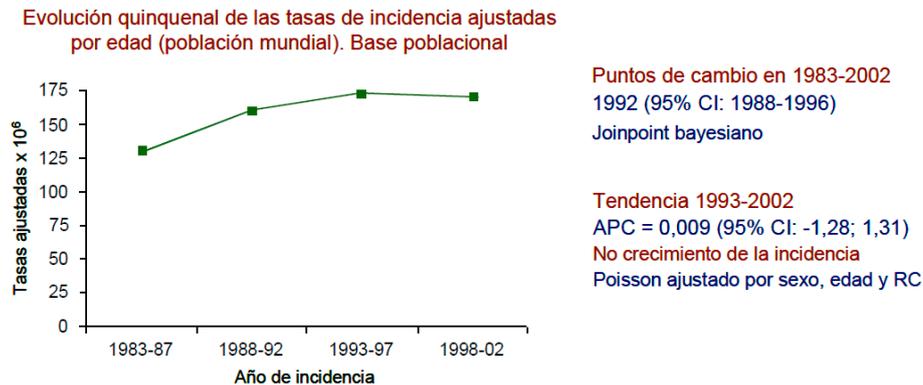


Figura 14: Tendencia temporal del cáncer infantil en España entre los años 1983-2002, computando todos los tumores. APC: Porcentaje Anual de Cambio [95]

1.2.4. IMPORTANCIA DEL CÁNCER INFANTIL

A pesar de que el cáncer infantil tiene escasa incidencia, representando el 1-2% del total del cáncer a todas las edades, es un importante problema socio-sanitario al constituir la primera causa de mortalidad infantil en muchos países y en todos los países desarrollados.

Su importancia radica no solo en las tasas de mortalidad registradas, sino en las tasas de supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, con alto riesgo de desarrollar segundos y terceros tumores, así como la aparición de secuelas y efectos secundarios a cualquier nivel que dependen del tipo de tumor padecido y del protocolo terapéutico instaurado.

Pasados los primeros 5 años de supervivencia al cáncer mantienen un riesgo de mortalidad atribuible al tumor inicial, a un nuevo tumor o al propio tratamiento que hace que la supervivencia en años posteriores se reduzca significativamente respecto a la supervivencia a los 5 años del diagnóstico. Casi el 75% de los supervivientes de cáncer infantil desarrollan al menos una patología crónica en los 30 años siguientes al diagnóstico, destacando entre ellas las toxicidades renal y cardíaca derivadas de los tratamientos quimioterápicos recibidos [103-107]. Estos niños se estima que tienen un riesgo de problemas de riesgo vital 8 veces superior al de sus hermanos [108].

En nuestro país RETI-SEHOP estima que uno de cada 686 adolescentes y adultos jóvenes (15-29 años) es un superviviente al cáncer infantil. Cifran un total de 10.939 en 2013, que gracias

al aumento de la supervivencia experimentada en los últimos años, se espera que aumente a 11.223 para el año 2.020 (**Figura 15**).

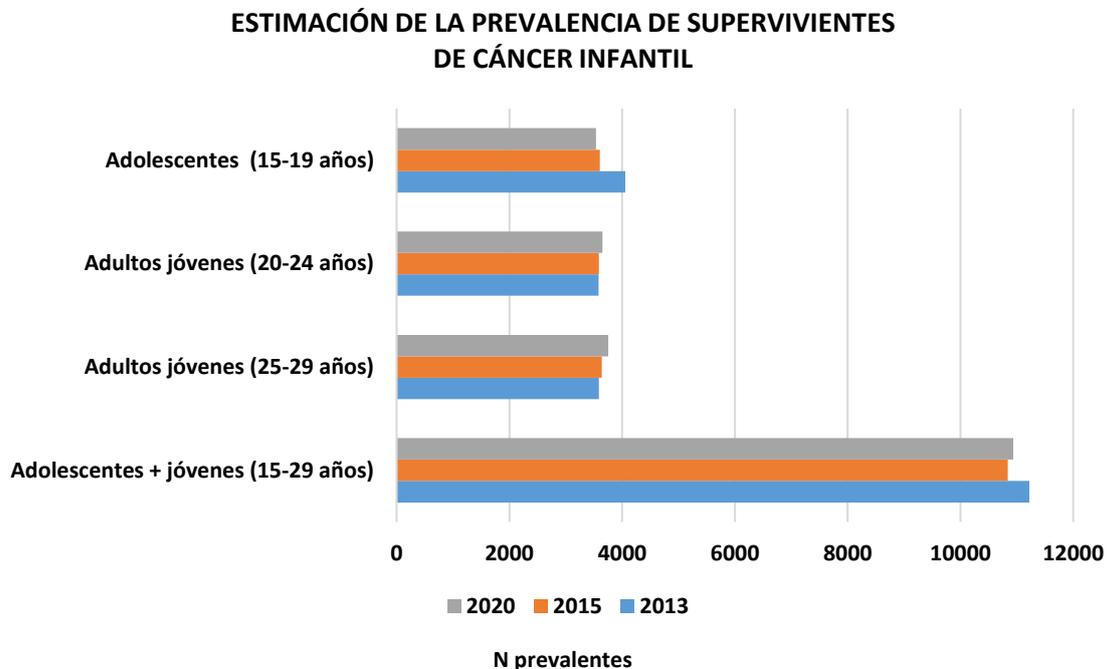


Figura 15: Estimación de la prevalencia de supervivientes de cáncer infantil en los años 2013, 2015 y 2020

1.2.5. SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL

La tasa de mortalidad infantil española registrada en los últimos 10 años ha ido reduciéndose, situándose en 2,7 y 2,9 defunciones por 100.000 recién nacidos vivos en los años 2013 y 2014, respectivamente. Sin embargo, los tumores infantiles siguen siendo la principal causa de mortalidad por enfermedad a partir del año de edad en la infancia y en la adolescencia. Según datos publicados por el INE en 2013, éste fue el responsable del 29% de fallecimientos entre 1-14 años de edad y del 18% entre los 15 y 19 años [91].

Dentro de los grupos tumorales las leucemias y los tumores del SNC son los responsables de la mayoría de muertes por cáncer infantil en España[91]. El descenso en las cifras de mortalidad por cáncer infantil en España es similar en ambos sexos y afecta a todos los grupos de edad, aunque menor en niños por debajo del año de vida [91].

La **Figura 16** muestra la evolución temporal de la supervivencia a los 5 años del diagnóstico de los niños españoles afectados de cáncer infantil para todos los tumores. El periodo mostrado incluye datos de 1980 al 2007 [95]. En ella podemos observar un aumento significativo de la supervivencia a un 77% en las últimas 3 décadas, con la consecuente reducción del riesgo de muerte a un 23%.

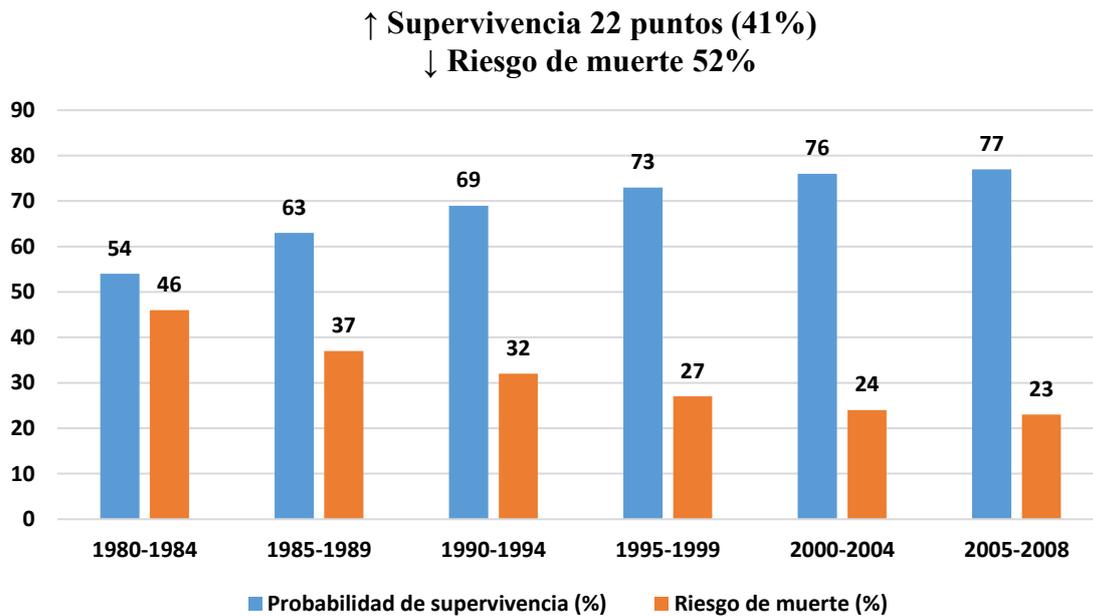


Figura 16: Evolución temporal de la supervivencia a 5 años del diagnóstico de los niños afectos de cáncer infantil en España entre los años 1980-2007[95].

Fuente: RETI-SEHOP, Congreso Nacional de la SEHOP 2015

Como se indicó anteriormente, Europa ha experimentado un aumento de la incidencia anual de cáncer infantil desde la década de los años 70 del siglo anterior, con un incremento anual medio del 1,1% [109]. Simultáneamente también se ha visto incrementada la probabilidad de supervivencia, con una reducción del riesgo relativo de muerte global por cáncer infantil del 8% cuando se comparan datos del registro EURO CARE referentes a los períodos del 2000-2002 con los años 1995-1999 [92]; gracias sobre todo a los avances diagnóstico-terapéuticos. Esta probabilidad de supervivencia al cáncer infantil en países desarrollados es del 78-83% en los cinco años siguientes al diagnóstico [92], ACCIS (1988-1997) publicó tasas que variaban entre el 62 y el 77% en cinco regiones europeas [93]. Estas cifras incluyen los datos del RETI-SEHOP y son similares a los porcentajes de supervivencia publicados para la serie pediátrica española afecta de cáncer.

En la **Tabla 11** [90] se puede observar cómo las tasas de supervivencia difieren con el diagnóstico para los distintos grupos tumorales. En ella se comparan las tasas publicadas por ACCIS [93] y SEER [110]. En general, todos los grupos tumorales han mejorado su supervivencia, pero las mejores tasas se registraron para retinoblastomas y linfomas de Hodgkin (cerca del 90% a los 5 años del diagnóstico) mientras que las peores se observaron en pacientes con leucemia mieloblástica aguda y cPNET (cerca del 60%). Similares variaciones y tasas de supervivencia se han registrado para la población pediátrica española afecta de cáncer infantil comparando datos de 1980-1984 vs. 2005-2008 [89] (**Figura 17**).

TABLA 11: TASAS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER INFANTIL POR GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE LA ICCC		
GRUPO DIAGNÓSTICO ICCC	ACCIS	SEER
<i>I. Leucemias</i>	73	74
<i>II. Linfomas</i>	84	83
<i>III. SNC</i>	64	66
<i>IV. SNS</i>	59	66
<i>V. Retinoblastomas</i>	93	95
<i>VI. Renales</i>	84	90
<i>VII. Hepáticos</i>	57	56
<i>VIII. Óseos</i>	61	68
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	65	73
<i>X. Cél. Germinales, trofo y gonadales</i>	84	87
<i>XI. Carcinomas y otras neoplasias malignas epiteliales</i>	89	89
<i>XII. Otras neoplasias malignas y no especificadas</i>	74	-
TOTAL	72	75

ICCC: *International Classification of Childhood Cancer*. ACCIS: *European Automated Childhood Cancer Information System*. SEER, *US- Surveillance, Epidemiology and End Results*

Tabla 11: Tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico de cáncer infantil por grupos diagnósticos de la ICCC.

Fuentes: ACCIS (1988-1997)[93] y SEER (1985-1999)[110].

VARIACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TUMOR

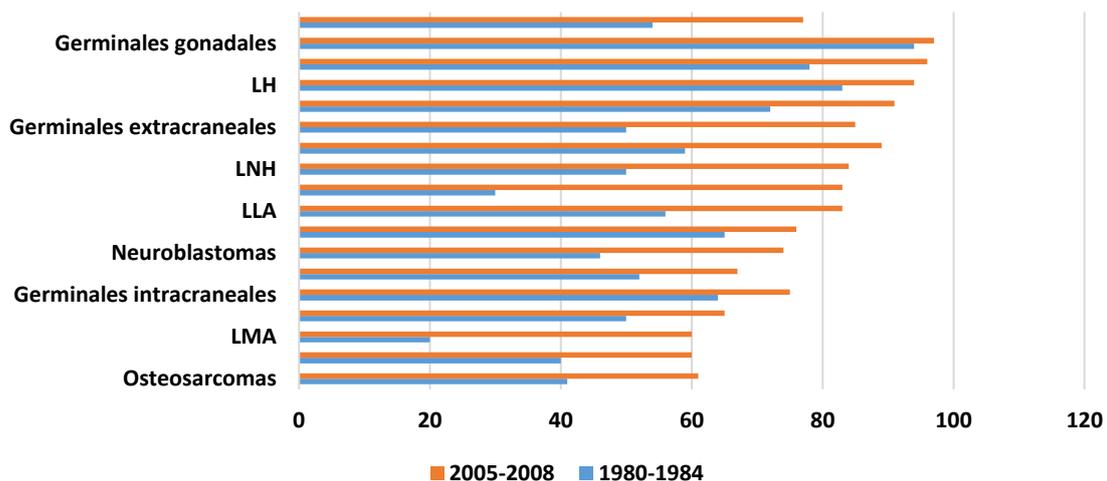


Figura 17: Variación de la supervivencia a los 5 años del diagnóstico de los niños españoles afectados de cáncer infantil por tipo diagnóstico, 1980-1984 vs. 2005-2008. Fuente: datos publicados por el RETI-SEHOP 1980-2014 [95]

La **Figura 18 [89, 92, 93, 110-112]**: Muestra las tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico de cáncer infantil (0-14 años) pertenecientes a distintas fuentes de datos en distintos periodos, mostrando con claridad la mejoría de la supervivencia a lo largo del tiempo.

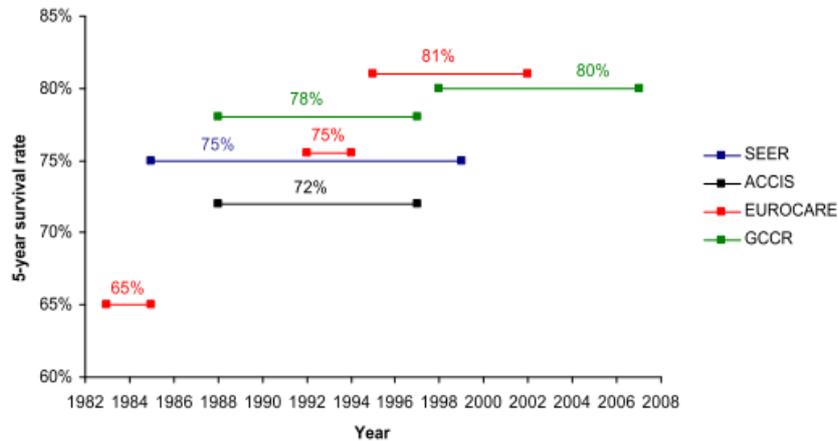


Figura 18: Tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico de cáncer infantil aportadas por diversas fuentes: ACCIS (1988-1997)[93], EUROCARE (1983-1985 [89, 92], 1992-1994[89, 92], 1995-2000 [89, 92]), GCCR (1988-1997 y 1998-2007)[111], SEER (1985-1999)[112]

Aunque esta mejora en la supervivencia se ha producido en toda Europa, y a pesar de que cada vez la diferencia es menor, aún se continúan registrando menores tasas de supervivencia en los países del este en comparación con el resto de naciones europeas, debidas principalmente a un mayor retraso en el diagnóstico, menor disponibilidad de medios diagnósticos y terapéuticos, la falta o la reciente incorporación en estudios multicéntricos internacionales con inclusión en protocolos terapéuticos estandarizados y programas de seguimiento de supervivientes. Estas diferencias se muestran en la **Figura 19 [113]**.

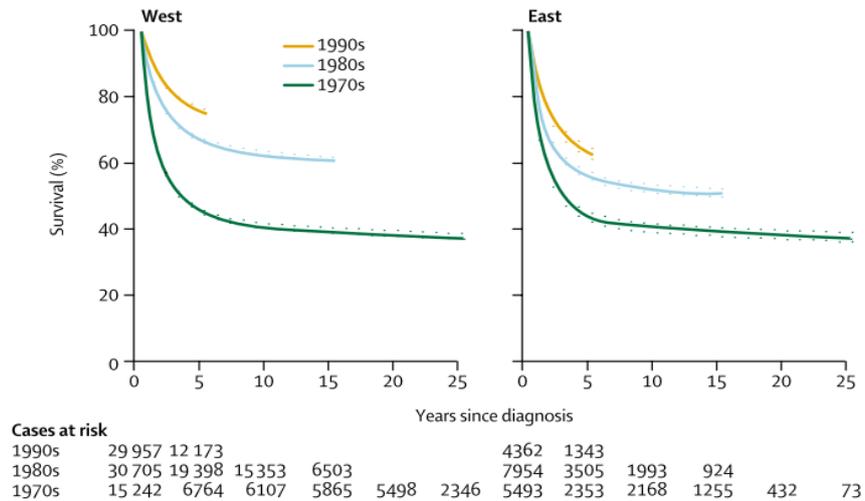


Figura 19: Tasas de supervivencia al cáncer infantil por década de diagnóstico comparando las tasas en Europa del Este y del Oeste. Fuentes: ACCIS (1970-1999) [113]

Por todo ello se han publicado diversas estrategias de actuación para afrontar estos problemas y reducir progresivamente las desigualdades sanitarias existentes.

1. Desarrollo y extensión de programas de confraternización, emparejamiento de instituciones médicas entre países con altos ingresos con aquéllos de ingresos medios o bajos, como han hecho algunos grupos pediátricos europeos con países de Centro y Sudamérica [114-117]. Estos programas pueden mejorar rápidamente la supervivencia cuando las instituciones colaboradoras tienen un compromiso a largo plazo y sus esfuerzos son apoyados localmente [118].
2. Implementación y ampliación de la directiva europea sobre el cuidado sanitario transfronterizo [119], particularmente en los pequeños países europeos que carecen de los recursos y la infraestructura para el tratamiento de estas enfermedades y no es probable el desarrollo de dicha infraestructura debido al pequeño número de niños con cáncer.
3. Sustentar la investigación en salud pública para desarrollar estrategias que garanticen el acceso a un tratamiento eficaz. Estudios de alta resolución [120] de cánceres en adultos han sugerido las razones detalladas de las desigualdades de supervivencia entre adultos europeos. Se deben realizar estudios similares para los cánceres infantiles, en particular los cánceres del SNC.
4. Mejorar y promover la creación de un registro nacional de cáncer infantil, sobre todo en los países del Este y el Sur de Europa. Han de superarse dificultades legislativas, organizativas y económicas para implementar nuevos, registros de cáncer de base poblacional y mantener los vigentes [121].

Estudios epidemiológicos y de supervivencia al cáncer infantil en EEUU [122] publican cifras de supervivencia del 83,5% a los cinco años del diagnóstico de cáncer y aproximadamente un 45% de supervivencia a los 20 años, estimándose que uno de cada 800 individuos menores

de 20 años ha sobrevivido a un cáncer, llegando a computar 420.000 niños supervivientes al cáncer infantil en EEUU a finales del año 2013 [123, 124]. Por otra parte, se estima que los años de vida libre de enfermedad ganados por la mejora del tratamiento del cáncer infantil supera al resto de tipos de cáncer en EEUU [125]. En comparación con los adultos, los niños tienen más años potenciales de vida, por lo que la calidad de la supervivencia se vuelve aún más importante. Supervivientes al cáncer infantil están en riesgo de sufrir efectos secundarios tardíos relacionados con el tratamiento que pueden ser graves y discapacitantes, o incluso causa de mortalidad a largo plazo; como segundos tumores malignos, anomalías cardíacas y vasculares y complicaciones pulmonares o renales, entre otros [103, 107, 124, 126-130]. Estudios previos de los supervivientes al cáncer infantil muestran excesos de mortalidad a largo plazo y han caracterizado grupos de alto riesgo definidos por características demográficas y terapéuticas [131-134].

La supervivencia condicional es la probabilidad de supervivencia continua durante un intervalo de tiempo específico tras sobrevivir durante un intervalo de tiempo después de haber sido diagnosticado de cáncer [135-139]. Esta medición de la supervivencia es clínicamente relevante porque la probabilidad de supervivencia cambia con el aumento de la duración del seguimiento desde el momento del diagnóstico inicial de cáncer. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la mortalidad relacionada con la enfermedad es mayor en el período inmediatamente después del diagnóstico; mientras que el riesgo de mortalidad no relacionada con el cáncer y la mortalidad relacionada con el tratamiento a menudo aumentan con el tiempo [136-138]. En este caso, la supervivencia condicional es particularmente útil para la evaluación de las neoplasias malignas infantiles, con una tasa inicial relativamente alta de mortalidad relacionada con el cáncer que disminuye con el tiempo [138].

Los tratamientos curativos del cáncer infantil (cirugía, quimioterapia y radioterapia) pueden ocasionar graves efectos adversos médicos y psicosociales que afectan al desarrollo de los niños que sobreviven y en algunos casos pueden ser causa de defunción en fases posteriores. Entre los denominados efectos tardíos se incluyen: neoplasias secundarias, esterilidad, talla baja, miocardiopatía, fibrosis pulmonar, osteoporosis, deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos y sociales [140-145]. Todo ello hace que se planteen nuevos retos en la asistencia de estos pacientes, siendo necesarias unidades hospitalarias interdisciplinarias coordinadas que incluyan a subespecialistas de las distintas áreas (oncohematología, nefrología, cardiología, infectología, endocrinología y psicología-paquiatria infantil) que participen en proyectos de investigación multicéntricos de donde surgen los protocolos de tratamiento clínico estandarizados y planes de seguimiento a largo plazo [146].

1.3. SISTEMAS DE CODIFICACIÓN DEL CÁNCER INFANTIL Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA HISTIOCIDIOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS

La 3ª Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC-3) [96], publicada en el 2005 y cuya primera edición fue elaborada en el año 1996, es la empleada a nivel regional, nacional e internacional para unificar diagnósticos oncológicos y poder establecer grupos diagnósticos comparativos [147]. Está basada en la 3ª edición de la Clasificación Internacional de

Enfermedades Oncológicas (CIE-O-3) del año 2000, que introdujo importantes cambios en la codificación y clasificación de los tumores, en particular para las leucemias y los linfomas, que son los grupos tumorales más frecuentes en la infancia [148, 149].

La ICC3 clasifica los tumores infantiles en 12 grupos, que a su vez se dividen en 47 subgrupos, existiendo un tercer nivel de clasificación conocido como “*clasificación extendida*” que incluye la subdivisión en desde 2 a 11 grupos de algunos subgrupos diagnósticos (**Anexo 1**). Esta división de algunos subgrupos diagnósticos refleja la disponibilidad de información detallada que permite distinguir grupos homogéneos de tumores dentro de ellos y, por lo tanto, permite su estudio por separado. Sin embargo, es preferible mantener estas divisiones de forma opcional, ya que su uso no siempre es posible (debido a los métodos de diagnóstico adecuados) o de interés (debido al pequeño número de casos).

En cuanto a los sistemas de clasificación de patologías en general, actualmente se emplean las Clasificaciones Internacionales de Enfermedades (CIE), versiones 9 y 10, publicadas por la OMS en los años 1979 y 1994, respectivamente, actualizadas [150]. La primera CIE fue elaborada por la OMS en el año 1948 con objeto de promover la comparación internacional en la recolección, procesamiento, clasificación y presentación de estadísticas de morbi-mortalidad. Se publican actualizaciones menores anuales y actualizaciones mayores cada tres años. Este sistema se utiliza en la confección del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD, base de datos clínicos y administrativos que proceden de la historia clínica y se obtienen al alta hospitalaria del paciente), y MedoraCyL® (sistema de gestión de la historia clínica electrónica de los pacientes en atención primaria), de este modo se colecta toda la información de forma uniforme.

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se define como una patología de comportamiento incierto en la CIE-O 3ª edición y, por tanto, en todos los estudios publicados hasta la fecha se excluía del cáncer infantil. Sin embargo, en la actualización del 1 de septiembre de 2011 la CIE-O-3 [151] define esta entidad como de comportamiento maligno, incluyéndose como un nuevo grupo dentro del cáncer infantil. Puesto que la ICC3 no contempla un grupo para esta entidad, en esta tesis se ha ampliado la clasificación creando un nuevo grupo (XIII) para ella.

Hasta el momento sólo existen a nivel europeo dos aportaciones de incidencia de la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL): En el Reino Unido la incidencia anual de la HCL se calculó en 2 a 10 casos por millón [152] y en Francia en un estudio de 4 años, se encontró una incidencia anual de 4,6 casos por millón de niños [153]. Sin embargo, en Estados Unidos la incidencia estandarizada por edad fue de 0,7 por millón de niños por año, con una incidencia más baja en pacientes de raza negra (0,41 por millón) y una incidencia más alta en pacientes hispanos (1,63 por millón). De nuevo nos encontramos con importantes diferencias de incidencia para este tipo de cáncer infantil, entre regiones geográficas y etnias, que pudieran ayudar a esclarecer algún factor etiológico para este grupo tumoral.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El más extenso estudio epidemiológico sobre cáncer infantil a nivel mundial publicado recientemente por Steliarova-Foucher y colaboradores [97], está basado en datos de registros de cáncer infantil de base poblacional de alta calidad. La principal conclusión del mismo consiste en constatar las **considerables variaciones en la incidencia de cáncer infantil global entre regiones mundiales y dentro de las mismas regiones, como también importantes variaciones de incidencia por grupos de tumores infantiles, grupos de edad, sexo, raciales y étnicas. Identificar por qué se producen** estas variaciones de incidencia se considera en el momento actual **la principal fuente de investigación a la hora de determinar la etiología específica del cáncer infantil global y por grupos tumorales.**

Así para el cáncer infantil en su conjunto la incidencia global se cifra en 140 casos por millón de niños, pero se describen diferencias muy importantes de incidencia en las diferentes regiones del mundo (tasas muy inferiores en África subsahariana y sur de Asia; y tasas muy superiores en el sur de Europa). En el mismo estudio [97] se enfatiza sobre las variaciones de incidencia también dentro de las mismas regiones consideradas. Así en el sur de Europa con una tasa global cercana a 160 casos por millón de niños, existen regiones con incidencia de 150 casos/millón y otras con más de 200 casos/millón. Establecer a qué nivel de incidencia (del cáncer infantil global y por grupos tumorales, sexo y edad), se encuentra la Comunidad de Castilla y León será uno de los principales objetivos del presente estudio. Hasta ahora el único estudio epidemiológico sobre cáncer infantil en Castilla y León fue publicado, por nuestro equipo de investigación, en el año 2010 [154] y recogía los datos de tumores infantiles de la región entre los años 2003-2007, obtenidos únicamente a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), con dificultades en la codificación que sólo permitían dar una estimación aproximada de las cifras de cáncer infantil, lo que estimuló la creación del actual registro poblacional de cáncer infantil.

Otra de las conclusiones del estudio anteriormente referido [97] es la **escasez de información local de alta calidad lo que debería estimular la formación de fuentes de datos nuevas y más precisas.** Así para el Sur de Europa el trabajo contó solamente con un 37,7% de cobertura, muy inferiores al Norte de Europa (86,8%) y Oeste de Europa (94%) y algo superiores a la Europa del Este (27,9%). En este sentido en España desde 1.990 se dispone de la información epidemiológica del cáncer infantil a través del Registro Nacional de Tumores Infantiles. Este registro es de **base hospitalaria** con una cobertura poblacional baja, de alrededor del 30%, por lo que no puede usarse como fuente de datos poblacional, al no conocer la población susceptible. Desde el año 2.000 las comunidades autónomas de **Aragón, Cataluña, País Vasco, Navarra, Madrid** crearon registros autonómicos de **base poblacional**, que son hasta el momento los utilizados como fuente de información poblacional en España y por tanto con coberturas parciales a nivel nacional. Puesto que se han descrito variaciones de incidencia dentro de las mismas regiones, la creación del Registro Autonómico de Tumores infantiles de **Castilla y León,**

que surge del actual proyecto de investigación, cumplirá con dos objetivos relevantes. En primer lugar, la Comunidad de Castilla y León es la sexta Comunidad Autónoma en España que cuenta con una fuente de datos poblacional para el estudio del cáncer en la infancia ampliando así la cobertura nacional y del sur de Europa en futuros estudios y, en segundo lugar, se podrá comparar las posibles variaciones interregionales, antes comentadas, dentro y fuera de España.

En base a estudios epidemiológicos se han llegado a constatar diferencias de incidencia étnicas muy relevantes dentro de las mismas poblaciones, como la alta incidencia de leucemia en Estados Unidos en población hispana. Esta es una prueba del determinante genético de este tipo de cáncer y así se han podido estudiar posibles alelos de riesgo de acuerdo a los ancestros de las diferentes etnias [155]. Por otra parte, para el mismo tipo de cáncer, en el sudeste asiático se ha podido demostrar una llamativa alta incidencia de leucemia en comparación con otros cánceres infantiles que se han ligado al uso extensivo de pesticidas en esas regiones [156-158]. Por tanto, además del componente genético, en la actualidad se considera la importancia de investigar factores ambientales y/o epigenéticos en la etiología del cáncer en la infancia, sugiriendo la necesidad de incorporar nuevas variables a los registros de cáncer como el domicilio durante la gestación y el trabajo de los padres durante la gestación [159]. En este sentido un objetivo del presente estudio pretende analizar las posibles diferencias entre el ámbito urbano y rural, variable que no ha sido recogida previamente en estudios poblacionales previos sobre cáncer infantil. A pesar de la dificultad de comparar los datos con otras poblaciones diferentes, puesto que los criterios para definir áreas rurales y urbanas es diferente de acuerdo a las diferentes estructuras demográficas de las regiones; en nuestra hipótesis, si existieran diferencias por medio poblacional dentro de la misma región a estudio, las diferencias encontradas podrían aproximar al conocimiento de los posibles determinantes etiológicos diferenciales entre medios.

Hasta la actualidad se desconoce la supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León con precisión. Los datos de supervivencia de la Comunidad pueden inferirse de la supervivencia estimada en el registro nacional. Pero puesto que la cobertura del registro nacional para nuestra comunidad no alcanza el 70%, estos datos pueden no ser concluyentes, más aún cuando los centros hospitalarios de nuestra comunidad que no son informantes del registro nacional, derivan los casos más complejos para tratamiento a centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid que sí los comunica al registro nacional, quedando sin registro, por tanto, los casos más leves y con menor mortalidad, lo que está acarreado que el registro nacional estime una baja supervivencia para el conjunto de nuestra comunidad autónoma, en relación a comunidades con coberturas elevadas.

Otra justificación del estudio es la **incorporación de la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) al registro de cáncer en la infancia en Castilla y León**. La Histiocitosis de células de Langerhans en la CIE-O 3ª edición de 2003 era clasificada como de comportamiento incierto [96] y por tanto era excluida del cáncer infantil, pero en la actualización del 1 de septiembre de 2011 [151] la CIE-O-3 incluye esta entidad como de comportamiento maligno y por tanto debe ser incluida dentro del cáncer infantil. Aunque para seguir realizando comparaciones con otros autores se excluirá, en este trabajo se exponen por primera vez en nuestro país datos de incidencia y supervivencia de esta enfermedad procedentes de un estudio poblacional de cáncer en la infancia.

El cáncer infantil constituye una patología de escasa incidencia, pero de gran relevancia socio-sanitaria debido al riesgo de mortalidad, aparición de segundos o incluso terceros tumores y la importancia y gravedad de las secuelas que asocia, tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos recibidos. El diagnóstico precoz del cáncer infantil y la optimización del tratamiento administrado a cada niño, ajustado a sus necesidades en función del tipo tumoral, suponen un reto diario para los pediatras y hemato-oncólogos infantiles. El conocimiento de la epidemiología del cáncer infantil en la comunidad autónoma ayudará a establecer los recursos necesarios para alcanzar el objetivo de que los niños con esta patología sean tratados de forma eficiente en su entorno, ayudando en definitiva a programar las necesidades asistenciales y la creación de Unidades de Referencia para cada uno de los tratamientos especializados que requieren (Cirugía Pediátrica, Oncológica, Radioterapia Pediátrica, Neurocirugía Pediátrica, Oncología Pediátrica, Trasplante de Médula Ósea, Neurorehabilitación, Unidades Especializadas en seguimiento de toxicidad cardiaca, renal, etc).

Por todo lo anteriormente expuesto, consideramos importante y necesario realizar un estudio del cáncer infantil con datos poblacionales de nuestra comunidad, analizando en profundidad los datos obtenidos de forma global y comparativa con otras regiones de España, e internacionales, incluyendo como factores novedosos con respecto a otras publicaciones el estudio en función del medio poblacional habitado al diagnóstico (áreas urbanas frente a las rurales) y la inclusión de las histiocitosis como un grupo tumoral.

2.2. HIPÓTESIS

El cáncer infantil es una patología de gran relevancia socio-sanitaria cuya incidencia ha aumentado en los últimos años, aunque presenta un incremento medio anual estable en las últimas décadas. Su supervivencia ha mejorado considerablemente gracias a los avances diagnóstico-terapéuticos. Conocer sus datos epidemiológicos a nivel regional es necesario para adecuar políticas sanitarias que mejoren la calidad de vida de los niños oncológicos.

La hipótesis conceptual del presente trabajo postula que la incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer infantil en la Comunidad Autónoma de Castilla y León se puede asemejar a lo conocido en algunos aspectos, pero existen algunas diferencias relevantes a las encontradas en series nacionales e internacionales pertenecientes a países desarrollados. El medio poblacional, rural o urbano, influye en la presentación de algún tipo de cáncer en la infancia.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Estudiar la incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer infantil en la Comunidad de Castilla y León en el periodo de estudio, especificando datos de forma global, por grupo y subgrupo tumoral, por edad y sexo y compararlos con las series nacionales e internacionales publicadas.
2. Analizar los datos obtenidos acerca de la incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer infantil en la Comunidad de Castilla y León en el periodo de estudio, en función del medio poblacional habitado al diagnóstico (urbano o rural) y compararlos con los datos globales de la comunidad, nacionales e internacionales.
3. Conocer las ventajas de la disponibilidad de la creación de un Registro Poblacional de Tumores Infantiles de Castilla y León (RETINCYL) en la obtención y recopilación de datos, así como las derivadas de la complementación de su información a partir de otras fuentes de datos no registrales disponibles en la comunidad como son CMBD, MedoraCyL® y SIFCO.
4. Dar a conocer los resultados obtenidos y crear una línea de investigación clínico-epidemiológica sobre patología oncológica pediátrica.

2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Aprender una metodología de trabajo, recogida, manejo y análisis de datos.
2. Incentivar la colaboración entre los hospitales de la región en la detección y seguimiento de nuevos pacientes oncológicos, así como entre los diferentes organismos e instituciones oficiales encargadas del estudio y tratamiento de estos niños, motivando el intercambio de información entre el Registro Poblacional de Tumores Infantiles de Castilla y León y RETI-SEHOP.
3. Aportar mejoras que complementen los datos recogidos en las bases de datos de ambos registros de cáncer infantil para disponer de información relevante en el estudio etiológico de esta patología de la que no se dispone en el momento actual.
4. Motivar la realización de estudios epidemiológicos y geoestadísticos sobre cáncer infantil y otras patologías pediátricas prevalentes en nuestra región, sentando las bases para implementar esta metodología de trabajo a través de la realización de mapas con indicadores sanitarios; lo cual permitirá profundizar en el estudio etiológico de ésta y otras enfermedades de relevancia pediátrica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPOS DE ESTUDIO, DISEÑO Y VARIABLES

3.1.1. TIPOS DE ESTUDIO

Para alcanzar los objetivos planteados y contrastar las hipótesis enunciadas se plantean los siguientes tipos de estudios:

- Estudio de incidencia, descriptivo, analítico y retrospectivo de las características epidemiológicas de la población pediátrica (niños de 0-15 años) afecta de cáncer en Castilla y León en el período 2003-2014, analizando diferencias por sexo, grupos de edad, tipos de tumores y medio urbano o rural.
- Estudio de la supervivencia de cáncer infantil, analizando diferencias por sexo, grupos de edad, tipos de tumores más frecuentes y medio urbano o rural.
- Estudio de tendencia temporal de incidencia y de supervivencia del cáncer infantil en nuestra región en dicho periodo, analizando diferencias por sexo, grupos de edad, tipos de tumores más frecuentes y medio urbano o rural.

3.1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los datos poblacionales para calcular la población a riesgo entre los años 2003-2014 se extrajeron del Sistema de Información Estadística (SIE), disponibles a través de la página web de la Junta de Castilla y León [160], que proporciona información estadística sobre demografía, turismo, información laboral y económica, entre otras, de nuestra Comunidad. De este organismo se han obtenido los datos de población infantil (menores de 15 años y por grupos de edad) (**Anexo 3**) del padrón municipal de las provincias de la Comunidad de Castilla y León.

Castilla y León es la región española más extensa, contando con una superficie de 94.227 km², con una población media de 2.528.618 habitantes en 2014, contando con una baja densidad poblacional, de 25.97 habitantes/km², 2.248 municipios y aproximadamente un 56% de población urbana. Solo hay un municipio que cuenta con 300.000 habitantes, 3 poblaciones con más de 100.000 habitantes y otros 11 municipios urbanos con más de 20.000 habitantes.

La población total menor de 15 años fue de 285.419 en 2003 a 301.768 en 2014, con una población media durante este periodo de 296.776 niños, 131.762 pertenecientes al área rural y 165.014 a la urbana (**Anexo 4**).

Se consideró población de estudio a todo paciente menor de 15 años residente en la comunidad de Castilla y León, con un primer diagnóstico de patología tumoral en el período de estudio referido previamente.

3.1.3. DEFINICIÓN DE “CASO” DE CÁNCER INFANTIL (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)

La información sobre el diagnóstico de cáncer de cada caso fue recodificada siguiendo las normas consensuadas internacionalmente (IARC —International Agency for Research on Cancer— junto con la ENCR —European Network of Cancer Registries—) [161]. Inicialmente se recodificó a la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 3ª edición (CIE-O-3)[148, 149] y posteriormente los diagnósticos fueron clasificados en 12 grandes grupos, siguiendo la Internacional Classification of Childhood Cancer, 2005 (ICCC-3)[96]. De esta forma se definió caso incidente de cáncer infantil a:

- Los tumores con comportamiento igual o mayor a 3 (comportamiento maligno, sitio primario) según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3)[148] o diagnóstico clínico equivalente.
- Los papilomas de vejiga (Grupo IX- Neoplasias Epiteliales – (f) Otros carcinomas y no especificados).
- Todos los tumores del sistema nervioso central (SNC), hipófisis y glándula pineal, cualquiera que sea su comportamiento.
- Todas las metástasis de localización primaria desconocida (Grupo XII Otros Tumores Malignos – (b) Tumores malignos no especificados – Morfología: Neoplasia, maligna. Localización: primaria desconocida).

La Histiocitosis de células de Langerhans en la CIE-O 3ª edición de 2003 era clasificada como de comportamiento incierto y por tanto era excluida del cáncer infantil, pero en la actualización del 1 de septiembre de 2011 [151] la CIE-O-3 incluye esta entidad como de comportamiento maligno y por tanto debe ser incluida dentro del cáncer infantil. Puesto que la ICC-3 no contempla un grupo para esta entidad, en nuestro trabajo se ha ampliado la clasificación creando un nuevo grupo (XIII) que incluye esta enfermedad.

3.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Excepto para los papilomas de vejiga (comportamiento incierto, código 1) y los tumores del SNC, hipófisis y glándula pineal, no se registran los tumores de comportamiento benigno (código 0), incierto si es benigno o maligno (código 1), ni carcinoma in situ (código 2).
- También se excluyen como casos incidentes las recidivas de los tumores malignos y las metástasis de un cáncer primario conocido.

3.1.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES

a) Variables de identificación.

- Identificación del paciente.
 - Número de historia clínica (NºHC).
 - Código de identificación del paciente (CIP).
- Fecha de nacimiento (día, mes y año).
- Sexo (varón o mujer).

- Medio o residencia habitual (rural o urbano).
- Base de datos que notifica el caso.

b) Variables clínicas.

- Fecha de diagnóstico de cáncer infantil (día, mes y año).
- Edad al diagnóstico (años y meses).
- Grupo etario: división en grupos establecidos a nivel internacional para el estudio del cáncer infantil:
 - Menores de 1 año de edad.
 - De 0-4 años de vida.
 - De 5-9 años de vida.
 - 10-14 años de vida.
- Verificación microscópica.
- Grupo tumoral de la clasificación ICC-3.
- Subgrupo tumoral de la clasificación ICC-3.
- Tiempo de seguimiento evolutivo (años).
- Estado del paciente: vivo o fallecido.
- Fecha de defunción (día, mes y año).
- Edad de defunción (años y meses).
- Tiempo de supervivencia desde el diagnóstico (años y meses).

c) Variables de georreferenciación.

- Municipio de residencia.
- Medio de residencia. De acuerdo con las características demográficas propias de Castilla y León se definió medio urbano a las poblaciones de más de 20.000 habitantes y medio rural las de menor de 20.000 habitantes [162].
- Provincia de residencia.

3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN DE RECOGIDA DE DATOS

Los métodos de recogida de información según la IARC [163] pueden ser activos o pasivos. En la recogida activa (recogida en la fuente) el personal de un registro acude a las fuentes de datos y extrae información precisa en impresos especiales o hace copias de los documentos necesarios. En la recogida pasiva o notificación es el personal sanitario de otros centros el que cumplimenta impresos de notificación y los remite o envía copias de los informes de alta, a partir de los cuales pueden obtenerse los datos. Para este trabajo se han empleado las siguientes fuentes de información:

3.2.1. CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (CMBD)

La codificación empleada en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) constituye un registro informático estático en el tiempo, aportando información general sobre datos de filiación, hospitalización y grupo diagnóstico relacionado con la patología del paciente [164]. Fue fundado en 1987 con motivo de la implementación del European Minimum Basic Data Set (MBDS) instaurado en Europa en 1982 [165] y el Uniform Hospital Discharge Data Set (UHDDS) formado por el Comité Nacional de Estadísticas Vitales y Sanitarias de EEUU [166]. Todos ellos organismos que, al codificar información clínica y administrativa del paciente, pretenden analizar el producto hospitalario, entendiendo el hospital como una empresa y la salud del paciente como el producto sanitario, analizándolo desde el punto de vista de calidad. Sin embargo, al ser un registro estático, que recoge datos del paciente en un momento concreto, se necesitan otras fuentes de información para analizar la evolución clínica, los resultados de pruebas complementarias pendientes al alta, la supervivencia y el pronóstico de los pacientes.

3.2.2. HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA DE ATENCIÓN PRIMARIA: MedoraCyL®

MedoraCyL® [167] recopila toda la información médica de un sujeto, de forma organizada y estructurada y sobre todo codificable. En este caso la explotación de los datos se realizó de forma global desde la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León a través del Servicio de Análisis y Evaluación de Procesos Asistenciales y Aplicaciones Informáticas de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. El sistema permite la obtención de información específica, detallada, íntegra y relacionable de todas las variables que forman parte de las historias clínicas y permite observar la evolución de una variable a lo largo del tiempo, incluyendo la supervivencia en un momento dado, y buscar relaciones con otros factores, como los demográficos o el medio poblacional. Además proporciona muestras de población de determinadas características ya que la Atención Primaria engloba el 96% de la población de la comunidad autónoma.

3.2.3. SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL FONDO DE COHESIÓN (SIFCO)

Puesto que en la Comunidad de Castilla y León solamente existen dos unidades de Oncohematología Infantil y muchas provincias de la Comunidad son limítrofes con Unidades de referencia en Oncología Infantil de otras comunidades, los posibles casos derivados a estas

unidades fueron cotejados por el Sistema de Información del Fondo de Cohesión (SIFCO), gestionado por las Comunidades Autónomas para la atención de los pacientes en Centros, Servicios o Unidades de referencia (CSUR) ubicados en otra Comunidad Autónoma.

3.2.4. REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES INFANTILES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA (RETI-SEHOP)

En 1980 se fundó en España el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), actualmente denominado Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) [94, 95]. Este es un registro central de base hospitalaria para el conjunto de los centros y áreas geográficas de España, en el que participan 44 unidades de oncología infantil ligadas a la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP) (**Figura 20**).

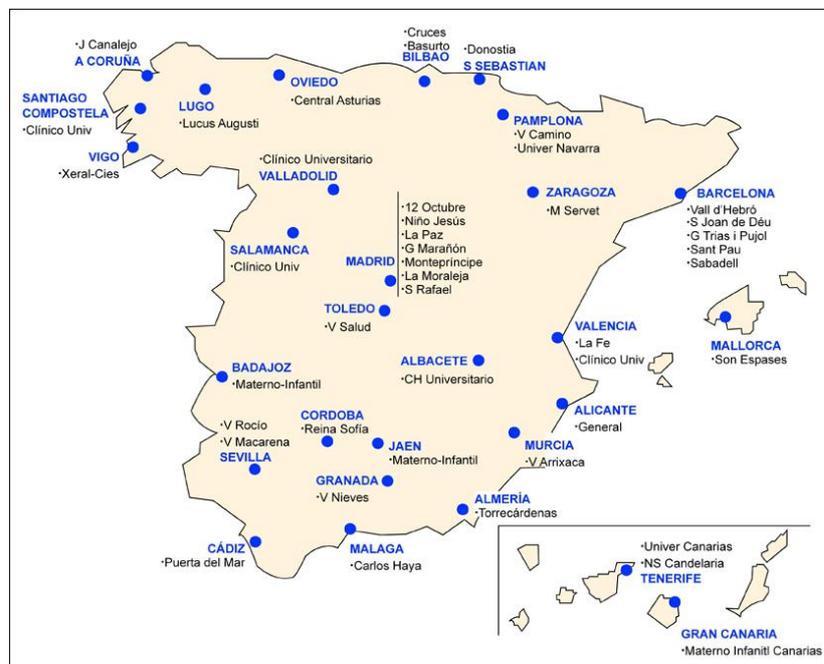


Figura 20: Centros informantes del RETI-SEHOP [91]

Desde 1990 el RETI-SEHOP cuenta con la colaboración de los registros de base poblacional de cinco comunidades autónomas (Aragón, Baleares, Cataluña, Navarra y País Vasco). La cobertura media actual de la incidencia esperada del cáncer infantil (0-14 años) en España es más del 90% en este registro nacional. Pero, al mismo tiempo, actúa como un registro de base poblacional para las comunidades autónomas referidas anteriormente, donde la cobertura de la incidencia esperada se aproxima al 100%. Este registro supone la principal fuente de información de incidencia y supervivencia de neoplasias infantiles en nuestro país y colabora con proyectos internacionales de investigación sobre el cáncer infantil [94].

El RETI-SEHOP lidera 2 proyectos competitivos del ISC-III dedicados al estudio del cáncer en la infancia y en la adolescencia en España. Participa en la Red Temática de Investigación

Cooperativa de Cáncer (RTICC) desde 2007. “Incidencia, supervivencia y tendencias del cáncer en adolescentes en España: Un estudio cooperativo de 11 registros de cáncer (ISC-III)”;

“Incidencia y tendencia temporal del cáncer infantil en España: un estudio cooperativo de 11 registros de cáncer (ISC-III)”;

Estimación de la supervivencia del cáncer infantil, a partir de la información de los registros de cáncer de base poblacional españoles (CIBERESP); “Nueva Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer (RTICC) ISC-III” [94].

El RETI-SEHOP participa en 7 proyectos europeos que aportan colaboración científica y publicaciones internacionales. ENCCA: conjunto mínimo de datos estandarizados para los registros de cáncer infantiles (European Network for Cancer research in Children and Adolescents) [161]; ACCIS: sobre variaciones geográficas y temporales de la incidencia y la supervivencia del cáncer infantil en Europa. R Peris Bonet, fue nombrado en 2011 miembro del Comité Científico de ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) [168]; EURO CARE-5: variaciones geográficas de la supervivencia del cáncer en Europa (European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients) [169]; EURO COURSE: instrumentos para mejorar la calidad, cobertura y uso de los datos de registros de cáncer en Europa: registros de cáncer infantil en Europa (Europe against Cancer: Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in Research), Working package 3; Proyecto europeo Meduloblastoma y síndrome de Down; CONCORD-2: variaciones geográficas transcontinentales de la supervivencia del cáncer infantil y general; IICC-3: incidencia del cáncer infantil en el mundo por países y registros de cáncer de base poblacional [94].

A nivel de la Comunidad Autónoma de Castilla y León la cobertura durante los años del estudio se aproximó al 60% [95]. Esta baja cobertura en Castilla y León deriva del tratamiento de niños con cáncer en Unidades de adultos, puesto que cuando son derivados a centros no autonómicos de Oncología infantiles, son informados al RETI-SEHOP. Durante el periodo de estudio todos los casos registrados por el RETI-SEHOP pertenecientes a Castilla y León fueron obtenidos aportando toda la información registral a través de un convenio de colaboración por parte del RETI-SEHOP y la Consejería de Sanidad de Junta de Castilla y León.

3.2.5. REGISTRO POBLACIONAL DE TUMORES INFANTILES DE CASTILLA Y LEÓN (RPTINCYL)

El año 2010 se crea el Registro Autonómico de Tumores Infantiles en la Comunidad de Castilla y León de base poblacional (RPTINCYL) [170]. Cuenta con una sede central dependiente de la Subdirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Promueve la búsqueda activa de nuevos casos en los servicios sanitarios provinciales donde se diagnostica a los niños oncológicos, contando con un representante asignado para cada uno de los 14 hospitales de la Comunidad Autónoma y un coordinador clínico que verifica la información aportada. Utiliza como fuentes la búsqueda activa por los informantes en los centros periféricos. Además el RPTINCYL comprueba anualmente en su sede central otras fuentes de información (Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria, CMBD, SIFCO) y en caso de detectar posibles casos no registrados, recaba información de estos casos a los responsables periféricos del registro que verifican la posible inclusión o no de los casos detectados por otros sistemas. Finalmente de forma anual, los casos aportados al RETI-SEHOP

pertenecientes a nuestra Comunidad Autónoma son cotejados con la información obtenida por el registro autonómico [171].

Durante el periodo de estudio las fuentes de información variaron por la creación en 2010 del Registro Poblacional de Tumores Infantiles de Castilla y León (RPTINCYL). **En el periodo 2003-2009**, los datos se obtuvieron a través de fuentes pasivas: CMBD, Historia Clínica Electrónica y SIFCO, complementadas con la aportada por el RETI-SEHOP que es fuente activa con cobertura del 60% para nuestra comunidad autónoma. **Desde el año 2010** la información se obtuvo de forma activa por RPTINCYL, con la metodología expuesta previamente, utilizando como métodos de captura/recaptura el CMBD, Historia Clínica Electrónica, SIFCO y el RETI-SEHOP.

3.2.6. SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD

El seguimiento de los pacientes se realiza de forma óptima en los registros poblacionales que aportan de forma periódica el estado de los pacientes y no solamente con información sobre el estado de supervivencia sino también sobre el estado evolutivo del tumor y sus complicaciones como recaídas y secuelas. Para la supervivencia este tipo de información se considera un seguimiento activo. De esta forma pueden establecer no sólo la supervivencia global (tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta que se produce la muerte por cualquier causa) sino también la supervivencia libre de eventos (tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión tumoral objetiva, neoplasia secundaria o mortalidad relacionada con cáncer). La información de seguimiento por otras fuentes como consultas a registros nacionales de mortalidad, informes médicos o bases de datos hospitalarias son consideradas fuentes pasivas. Las fuentes de seguimiento en este trabajo han sido activas (seguimiento de los registros nacional y autonómico) y pasivas (MedoraCyl[®], informes clínicos hospitalarios e Índice nacional de Defunciones). En el año 2000 con el objetivo de recopilar datos de mortalidad a nivel nacional se fundó el Índice Nacional de Defunciones (INDEF) [172] en el seno del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, puesto en marcha desde 2006. Constituye una base de datos acumulativa, que contiene los datos personales de todas las defunciones inscritas en los Registros Civiles desde el año 1987 [172]. Para consultar dicha base de datos se solicitaron varios permisos, requiriendo el compromiso de cumplir la ley de protección de datos [173]. Su colaboración ha sido utilizada para poder desarrollar el estudio de la supervivencia y tendencia temporal de la supervivencia del cáncer infantil en nuestra comunidad.

Para este trabajo se ha dispuesto de datos de **supervivencia global** consultando todas las fuentes anteriormente citadas, de tal manera que de los fallecimientos de la serie se obtuvieron la fecha y causa de la muerte y su relación con el proceso oncológico. Tras recabar la información a través de estas bases de datos y cotejarla podemos afirmar que todas las muertes registradas en nuestros pacientes estuvieron relacionadas con el proceso oncológico o sus complicaciones.

3.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO

De la variable cuantitativa edad se expresó la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%), que indica el peso que un determinado tipo de cáncer infantil tiene dentro del conjunto. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado.

Para el cáncer infantil la tasa bruta de incidencia determina el número de casos nuevos durante un año por cada millón de niños menores de 15 años. Estas tasas se calcularon a partir de los casos de cáncer infantil diagnosticados entre el 01/01/2003 y el 31/12/2014. Además se han calculado tasas específicas por grupos de edad (0-1 años, 1-4 años, 5-9 años y 10-14 años), sexo y medio poblacional al diagnóstico (urbano y rural). Los denominadores utilizados como población a riesgo en el cálculo de las tasas de incidencia se han obtenido a partir de los datos de población infantil (menores de 15 años y por grupos de edad) del padrón municipal de las provincias de la Comunidad de Castilla y León, obtenidos del Sistema de Información Estadística (SIE) de la Dirección General de Estadística de la Junta de Castilla y León [160]. El ajuste de tasas se realizó mediante el método directo, utilizando como referencia la población mundial de 0 a 14 años desglosada en tres grupos: 0–4 años, 5–9 años y 10–14 años; cuyas cifras son 13.000, 9.600 y 10.000 niños de cada grupo de edad, respectivamente y ambos sexos, calculándose la tasa de incidencia estandarizada a la población mundial por millón de niños (ASRw) y su intervalo de confianza al 95%. La comparación de tasas de incidencia se realizó mediante el cálculo de razón de tasas, dividiendo en cada caso la mayor tasa entre la menor y su intervalo de confianza al 95%.

El análisis de supervivencia acumulada se efectuó mediante el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre grupos mediante el test del Log-Rank. Se aportan datos de supervivencia a 3 y 5 años y supervivencia final, totales por grupos y subgrupos tumorales, por sexo, por grupos de edad y por medio poblacional al diagnóstico. Para ello se aportan datos de supervivientes o fallecidos a fecha del 31/12/2015. Se realizó además análisis de supervivencia a tres años entre periodos de tiempo agrupando dos periodos: 2003-2008 y 2009-2013.

El análisis de tendencias se realizó mediante regresión lineal de Jointpoint [174], valorando la tendencia en el tiempo en años para la serie de cáncer infantil. En este análisis, los puntos de cambio (Jointpoint o puntos de inflexión) muestran la existencia de cambios significativos en la tendencia, ascendente o descendente. El análisis comienza con el número mínimo de puntos de cambio y comprueba si uno o más puntos de inflexión son estadísticamente significativos y se deben agregar al modelo. En el modelo final, cada jointpoint indica un cambio en la tendencia y se calcula un porcentaje anual de cambio (PAC o APC en inglés) para cada una de las tendencias por medio de modelos lineales generalizados, asumiendo una distribución de Poisson. Se realizó el estudio para valorar la tendencia en la incidencia y en la supervivencia. La evolución de la incidencia se valoró durante todos los años del estudio: 2003-2014 sobre los 631 casos de la muestra distribuidos por año. En el caso de la supervivencia se evaluó la tendencia temporal de la supervivencia a tres años desde el año 2003 hasta el año 2013 sobre los 585 casos distribuidos por año, excluyendo 2014, para asegurar el estado de los

niños con un seguimiento de tres años. Tanto en la incidencia como en la supervivencia las tasas se ajustaron por grupos de edad con la población mundial de referencia.

El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado en el análisis de los datos fue el SPSS® v.20.0. Para el ajuste de tasas y el cálculo de incidencias y razón de tasas de incidencias se utilizó el programa Epidat® 3.1. El análisis de tendencias se realizó con el programa: Joinpoint Regression Program versión 4.3.1.0.

3.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos obtenidos de las bases del CMBD, MedoraCyl®, SIFCO, RPTICYL y el RETI-SEHOP-SEHOP han sido facilitados por el Observatorio de Salud Pública de la Junta de Castilla y León, siguiendo la ley de protección de datos vigente [173].

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Seúl y Fortaleza) [175] sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica [176] y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 [177] y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato del paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) [173], el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 [178], la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica) [179], así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes) [180], la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 [181] y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica [182]. El estudio contó con la autorización de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.

3.5. SISTEMAS DE CODIFICACIÓN DEL CÁNCER INFANTIL UTILIZADOS

Como se indicó en el apartado de introducción, la adecuada codificación de los diversos tipos tumorales es esencial para elaborar estudios y sacar conclusiones, siendo necesario seguir unos criterios de clasificación estandarizados a nivel mundial que permitan establecer grupos comparativos para analizar los resultados obtenidos de forma regional, nacional e internacional.

En este sentido, para clasificar los casos de tumores infantiles en nuestra comunidad se han utilizado por un lado la 3ª Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC-3) y por el otro la Clasificación internacional de enfermedades para oncología, 3ª edición, CIE-O-3 [96, 147], estableciendo la correlación entre ambas que se muestra en el **Anexo 2**.

Estas clasificaciones diferenciaban en 12 grupos la patología tumoral, subdividiéndose en varios subgrupos, a los que hemos añadido un grupo más para incluir las histiocitosis en el estudio.

Debido a que esta tesis es el primer estudio a nivel nacional y uno de los primeros a nivel internacional que engloba a las histiocitosis como patología maligna, a la hora de analizar comparativamente los datos con otras series se excluyen estos datos por no disponer de información con la que contrastarla.

3.6. REGISTROS Y BASES DE INFORMACIÓN INTERNACIONALES SOBRE CÁNCER UTILIZADOS PARA COMPARACIONES INTERNACIONALES

3.6.1. NATIONAL CANCER INSTITUTE'S SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)

El programa SEER del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) estadounidense es una fuente de información sobre la incidencia y supervivencia del cáncer en Estados Unidos [183], fundado en 1973. Recoge datos demográficos, localización del tumor primario, morfología tumoral y estadio al diagnóstico, protocolo terapéutico y pronóstico. Esta información se obtiene a partir de registros de base poblacional con una cobertura del 28% de la población estadounidense. Sus publicaciones anuales actualizadas proporcionan información muy valiosa para analizar y comparar el comportamiento del cáncer en general y el infantil en particular, a nivel internacional, constituyendo uno de los organismos de mayor relevancia y prestigio en este campo.

3.6.2. ACCIS: AUTOMATED CHILDHOOD CANCER INFORMATION SYSTEM OF THE INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCHS ON CANCER (IARC)

Base de datos sobre cáncer infantil fundada en el seno de la Agencia Internacional de Investigación del cáncer, con sede en Lyon, con apoyo de diversas organizaciones [Unión Europea, Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), La Ligue contre le cancer, Bundesministerium für Gesundheit]. Recoge información sobre todos los tumores primarios

diagnosticados en menores de 20 años de edad, los tumores primarios subsecuentes, datos poblacionales, diccionarios de codificación y el análisis del conjunto de datos; información proporcionada por 78 registros de cáncer de base poblacional (pediátrico general) europeos, entre los que se incluye el RETI-SEHOP [168].

La IARC en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza estudios internacionales y mundiales como el Estudio de la Incidencia del Cáncer en los 5 Continentes, volumen X, publicada en Lyon en 2014 [109].

A lo largo de los últimos 50 años, debido a la fundación y el desarrollo de la actividad de la Agencia Internacional de Registros del Cáncer, con sede en Lyon (Francia), ha sido posible la formación y el desarrollo de registros de cáncer en los distintos países y continentes en todo el mundo; mejorando enormemente el estudio de la epidemiología del cáncer. Sin embargo, a pesar de este progreso, solo el 21% de la población mundial cuenta con un registro de cáncer de base poblacional, esto es especialmente significativo en dos continentes, el asiático (cobertura poblacional del 8%) y el africano (cobertura poblacional del 11%) (Figura 21). Incluso excluyendo estas áreas pobremente representadas, se encuentran grandes diferencias entre regiones rurales y urbanas. Por ello, uno de los objetivos de estas organizaciones para aumentar la supervivencia al cáncer es promover la creación y mejora de los registros, incluyendo a los países con menos experiencia y desarrollo dentro de planes y programas de detección y tratamiento precoz internacionales, así como promover medidas preventivas frente a esta grave enfermedad.

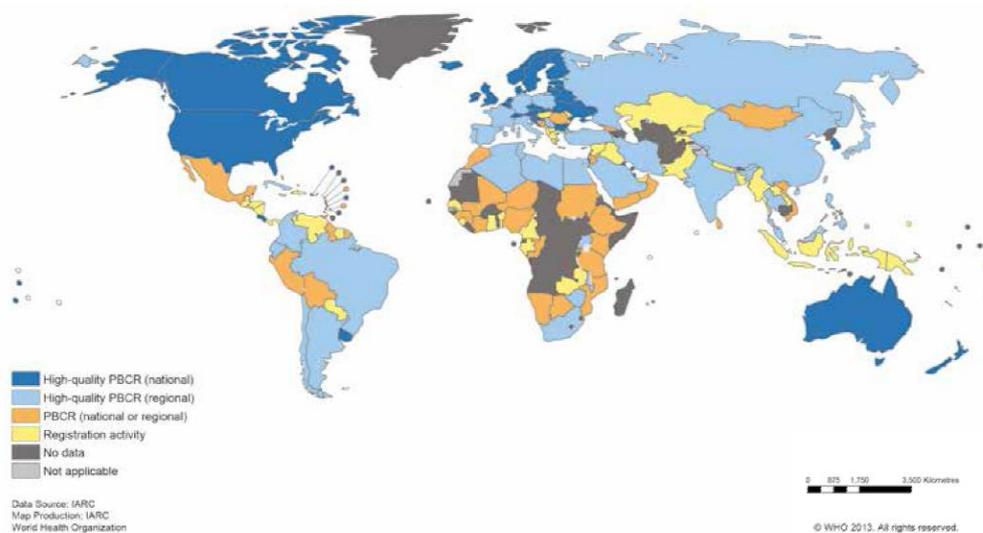


Figura 21: Cobertura global y estado de los registros de base poblacional, por extensión (nacional o regional) y calidad (alta calidad vs registro simple o registro de actividad) [145]

Aporta publicaciones de gran relevancia, dentro de ellas cabe destacar la adaptación de la clasificación ICD-O-3 [184] a la ICC3-3 [96], comentada anteriormente.

3.6.3. EUROCARE: EUROPEAN CANCER REGISTRY BASED STUDY ON SURVIVAL AND CARE OF CANCER PATIENTS

EUROCARE [169] es el proyecto más amplio de investigación colaborativa en la supervivencia del cáncer en Europa. Se inició en 1989 bajo la iniciativa de dos institutos de investigación, el Instituto Nacional de Tumores de Milán [185] y el Instituto Superior de Sanidad de Roma [186], con la participación de un gran número de registros de cáncer de base poblacional en toda Europa. Los objetivos del estudio son: proporcionar una descripción actualizada de las tendencias y diferencias entre los países europeos en tiempo de supervivencia del cáncer, para medir la prevalencia del cáncer, y para estudiar los patrones de atención de los pacientes con cáncer. Gracias a un número cada vez mayor de Registros de Cáncer participantes, el estudio proporciona regularmente publicaciones sobre la supervivencia al cáncer en Europa. La quinta y actual edición [89], incluye datos de más de 21 millones de diagnósticos de cáncer proporcionados por 116 Registros de Cáncer en 30 países europeos.

3.6.4. AIRTUM: ASSOCIAZIONE ITALIANA REGISTRI TUMORI

Es el registro nacional de tumores de la población italiana, de base poblacional con una cobertura del 40% (más de 20 millones de ciudadanos italianos), distribuida en 4 áreas con diferente cobertura poblacional: noroeste (41%), noreste (69%), central (26%) y un área que engloba el sur de Italia y las islas (32%) [187]. Este registro tiene origen, al igual que en el caso de otros países como el nuestro, en la fusión de varios registros de tumores localizados en las distintas áreas geográficas, el primero de ellos fue el fundado en Varese, seguido del de Parma, ambos datan del año 1976 [187]. En la actualidad el registro nacional italiano de tumores constituye una de las fuentes de datos más relevantes y completas, proporcionando información de alta calidad a la hora de realizar estudios comparativos. Al poseer una localización geográfica similar a la nuestra (sur de Europa) y tener gran relevancia en la historia demográfica española, se decidió comparar los datos proporcionados por este registro con los obtenidos en este estudio.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CRITERIOS DE CALIDAD DE LOS DATOS APORTADOS

De acuerdo con las normas de la IARC [163] se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de calidad:

- **Proporción de casos de cáncer de origen primario desconocido** incluyendo el código CIE-O para el sitio primario desconocido (C80.9) y otros sitios mal definidos. En nuestro trabajo estos casos fueron incluidos en el grupo XII de la ICC3, dentro del subgrupo XIIb (Otros tumores no especificados).
- **Porcentaje de verificación microscópica.** Porcentaje de casos en los que el diagnóstico de cáncer se basó o se verificó mediante microscopía o histología.
- **Porcentaje de casos no especificados.** En el caso de que con la información aportada, un determinado caso pudiera clasificarse en uno de los grupos de la ICC3 pero no se dispusiera de información suficiente para determinar el subtipo específico, se clasificaron dentro del subgrupo otros tumores y no especificados.
- **Registro de casos procedentes de forma exclusiva por registros de mortalidad.**
- **Porcentaje de casos de edad desconocida.**
- **Porcentaje de casos de ausencia de seguimiento.**
- **Índice de Mortalidad/Incidencia. Se expresa el índice 1-M/I.**

Se valoró la exhaustividad de los datos obtenidos por diversas fuentes mediante la realización de cruces de archivos, de manera que los casos identificados por cada una de las múltiples fuentes fueran clasificados correctamente. Además como criterios de calidad de algunas de las fuentes de datos se tuvieron en cuenta:

- Cuando la fuente de origen fue el CMBD para evitar la posible inclusión de casos diagnosticados antes del periodo de estudio se excluyeron los casos en los que el diagnóstico de tumor no fuera el código principal.
- La duplicidad de registro de casos se evitó verificando que no existieran registros con el mismo diagnóstico, fecha de nacimiento, sexo y provincia de procedencia.

El número de casos obtenidos en la serie global fueron 631. Los datos se obtuvieron a partir de diversas fuentes, de forma que en el periodo comprendido entre los años 2003 y 2009 la fuente de datos principal la constituyó el CMBD, MedoraCyL® Y SIFCO, mientras que los datos de pacientes diagnosticados de cáncer infantil del 2010 al 2014 se obtuvieron principalmente del Registro Regional de Tumores Infantiles de Castilla y León (RPTINCYL). Con motivo de poder completar la información relativa al diagnóstico de nuevos casos en ambos periodos de estudio se cotejó la información con el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) para minimizar al máximo el número de casos perdidos, bien por falta de constitución del RPTINCYL, en el primer periodo, o bien por no estar notificados al registro autonómico.

En la **Tabla 12** y **Figura 22** se muestra la distribución de casos en función de las fuentes de información y su concordancia, de forma global y por periodos diagnósticos.

Tabla 12: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2014 EN FUNCIÓN DE LA FUENTE DE INFORMACIÓN									
PERIODO DE ESTUDIO	ORIGEN INICIAL						CONCORDANCIA ENTRE FUENTES		TOTAL
	CMBD, MedoraCyL®, SIFCO		RETI-SEHOP		RPTINCYL		n	%	n
	n	%	n	%	n	%			
2003-2009	303	82,1	66	17,9	0	0	93	25,2	369
2010-2014	0	0	18	6,9	244	93,1	206	78,6	262
TOTAL	303	48	84	13,3	244	38,7	299	47,4	631

Tabla 12: Distribución de nuevos casos en función de las fuentes de información en cada periodo.

DISTRIBUCIÓN Y PORCENTAJE DE APORTACIÓN DE NUEVOS CASOS SEGÚN LA FUENTE PRINCIPAL DE INFORMACIÓN

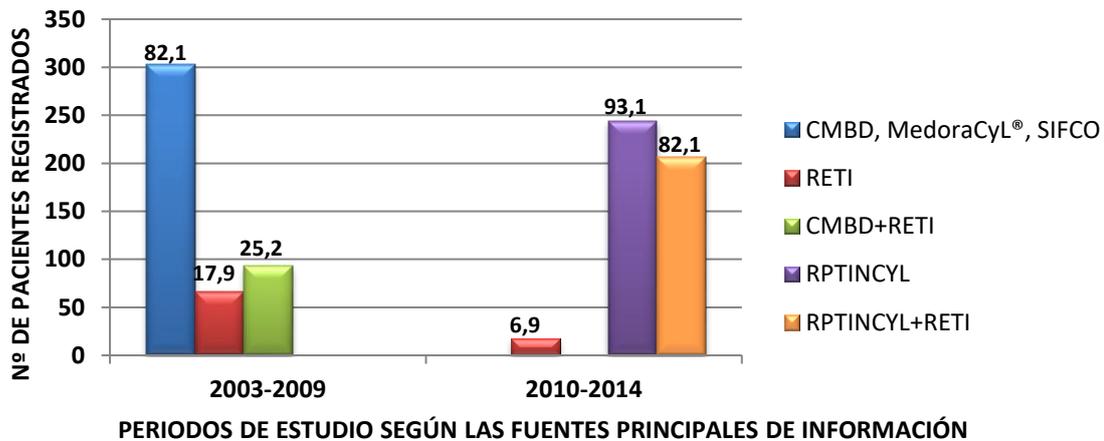


Figura 22: Distribución y porcentaje de aportación de nuevos casos de cáncer infantil según la fuente principal de información

Entre los años 2003 al 2009 se diagnosticaron 369 casos (58,5% del total de tumores), cuya fuente de origen principal de información fueron el CMBD, MedoraCyL® y SIFCO aportando 303 pacientes (82,1% del total diagnosticado en ese periodo), dicha información fue complementada con 66 pacientes por parte del RETI-SEHOP, aportando el 17,9% de los pacientes diagnosticados. La concordancia entre ambas fuentes de información fue del 25,2% (93 casos).

En el periodo 2010 al 2014 se diagnosticó un total de 262 casos (41,5% del total), de los cuales 244 (93,1%) se obtuvieron a partir del RPTINCYL y 18 pacientes (6,9%) a partir del RETI-SEHOP, con un porcentaje de concordancia entre estas fuentes principales de información del

78,6%. En este periodo de forma anual se buscaron casos nuevos por CMBD, MedoraCyl® y SIFCO, que pudieran no haber sido notificados a los registros autonómico o nacional, pero todos los casos obtenidos por este sistema ya habían sido notificados a los registros.

El número total de casos clasificados dentro de cada grupo tumoral en el apartado de **“Otros tumores no especificados”** fue de 68 (10,8%), siendo este porcentaje significativamente mayor en el primer periodo (Tabla 13): De los 369 tumores del primer periodo fueron 58 (15,7%) los clasificados como **“Otros tumores no especificados”**, mientras que en segundo periodo de los 262 tumores fueron clasificados en este grupo 10 tumores (3,8%) ($p < 0,001$).

La verificación microscópica o histológica del primer periodo alcanzó el 91,59% y en el segundo periodo el 96,94% y en la serie global del 93,81% (Tabla 13 y Figura 23).

Tabla 13: PORCENTAJE DE CASOS NO ESPECIFICADOS, VERIFICACIÓN HISTOLÓGICA POR PERIODOS						
PERIODOS DE ESTUDIO	“OTROS TUMORES NO ESPECIFICADOS”		VERIFICACION MICROSCÓPICA		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
2003-2009	58	15,7	338	91,59	369	58,5
2010-2014	10	3,8	262	96,94	262	41,5
TOTAL	68	10,8	592	93,81	631	100

Tabla 13: Distribución de casos de “Casos no especificados” y de Verificación histológica por periodos y de forma global



Figura 23: Distribución de casos “No especificados” por periodos

El estudio del grupo tumoral al que pertenecían los casos clasificados como **“Otros tumores no especificados”** de forma global y por periodos se muestran en la **Tabla 14**. En la serie global el mayor porcentaje de casos sin especificar se encontró, por orden de frecuencia, en los grupos tumorales correspondientes al SNC y ME con 36 casos (52,9%), seguido por neoplasias epiteliales con 16 pacientes (23,5%) y en menor porcentaje otros grupos tumorales como sarcomas de tejidos blandos y sarcomas de tejidos blandos con 4 pacientes por grupo (5,9% del total, respectivamente), linfomas con 3 casos (5,2%) y leucemias, tumores óseos y gonadales o de células germinales con 1 paciente por grupo (1,5% del total, respectivamente). En el resto de grupos tumorales no se clasificaron pacientes de este tipo.

En el primer periodo los dos tipos tumorales con mayor proporción de **“casos no especificados”** fueron los del SNC y ME con 31 pacientes (53,5% de los pacientes sin clasificación histológica en este periodo) y neoplasias epiteliales con 14 casos (24,1% del total de pacientes sin histología en este periodo). Durante los años 2010-2014 sólo se registraron 10 casos sin especificar, distribuyéndose de la siguiente manera: 5 pacientes (50%) afectados de tumores del SNC y ME, 3 (30%) diagnosticados de sarcomas de tejidos blandos y 2 (20%) de neoplasias epiteliales.

Tabla 14: DISTRIBUCIÓN DE CASOS CLASIFICADOS COMO “OTROS TUMORES NO ESPECIFICADOS” POR GRUPO TUMORAL DE FORMA GLOBAL Y POR PERIODOS						
TIPO TUMORAL ICCC-3	2003-2009		2010-2014		SERIE GLOBAL	
	n	%	n	%	n	%
I. Leucemias	1	1,7	0	0	1	1,5
II. Linfomas	3	5,2	0	0	3	4,4
III. SNC y ME	31	53,5	5	50	36	52,9
IV. SNS	0	0	0	0	0	0
V. Retinoblastomas	0	0	0	0	0	0
VI. Renales	0	0	0	0	0	0
VII. Hepáticos	2	3,5	0	0	2	2,9
VIII. Óseos	1	1,7	0	0	1	1,5
XIX. Sarcomas de tejidos blandos	1	1,7	3	30	4	5,9
X. Gonadales y de células germinales	1	1,7	0	0	1	1,5
XI. Neoplasias Epiteliales	14	24,1	2	20	16	23,5
XII. Otros tumores malignos especificados	4	2,2	0	0	4	5,9
XIII. Histiocitosis	0	0	0	0	0	0
TOTAL	58	100	10	100	68	100

Tabla 14: Distribución de casos clasificados como “otros tumores no especificados” por grupo tumoral de forma global y por periodos

El análisis de los casos sin especificar en el periodo 2003-2009 en función de la fuente principal de información se muestra en la **Tabla 15**. De los 58 casos de este periodo en 35 casos (60,3%) la fuente de datos fue solamente el CMBD, MedoraCyL® y SIFCO, en 9 casos (15,5%) la fuente fue el RETI-SEHOP y en 14 casos (24,2%) la fuente fue mixta (CMBD, MedoraCyL®, SIFCO y RETI-SEHOP).

Tabla 15: DISTRIBUCIÓN DE CASOS CLASIFICADOS COMO “OTROS TUMORES NO ESPECIFICADOS” DIAGNOSTICADOS ENTRE LOS AÑOS 2003-2009 POR GRUPO TUMORAL DE FORMA GLOBAL Y POR PERIODOS SEGÚN FUENTES DE INFORMACIÓN					
FUENTE DE INFORMACIÓN	CMBD, MedoraCyL® y SIFCO	SOLO RETI-SEHOP	CMBD, MedoraCyL® Y SIFCO+RETI-SEHOP	TOTAL PERIODO	
TIPO TUMORAL ICCC-3	n	n	n	n	%
I. Leucemias	0	0	1	1	1,7
II. Linfomas	3	0	0	3	5,2
III. SNC y ME	17	6	8	31	53,5
IV. SNS	0	0	0	0	0
V. Retinoblastomas	0	0	0	0	0
VI. Renales	0	0	0	0	0
VII. Hepáticos	1	1	0	2	3,5
VIII. Óseos	1	0	0	1	1,7
XIX. Sarcomas de tejidos blandos	1	0	0	1	1,7
X. Gonadales y de células germinales	0	0	1	1	1,7
XI. Neoplasias Epiteliales	9	2	3	14	24,1
XII. Otros tumores no especificados	3	0	1	4	2,2
XIII. Histiocitosis	0	0	0	0	0
TOTAL DE CASOS DE “OTROS TUMORES NO ESPECIFICADOS”	35 (60,3%)	9 (15,5%)	14 (24,2%)	58	100

Tabla 15: Distribución de casos clasificados como “otros tumores no especificados” en el periodo de 2003-2009 por grupo tumoral de forma global y según fuentes de información

La proporción de casos de cáncer de origen primario desconocido incluyendo el código CIE-O para el sitio primario desconocido (C80.9) y otros sitios mal definidos: Otros tumores no especificados del subgrupo XIIb del grupo XII de la ICCC-3, fue de 0,63% en la serie global (4 de los 631 casos). Los cuatro casos pertenecieron al primer periodo no registral (2003-2009) por lo que en este periodo el porcentaje fue del 1,08% (4 de los 368 casos) y del 0% en el periodo 2010-2014.

- En la serie no hubo registros de casos procedentes de forma exclusiva por registros de mortalidad, puesto que el INDEF no fue utilizado como fuente para captación de casos.
- El porcentaje de casos de edad desconocida fue del 0% ya que en ninguno de los casos del presente estudio se desconoció la edad.
- El porcentaje de casos de ausencia de seguimiento fue del 0% puesto que se consiguió información de supervivencia del total de casos.
- El índice mortalidad/incidencia (expresado como 1-M/I) por periodos se muestra en la **Tabla 16**.

PERIODO TEMPORAL	MUERTOS (nº y %)	CASOS INCIDENTES (nº)	1-M/I
2003-2009	52 (14,1%)	369	0,86
2010-2014	49 (18,7%)	262	0,813
Total	101 (16%)	631	0,84

Tabla 16: Índice Mortalidad/Incidencia total y por periodos

4.2. DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA DEL CÁNCER INFANTIL

4.2.1. DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA GLOBAL TUMORAL POR GRUPO Y SUBGRUPO DIAGNÓSTICO

Durante el periodo de estudio, de 12 años, se diagnosticaron 631 casos nuevos de cáncer infantil en niños menores de 15 años residentes en las diferentes provincias de la Comunidad de Castilla y León. La mediana de edad global fue de 6 años y 3 meses (cuartiles: 3-11). Respecto al sexo, en la serie global 356 eran varones (56,4%) y 275 mujeres (43,6%), con una relación entre sexos masculino y femenino (razón de masculinidad) de 1,29.

En las **Figuras 24 y 25** y en la **Tabla 17** se muestra la distribución de los casos según los diferentes grupos y subgrupos tumorales (clasificación ICC-3) [96], así como la distribución por grupos de edad con sus correspondientes porcentajes. Las causas más frecuentes de cáncer infantil fueron las leucemias, representando casi un cuarto de los casos (24,6%), con claro predominio de la leucemia aguda linfocítica (81,9% del total de leucemias), seguida de los tumores del SNC (22,0%) y los linfomas (15,2%). Entre estos tres grupos tumorales, que fueron los más frecuentes, constituyeron el 61,8% del porcentaje total.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR GRUPO DE TUMORES EN NIÑOS 0-14 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2014

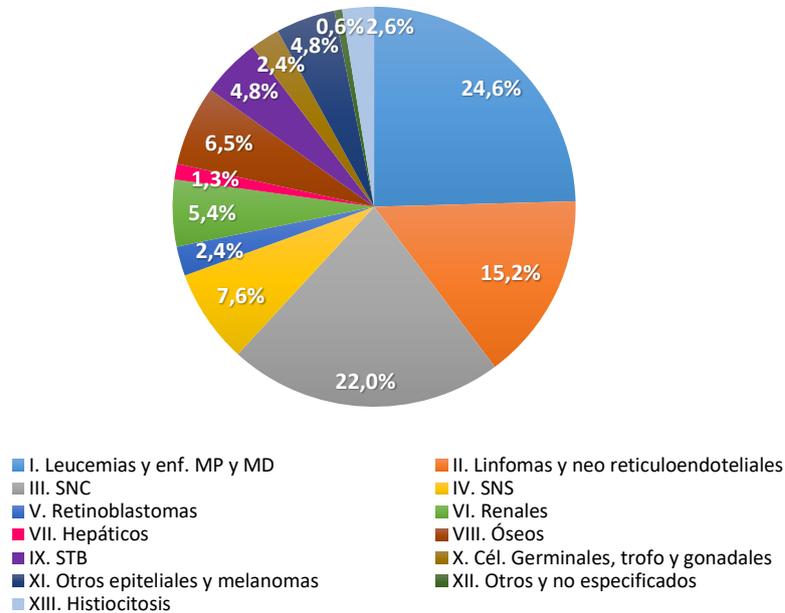


Figura 24: Distribución porcentual por grupo de tumores en niños menores de 15 años de edad diagnosticados de cáncer en Castilla y León entre los años 2003-2014

DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LAS FRECUENCIAS POR GRUPO TUMORAL ICC3

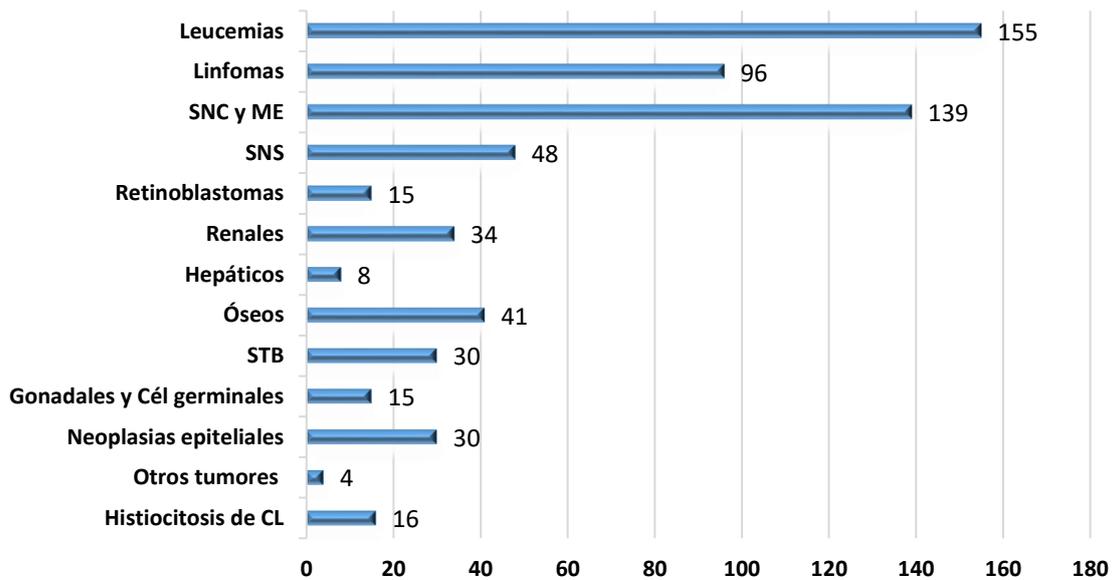


Figura 25: Distribución global de frecuencias por grupo de tumores en niños menores de 15 años de edad diagnosticados de cáncer en Castilla y León entre los años 2003-2014

Tabla 17: DISTRIBUCIÓN DE TUMORES INFANTILES POR GRUPO Y SUBGRUPO DIAGNÓSTICOS Y POR GRUPO DE EDAD EN CASTILLA Y LEÓN 2003-2014

Clasificación ICC-3ª	Casos totales	Casos por grupos de edad								Datos de Incidencia		
		% del total	% del grupo	0-4 años de edad		5-9 años de edad		10-14 años de edad		Tasa bruta ≤ 14 años	ASRw	IC al 95%
	n			%	n	%	n	%				
I. Leucemias	155	24,6	100	59	23,90	52	29,21	44	21,36	43,52	44,46	37,67 - 52,21
Aguda linfocítica	127	20,13	81,9	57	23,08	41	23,03	29	14,08	35,66	37,31	31,01 – 44,57
Aguda no linfocítica	23	3,65	14,8	2	0,81	9	5,06	12	5,83	6,46	5,92	3,74 – 9,02
Miелоide crónica	3	0,48	1,9	0	0	1	0,56	2	0,97	0,84	0,75	0,17 – 2,44
Otras linfocíticas	1	0,16	0,6	0	0	1	0,56	0	0	0,28	0,25	0 – 1,69
Otras y no especificadas	1	0,16	0,6	0	0	0	0	1	0,49	0,28	0,25	0 – 1,69
II. Linfomas	96	15,2	100	12	4,86	32	17,98	52	25,24	26,96	25,05	20,24 - 30,75
Enfermedad de Hodgkin	45	7,13	46,9	1	0,4	11	6,18	33	16,02	12,64	11,27	8,2 – 15,21
Linfoma no Hodgkin	20	3,2	20,8	3	1,21	9	5,06	8	3,88	5,62	5,27	3,2 – 8,3
Linfoma de Burkitt	26	4,12	27,1	7	2,83	10	5,62	9	4,37	7,3	7,17	4,66 – 10,64
Otros linforreticulares	2	0,32	2,1	0	0	2	1,12	0	0	0,56	0,5	0,04 – 2,05
Otras y no especificadas	3	0,48	3,1	1	0,40	0	0	2	0,97	0,84	0,85	0,17 – 2,66
III. SNC y ME	139	22	100	54	21,86	41	23,03	44	21,36	39,03	39,98	33,53 - 47,4
Ependimoma	18	2,85	12,9	10	4,05	5	2,81	3	1,46	5,05	5,48	3,21 – 8,75
Astrocitoma	36	5,71	25,9	13	5,26	13	7,3	10	4,85	10,11	10,26	7,16 – 14,36
Neuroectodérmicos. PNET	26	4,12	18,7	12	4,86	7	3,93	7	3,4	7,3	7,67	4,98 – 11,35
Otros gliomas	11	1,74	7,9	6	2,43	0	0	5	2,43	3,09	3,33	1,63 – 6,08
Otros SNC especif. (craneof.)	12	1,9	8,6	2	0,81	4	2,25	6	2,91	3,37	3,18	1,62 – 5,73

Otros SNC no especificados	36	5,71	25,9	11	4,45	12	6,74	13	6,31	10,11	10,05	7,02 – 14,08
IV. SN Simpático	48	7,6	100	38	15,38	9	5,06	1	0,49	13,48	15,76	11,58 - 20,94
Neuroblastoma	48	7,6	100	38	15,38	9	5,06	1	0,49	13,48	15,76	11,58 - 20,94
Otros y no especificados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 – 0
V. Retinoblastomas	15	2,4	100	14	5,67	1	0,56	0	0	4,21	5,14	2,85 - 8,5
Retinoblastomas	15	2,4	100	14	5,67	1	0,56	0	0	4,21	5,14	2,85 - 8,5
VI. Renales	34	5,4	100	23	9,31	9	5,06	2	0,97	9,56	10,77	7,42 - 15,14
Tumor de Wilms	32	5,07	94,1	23	9,31	9	5,06	0	0	8,98	10,27	7,02 – 14,6
Carcinoma renal	2	0,32	5,9	0	0	0	0	2	0,97	0,56	0,5	0,04 – 2,04
Otros y no especificados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 – 0
VII. Hepáticos	8	1,3	100	8	3,24	0	0	0	0	2,25	2,79	1,22 - 5,49
Hepatoblastoma	6	0,95	75	6	2,43	0	0	0	0	1,68	2,09	0,76 – 4,56
Carcinoma hepático	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 – 0
Otros y no especificados	2	0,32	25	2	0,81	0	0	0	0	0,56	0,7	0,08 – 2,52
VIII. Tumores óseos	41	6,5	100	3	1,21	14	7,87	24	11,65	11,51	10,49	7,50 - 14,39
Osteosarcoma	16	2,54	39	0	0	4	2,25	12	5,83	4,49	3,97	2,27 – 6,59
Condrosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 – 0
Sarcoma de Ewing	23	3,65	56,1	3	1,21	8	4,49	12	5,83	6,46	6,02	3,80 – 9,19
Otros óseos específicos	1	0,16	2,4	0	0	1	0,56	0	0	0,28	0,25	0 – 1,69
Óseos no especificados	1	0,16	2,4	0	0	1	0,56	0	0	0,28	0,25	0 – 1,69
IX. Sarc. tej. Blandos	30	4,8	100	12	4,86	5	2,81	13	6,31	8,42	8,66	5,80 - 12,48
Rabdomiosarcoma	12	1,9	40	6	2,43	2	1,12	4	1,94	3,37	3,58	1,83 – 6,38
Fibrosarcoma	2	0,32	6,7	0	0	0	0	2	0,97	0,56	0,5	0 – 2,04

Sarcoma de Kaposi	1	0,16	3,3	1	0,4	0	0	0	0	0,28	0,35	0 – 1,93
Otros Sarc. tej. Blandos	11	1,74	36,7	4	1,62	2	1,12	5	2,43	3,09	3,13	1,53 – 5,74
No especificados	4	0,63	13,3	1	0,4	1	0,56	2	0,97	1,12	1,09	0,28 – 2,97
X. Gonadales y C. Germinales	15	2,4	100	6	2,43	3	1,67	6	2,91	4,21	4,33	2,41 - 7,28
C. germ. endocraneal y endoespinales	5	0,79	33,3	1	0,4	2	1,12	2	0,97	1,4	1,34	0,43 – 3,32
C. germin gonadales	7	1,11	46,7	2	0,81	1	0,56	4	1,94	1,97	1,94	0,78 – 4,15
Carcinomas gonadales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 – 0
Otros y no especificados	3	0,48	20	3	1,21	0	0	0	0	0,84	1,05	0,21 – 3,06
XI. N. Epiteliales	30	4,8	100	8	3,2	6	3,37	16	7,77	8,42	8,25	5,53 - 11,95
Carcinoma adrenocortical	2	0,32	6,3	0	0	0	0	2	0,97	0,56	0,5	0,04 – 2,04
Carcinoma tiroideo	4	0,63	13,3	1	0,4	0	0	3	1,46	1,12	1,09	0,28 – 2,97
Carcinoma nasofaríngeo	4	0,63	13,3	0	0	1	0,56	3	1,46	1,12	0,99	0,26 – 2,75
Melanoma	3	0,48	10	1	0,4	1	0,56	1	0,48	0,84	0,85	0,17 – 2,66
Carcinoma de piel	1	0,16	3,3	0	0	0	0	1	0,48	0,28	0,25	0 – 1,69
Otros y no especificados	16	2,54	53,3	6	2,43	4	2,25	6	2,91	4,49	4,58	2,59 – 7,58
XII. Otros tumores no especif.	4	0,66	20	0	0	1	0,56	3	1,46	1,12	0,99	0,26 – 2,75
XIII. Histiocitosis	16	2,54	80	10	4,05	5	2,81	1	0,49	4,49	4,99	2,81 – 8,19
TOTAL	631	100		247	100	178	100	206	100	177,18	181,66	167,54 - 196,69
TOTAL (sin histiocitosis)	615	100		237	100	173	100	205	100	172,69	176,67	162,77-191,48

^aClassification of Childhood Cancer²³, modificada. C. germ. y c. germin: células germinales; Craneof.: craneofaringioma; N. epiteliales: neoplasias epiteliales; PNET: tumores primitivos de origen neuroectodérmico; Sarc. tej. blandos: sarcomas de tejidos blandos; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central. IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por 10⁶ niños/año; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial.

Tabla 17: Distribución de tumores infantiles por grupo y subgrupo diagnósticos y por grupo de edad en Castilla y León 2003-2014

Con el método empleado (estudio combinado de los casos aportados mediante la codificación de las altas del CMBD en el periodo 2003-2009 y los aportados por el Registro Poblacional de Tumores Infantiles de Castilla y León de 2010 al 2014) el número de casos en los que no se pudo clasificar según la variedad histológica específica dentro de cada uno de los 13 grupos tumorales fue de 70 casos (11,1%). Por grupos tumorales (**Tabla 17**) y por orden de frecuencia no se pudo establecer la variedad histológica específica en el 53,3% (n=16) de los tumores epiteliales, en el 25,9% (n=36) de los tumores del SNC y médula espinal, en el 25% (n=2) de los tumores hepáticos, en el 20% (n=4) del grupo de “otros tumores” (tumores no especificados), en el 20% (n=3) de los gonadales y en el 13,3% (n=4) de los sarcomas de tejidos blandos. Los grupos tumorales en los que con menor porcentaje no se pudo establecer la variedad específica fueron en el 3,1% (n=3) de los linfomas, en el 2,4% (n= 1) de los tumores óseos y en menos del 1% (n=1) de las leucemias. En el 100% de los casos se estableció la variedad histológica en los grupos tumorales de histiocitosis, tumores del sistema nervioso simpático, retinoblastomas y tumores renales. Todos estos tumores en los que no se pudo establecer la variedad histológica pertenecen al periodo de estudio 2003-2009, en el que los casos se extrajeron principalmente de la codificación de las altas del CMBD, MedoraCyl® y SIFCO, cotejando los datos con los aportados por el RETI-SEHOP [95], como se muestra en el apartado del análisis de datos en función de las fuentes principales de información.

En la **Tabla 17** también se muestra la incidencia global y por grupos y subgrupos tumorales. La tasa de incidencia global bruta de cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2014 fue de 177,18 casos por 10⁶ niños/año, con ASRw de 181,66 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%:167,54-196,69). Excluyendo el grupo de Histiocitosis, dicha incidencia fue de 172,69 casos por 10⁶ niños/año, con ASRw de 176,67 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 162,77-191,48). La distribución de incidencia global por grupos y subgrupos tumorales en la serie total se resume en los siguientes resultados:

- Las leucemias constituyeron el grupo tumoral más frecuente, suponiendo un cuarto de todos los tumores infantiles, alcanzando tasas de 43,5 (bruta) y 44,5 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año. De ellas, el 81,9% fueron leucemias linfoblásticas agudas (LLA), con tasas de 35,66 (bruta) y 37,31 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año y 1,9% leucemias mieloides agudas (LMA).
- El siguiente grupo en frecuencia lo conformaron los tumores del SNC, con un 22% del total de casos, presentando tasas de 39,03 (bruta) y 39,98 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año. De ellos un 25,9% eran astrocitomas, un 18,7% tumores neuroectodérmicos (PNET) y un 25,9% de tumores intracraneales/intraespinales no especificados.
- Los linfomas fueron el tercer grupo en frecuencia, con un 15,2% del total de tumores a esta edad; con tasas de 26,96 (bruta) y 25,05 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año. Los linfomas de Hodgkin presentaron similares tasas de incidencia que el grupo de linfomas no Hodgkin, incluyendo los linfomas de Burkitt, con tasa de 12,64 (bruta) y 11,27 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año para los linfomas de Hodgkin frente a 12,92 (bruta) y 12,44 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año de los no Hodgkin. Los linfomas de Burkitt suponen el tipo más frecuente dentro de los LNH, con tasas de 7,30 (bruta) y 7,17 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año.

- Aproximadamente un 16% del total de cánceres eran tumores embrionarios, incluyendo neuroblastomas [7,6%, tasas: 13,48 (bruta) y 15,76 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año], retinoblastomas [2,4%, tasas: 4,21 (bruta) y 5,14 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año], hepatoblastomas [0,95%, tasas: 2,25 (bruta) y 2,79 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año] y tumores de Wilms [5,07%, tasas: 8,98 (bruta) y 10,27 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año]. Los carcinomas renales fueron muy infrecuentes, con un 0,32%. No se diagnosticó ningún caso de carcinoma hepático.
- Los tumores óseos malignos (6,5% del total) presentaron unas tasas de 11,51 (bruta) y 10,49 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año. Los tumores de Ewing constituyeron el grupo más frecuente con un 56,1% de los casos, seguidos por los osteosarcomas (39%). No se detectaron casos de condrosarcomas.
- Los sarcomas de tejidos blandos (STB) (4,8% del total) aparecieron con tasas de 8,42 (bruta) y 8,66 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año. El primer grupo en frecuencia fueron los rhabdomyosarcomas (40,0%), seguido de otros STB específicos (36,7%) y de los fibrosarcomas (6,7%). En nuestra serie se diagnosticó un caso de sarcoma de Kaposi.
- Los tumores de células germinales, trofoblásticas y gonadales representaron el 2,4% de los tumores infantiles. Se distribuyeron porcentualmente de la siguiente manera: 46,7% gonadales, 33,3% intracraneales o intraespinales y un 20% no especificados. En nuestra casuística no se registraron casos de carcinomas gonadales.
- Los melanomas y otras neoplasias epiteliales aparecieron con una frecuencia del 4,8%, siendo los tumores más frecuentes los carcinomas tiroideos y nasofaríngeos con un 13,3% y los melanomas (10%). Hasta un 53,3% de estos tumores (16 casos) no pudieron subclasificarse por falta de información.
- El grupo de otros tumores no especificados constituyeron el menos numeroso (0,6% del total de la serie), presentando unas tasas de 1,12 (bruta) y 0,99 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año.
- Las histiocitosis, consideradas tumores de comportamiento maligno recientemente, presentaron en nuestra serie unas tasas de 4,49 (bruta) y 4,99 (ASRw) casos por 10⁶ niños/año.

4.2.2. DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA TUMORAL POR GRUPOS DE EDAD

De los 631 tumores diagnosticados un 39,1% (247 casos) se detectaron en niños de 0-4 años, un 28,2% (178 casos) en niños de 5-9 años y el 32,7% restante, 206 casos, en niños de 10-14 años (**Figura 26**). Por tanto, el grupo mayoritario de tumores se registró entre los menores de 5 años.

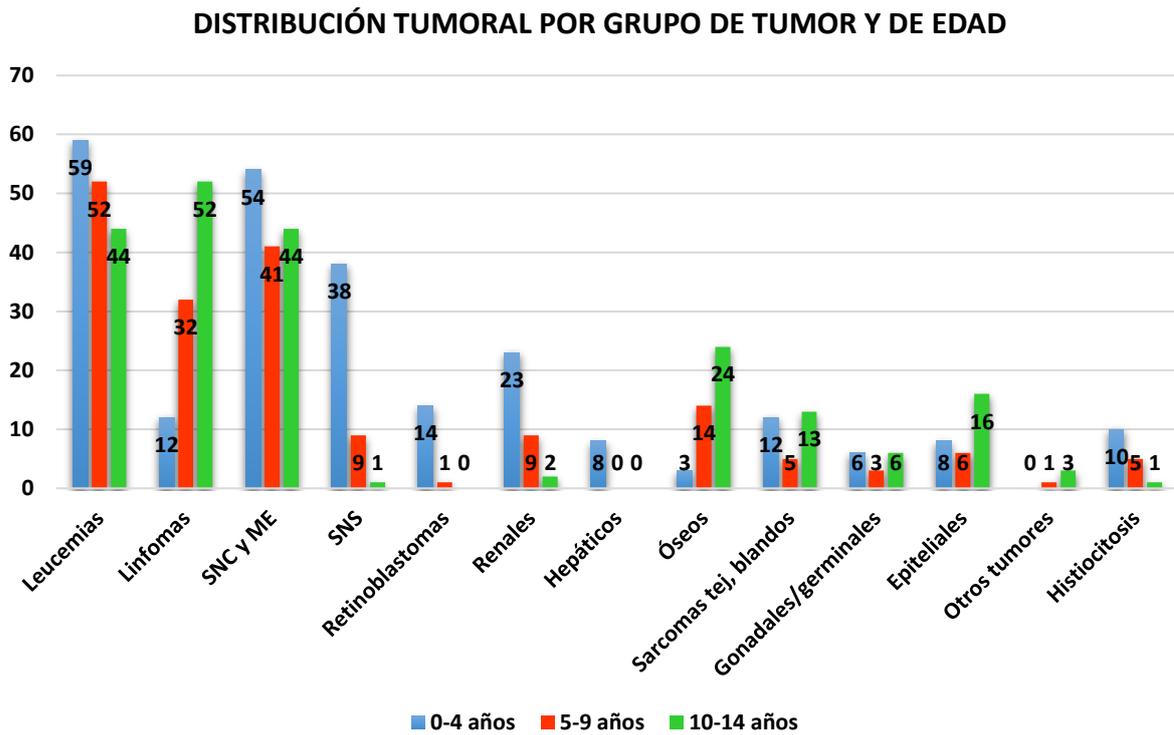


Figura 26: Distribución de las frecuencias tumorales de los distintos grupos de tumores en función del grupo etario

La distribución relativa de los distintos tipos de tumores mostró diferencias en función del grupo etario, como se distingue en la **Figura 26** y en las **Tablas 18 y 19**.

De los 247 niños diagnosticados de cáncer infantil entre los 0 y 4 años, 53 pacientes eran menores de un año de edad (21,46%) (**Tabla 18 y Figura 27**). En este grupo especial de pacientes los tumores predominantes fueron, por orden de frecuencia, los neuroblastomas (26,42%), seguidos de tumores del SNC (15,09%), hepatoblastomas y renales de tipo Wilms (11,32%, respectivamente), retinoblastomas (11%) y de células germinales, leucemias, sarcomas y epiteliales (5,66%, respectivamente). Los niños de 1-4 años de edad (194 casos, 78,54% del grupo de 0-4 años) (**Tabla 18 y Figura 27**) presentaron como grupo tumoral más frecuente leucemias (28,87%), seguidas de tumores del SNC (23,71%) y tumores del SNS (12,37%). Los tumores del SNS reducen su incidencia aproximadamente a la tercera parte del grupo etario previo (9,72%), aumentando en más del doble la de linfomas (1,88% en menores de 1 año de edad frente a un 4,45% de los tumores en niños de 1-4 años) y cinco veces la de leucemias (5,66% en menores de 1 año frente a 28,87% en niños de 1-4 años).

Tabla 18: DISTRIBUCIÓN TUMORAL EN EL GRUPO DE NIÑOS DE 0-4 AÑOS DE EDAD

Clasificación ICC3-3	Niños menores del año de vida			Niños de 1-4 años de edad			Niños de 0-4 años de edad	
	n	%	% del grupo	n	%	% del grupo	n	%
<i>I. Leucemias</i>	3	5,66	1,21	56	28,87	22,67	59	23,9
<i>II. Linfomas</i>	1	1,88	0,4	11	5,67	4,45	12	4,86
<i>III. SNC y ME</i>	8	15,09	3,24	46	23,71	18,62	54	21,86
<i>IV. SN Simpático</i>	14	26,42	5,67	24	12,37	9,72	38	15,38
<i>V. Retinoblastomas</i>	3	5,66	1,21	11	5,67	4,45	14	5,67
<i>VI. Renales</i>	6	11,32	2,42	17	8,76	6,88	23	9,31
<i>VII. Hepáticos</i>	6	11,32	2,42	2	1,03	0,81	8	3,24
<i>VIII. Tumores óseos</i>	0	0	0	3	1,55	1,21	3	1,21
<i>IX. Sarcomas de tej. blandos</i>	3	5,66	1,21	9	4,64	3,64	12	4,86
<i>X. Gonadales y germinales</i>	3	5,66	1,21	3	1,55	1,21	6	2,43
<i>XI. N. Epiteliales</i>	3	5,66	1,21	5	2,58	2,02	8	3,2
<i>XII. Otros tumores</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>XIII. Histiocitosis</i>	3	5,66	1,21	7	3,61	2,83	10	4,05
TOTAL	53	100	21,46	194	100	78,54	247	100
TOTAL (sin histiocitosis)	50	100	21,1	187	100	78,9	237	100

Tabla 18: Distribución tumoral en el grupo de niños de 0-4 años diferenciando entre los menores de 1 año y los niños de 1-4 años

Durante el periodo de estudio se registró una población de 95.187 niños de 0-4 años. Un 18,6% (17.681) fueron menores de 1 año de edad, de los cuales 9.155 varones (51,8%) y 8.526 mujeres (48,2%). El 81,4% restante (77.506) fueron niños de 1-4 años de edad, 39.843 varones (51,4%) y 37.663 mujeres (48,6%).

Al calcular las tasas de incidencia tumoral en ambos grupos etarios (menores de 1 año de vida y niños de 1-4 años de edad), se observaron los mismos hallazgos referidos previamente. En el grupo de menores del año de edad los cuatro tumores con mayor incidencia fueron: neuroblastomas (65,98 casos por 10⁶ niños/año), tumores del SNC y ME (37,71 casos por 10⁶ niños/año), hepatoblastomas y renales de tipo Wilms (28,28 casos por 10⁶); frente al grupo de niños de 1-4 años, donde los tumores mayoritarios fueron: leucemias (60,21 casos por 10⁶ niños/año), tumores del SNC y ME (49,46 casos por 10⁶ niños/año), neuroblastomas (25,80 casos por 10⁶ niños/año) y tumores renales (18,28 casos por 10⁶ niños/año). De forma global en niños de 0-4 años los tumores más incidentes fueron las leucemias (51,65 casos por 10⁶ niños/año) seguidas por los tumores del SNC y ME (47,28 casos por 10⁶ niños/año), neuroblastomas (33,27 casos por 10⁶ niños/año), tumores renales (12,26 casos por 10⁶ niños/año), retinoblastomas (12,26 casos por 10⁶ niños/año) y linfomas (10,51 casos por 10⁶ niños/año); apareciendo el resto de grupos tumorales con menor incidencia (**Tabla 20**).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN NIÑOS DE ENTRE 0-4 AÑOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD

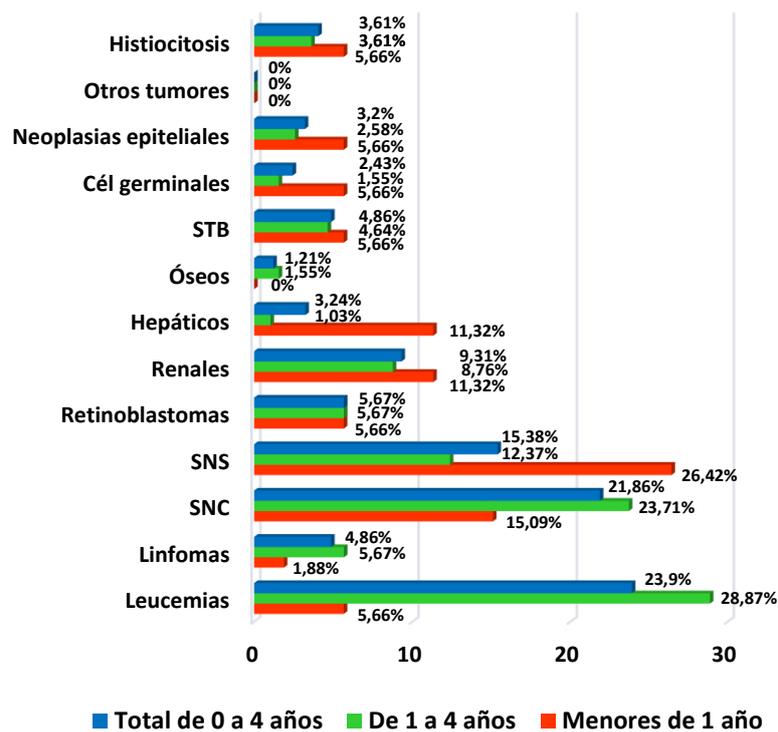


Figura 27: Distribución porcentual de grupos tumorales en niños de entre 0-4 años en función de la edad

Tabla 19: INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES GLOBAL, EN EL GRUPO ETARIO DE 0-4 AÑOS DE EDAD Y POR GRUPOS TUMORALES EN CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)										
TIPO TUMORAL	≤14 años Tasa bruta	ASRw	IC 95%	< 1 año	IC 95%	1-4 años	IC 95%	0-4 años	IC 95%	p-valor Razón tasas de incidencia
<i>I. Leucemias</i>	43,52	44,46	37,67-52,21	14,14	2,92-41,32	60,21	45,48-78,19	51,65	39,32-66,63	0,012
<i>II. Linfomas</i>	26,96	25,05	20,24-30,75	4,71	0,12-26,26	11,83	5,9-21,16	10,51	5,43-18,35	0,635
<i>III. SNC y médula</i>	39,03	39,98	33,53-47,4	37,71	16,28-74,29	49,46	36,21-65,97	47,28	35,51-61,68	0,592
<i>IV. SN Simpático</i>	13,48	15,76	11,58-20,94	65,98	36,07-110,71	25,8	16,53-38,4	33,27	23,54-45,66	0,007
<i>V. Retinoblastomas</i>	4,21	5,14	2,85-8,5	14,14	2,92-41,32	11,83	5,9-21,16	12,26	6,7-20,56	0,994
<i>VI. Renales</i>	9,56	10,77	7,42-15,14	28,28	10,38-61,55	18,28	10,65-29,27	20,14	12,76-30,21	0,49
<i>VII. Hepáticos</i>	2,25	2,79	1,22-5,49	28,28	10,38-61,55	2,15	0,26-7,77	7	3,02-13,8	0,002
<i>VIII. Óseos</i>	11,51	10,49	7,50-14,39	0	0	3,23	0,67-9,43	2,63	0,54-7,68	No calculable
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	8,42	8,66	5,80-12,48	14,14	2,92-41,32	9,68	4,42-18,37	10,51	5,43-18,35	0,782
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	4,21	4,33	2,41-7,28	14,14	2,92-41,32	3,23	0,67-9,43	5,25	1,93-11,43	0,164
<i>XI. N. epiteliales</i>	8,42	8,25	5,53-11,95	14,14	2,92-41,32	5,38	1,75-12,55	7	3,02-13,8	0,345
<i>XII. Otros tumores</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,559
<i>XIII. Histiocitosis</i>	5,62	5,98	3,62-9,34	14,14	2,92-41,32	7,53	3,03-15,51	8,75	4,2-16,1	0,182
TOTAL	177,18	181,66	167,54-196,69	249,8	187,12-326,74	208,59	180,27-240,09	216,24	190,11-244,96	0,279
TOTAL (sin histiocitosis)	172,69	176,67	162,77-191,48	235,66	174,91-310,69	201,06	173,27-232,03	207,49	181,91-235,65	0,315

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. N. epiteliales: neoplasias epiteliales; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 19: Incidencia de tumores infantiles global, en el grupo etario de 0-4 años de edad y por grupos tumorales en Castilla y León entre los años 2003-2014

En el estudio comparativo de las tasas de incidencia entre menores del año de edad y los niños de 1-4 años (**Anexo 5**) se apreciaron diferencias estadísticamente significativas para leucemias, más incidentes en el grupo de 1-4 años (tasa bruta de 60,21 casos por 10⁶ niños/año frente a 14,14 casos por 10⁶ niños/año, $p = 0,012$) y para los tumores del SNS (tasa bruta de 65,98 casos por 10⁶ niños/año frente a 25,8 casos por 10⁶ niños/año, $p = 0,007$) y tumores hepáticos (tasa bruta de 28,28 casos por 10⁶ niños/año frente a 2,15 casos por 10⁶ niños/año, $p = 0,002$), más incidentes en los niños menores de 1 año. La incidencia global en el grupo menor de un año fue superior a la del grupo de 1 a 4 años, sin significación estadística. En nuestra serie no se registró ningún caso de tumor óseo en niños menores del año de edad.

En el grupo de niños de 5-9 años los tumores hematológicos constituyeron casi el 50% de todos los cánceres diagnosticados a esta edad y la suma de éstos con los tumores del SNC representaron el 70% de todos los tumores. Por orden de frecuencia en este grupo de edad se diagnosticaron leucemias en un 29,21%, tumores del SNC con un 23,03% y linfomas en un 17,98% de los casos. Se observa un aumento de los tumores óseos (7,87%), constituyendo el cuarto tipo tumoral en frecuencia, con descenso de los tumores de origen embrionario (neuroblastomas, retinoblastomas y nefroblastomas), cuya suma de frecuencias constituyó el 10,68% de los tumores a esta edad. No se registraron casos de hepatoblastomas en estas edades (**Figura 28**).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN NIÑOS DE 5-9 AÑOS

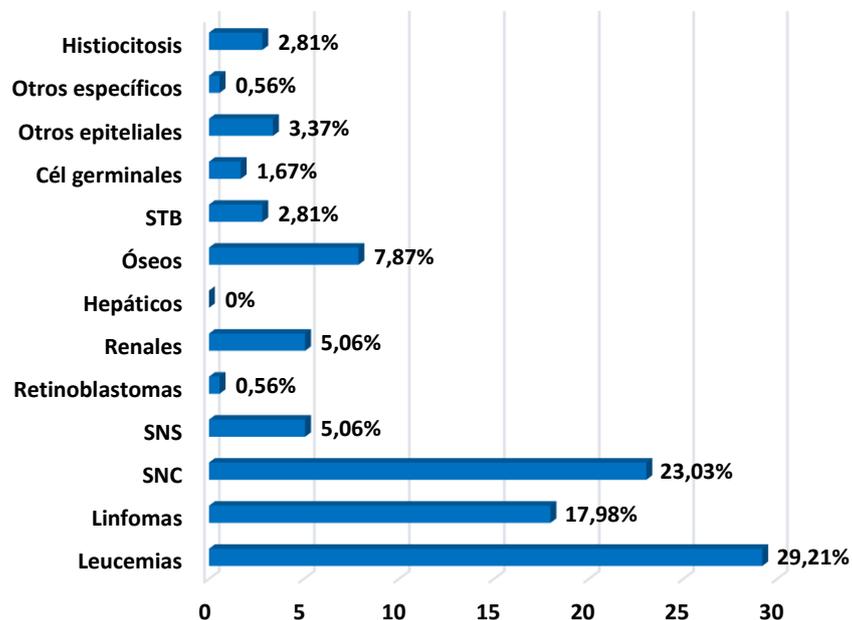


Figura 28: Distribución porcentual de grupos tumorales en niños de 5-9 años

En los niños de 10-14 años se mantuvo el patrón de predominio de leucemias, tumores del SNC y linfomas, con frecuencias muy similares entre los grupos tumorales, siendo los linfomas los más frecuentes (linfomas 25,24%, leucemias y tumores del SNC 21,36%,

respectivamente). Adquirieron mayor relevancia aún los tumores óseos (11,65%) y sarcomas de tejidos blandos (6,31%). Los tumores epiteliales presentaron un sustancial incremento (7,77%).

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE GRUPOS TUMORALES EN NIÑOS DE 10-14 AÑOS

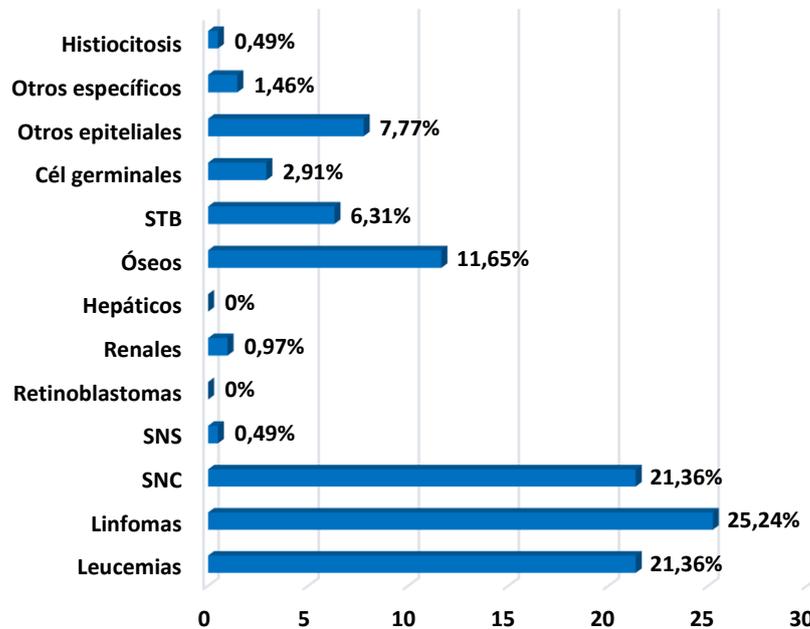


Figura 29: Distribución porcentual de grupos tumorales en niños de 10-14 años

La presencia de carcinomas, de escasa frecuencia pediátrica, aumentó con la edad (Tabla 22).

En total se diagnosticaron 30 carcinomas, 18 en niños (60%) y 12 en niñas (40%). De los 18 casos diagnosticados en varones, 10 se detectaron en el grupo de niños de 10-14 años (3 de tipificación desconocida, 2 nasofaríngeos, 2 cutáneos y 3 clasificados como “otros carcinomas y no especificados”). De los 12 diagnosticados en niñas, 6 fueron en el grupo de 10-14 años (3 tiroideos, 1 adrenocortical, 1 nasofaríngeo, 1 catalogado en el grupo de “otros carcinomas y no especificados”).

En función del grupo etario se distribuyeron las mayores tasas de incidencia por grupo tumoral de la siguiente forma (Tabla 20):

- Niños de 0-4 años: leucemias (51,65 casos por 10^6 niños/año), tumores de SNC y médula espinal (47,28 casos por 10^6 niños/año), tumores del SNS (33, casos por 10^6 niños/año), retinoblastomas (12,26 casos por 10^6 niños/año), tumores hepáticos (7 casos por 10^6 niños/año), tumores gonadales y de células germinales (5,25 casos por 10^6 niños/año) e histiocitosis (8,75 casos por 10^6 niños/año).
- Niños de 5-9 años: no presentan ningún grupo tumoral en el que se haya registrado la mayor tasa de incidencia de forma comparativa con los otros dos grupos.
- Niños de 10-14 años: linfomas (42,01 casos por 10^6 niños/año), tumores óseos (19,39 casos por 10^6 niños/año), neoplasias epiteliales (12,93 casos por 10^6 niños/año) y el grupo de otros tumores (2,42 casos por 10^6 niños/año).

Tabla 20: INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES POR GRUPO TUMORAL: GLOBALES (0-14 AÑOS) Y POR GRUPOS DE EDAD									
TIPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)								
	≤14 años Tasa bruta	ASRw	IC 95%	0-4 años	IC 95%	5-9 años	IC 95%	10-14 años	IC 95%
<i>I. Leucemias</i>	43,52	44,46	37,67 - 52,21	51,65	39,32-66,63	44,02	32,87-57,72	35,55	25,83-47,73
<i>II. Linfomas</i>	26,96	25,05	20,24 - 30,75	10,51	5,43-18,35	27,09	18,53-38,24	42,01	31,38-55,1
<i>III. SNC y médula</i>	39,03	39,98	33,53 - 47,4	47,28	35,51-61,68	34,7	24,9-47,08	35,55	25,83-47,73
<i>IV. SN Simpático</i>	13,48	15,76	11,58-20,94	33,27	23,54-45,66	7,62	3,48-14,46	0,81	0,02-4,5
<i>V. Retinoblastomas</i>	4,21	5,14	2,85-8,5	12,26	6,7-20,56	0,85	0,02-4,72	0	0
<i>VI. Renales</i>	9,56	10,77	7,42-15,14	20,14	12,76-30,21	7,62	3,48-14,46	1,62	0,2-5,84
<i>VII. Hepáticos</i>	2,25	2,79	1,22-5,49	7	3,02-13,8	0	0	0	0
<i>VIII. Óseos</i>	11,51	10,49	7,5-14,39	2,63	0,54-7,68	11,85	6,48-19,88	19,39	12,42-28,85
<i>IX. Sarc. de tej. blandos</i>	8,42	8,66	5,8-12,48	10,51	5,43-18,35	4,23	1,37-9,88	10,5	5,59-17,96
<i>X. G. y células germinales</i>	4,21	4,33	2,41-7,28	5,25	1,93-11,43	2,54	0,52-7,42	4,85	1,78-10,55
<i>XI. N. epiteliales</i>	8,42	8,25	5,53-11,95	7	3,02-13,8	5,08	1,86-11,05	12,93	7,39-21
<i>XII. Otros tumores</i>	1,12	0,99	0,26 – 2,75	0	0	0,85	0,02-4,72	2,42	0,5-7,08
<i>XIII. Histiocitosis</i>	4,49	4,99	2,81 – 8,19	8,75	4,2-16,1	4,23	1,37-9,88	0,81	0,02-4,5
TOTAL	177,18	181,66	167,54-196,69	216,24	190,11-244,96	150,67	129,35-174,5	166,44	144,49-190,79
TOTAL sin histiocitosis	172,69	176,67	162,77-191,48	207,49	181,91-235,65	146,43	125,43-169,96	165,63	143,74-189,93

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. N. epiteliales: neoplasias epiteliales; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central. G. y células germinales: Gonadales y células germinales.

Tabla 20: Incidencia de tumores infantiles global, por grupos de edad y grupos tumorales

Las tasas de incidencia de cáncer infantil fueron distintas en función del grupo de edad (**Tabla 20**). En niños de 0-4 años se registró la mayor tasa bruta de incidencia, con 216,24 casos por 10⁶ niños/año, seguida por el grupo de 10-14 años, con una tasa de 166,44 casos por 10⁶ niños/año y, finalmente, por el de 5-9 años, con 150,67 casos por 10⁶ niños/año. La incidencia en el grupo de 0-4 años era significativamente mayor que en el resto de grupos ($p = 0,0003$ en la comparación de tasas entre niños de 0-4 años y de 5-9 años; $p = 0,006$ al compararlos frente a los niños de 10-14 años) (**Anexo 6**). La incidencia de leucemias fue mayor a menor edad, pero sin diferencias significativas por grupos. Los linfomas fueron significativamente más incidentes en los grupos de edad mayores de 5 años en relación a los niños de 0 a 4 años ($p = 0,006$ al comparar la tasas de niños de 5-9 años frente a los de 0-4 y $p < 0,001$ al comparar los de 10-14 años frente a los niños de 0-4 años). Para los tumores del SNC no se encontraron diferencias significativas en las razones de incidencia por grupos de edad.

Al calcular la razón de tasas de incidencia entre grupos etarios para el resto de grupos tumorales se encontró que los tumores del sistema nerviosos simpático (neuroblastoma) fueron significativamente más incidentes en niños de 0-4 años ($p < 0,001$), al igual que los retinoblastomas ($p = 0,0008$) y tumores hepáticos (todos diagnosticados en menores de 4 años) (**Anexo 7**). Los tumores renales fueron significativamente más incidentes en niños de 0-4 años ($p = 0,017$ comparados con niños de 5-9 años y $p < 0,001$ al compararlos con los de 10-14 años), mientras que los tumores óseos lo fueron a partir de los 5 años de forma significativa ($p = 0,017$ al compararlos con niños de 0-4 años y $p < 0,001$ al comparar niños de 0-4 años frente a los de 10-14 años). Para el resto de tumores las diferencias en las tasas de incidencia no alcanzaron la significación estadística.

No se calcularon algunas razones de incidencia de los tumores sin representación en algunos grupos de edad (Retinoblastomas) y en Hepáticos en los que el 100% se presentaron en los menores de 4 años.

Se efectuó el análisis de la incidencia por grupo de edad en función del subgrupo tumoral de los tres tipos tumorales más frecuentes (leucemias, linfomas y tumores del SNC y ME), encontrando los siguientes hallazgos (**Tabla 21 y Anexos 8, 9 y 10**):

- Con respecto a las leucemias, la leucemia aguda linfocítica fue el subgrupo tumoral más frecuente en los tres rangos de edad estudiados, con mayor incidencia en el grupo de menor edad con respecto a los grupos de 5-9 y 10-14 años (**Anexo 8**) [49,9 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 37,8-64,65) en los menores de 5 años frente a 23,43 casos por 10⁶ niños/año en pacientes de 10-14 años (IC al 95%: 15,69-33,65)], mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$). Las leucemias agudas no linfocíticas y mieloblásticas aumentaron su incidencia progresivamente con la edad. En el caso de las leucemias agudas no linfocíticas pasaron de una incidencia de 1,75 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 0,21-6,33) en los menores de 5 años a 9,7 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 5,01-16,94) en pacientes de 10-14 años, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,019$). Con respecto a las leucemias mieloides crónicas, se registraron escasos pacientes en la serie, sin hallar ninguno en el tramo de edad de 0-4 años. El resto de leucemias mostraron tasas de incidencia nulas o muy bajas (**Tabla 21**).

- En cuanto a los linfomas, se objetivó un incremento de incidencia con la edad que muestra diferencias estadísticamente significativas, de forma que los mayores de 5 años y, sobre todo, los niños de 10-14 años, tuvieron mayores tasas de incidencia [10,51 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 5,43-18,35) en menores de 5 años frente a 42,01 casos por 10^6 niños/año en pacientes de 10-14 años (IC al 95%: 31,38-55,1)], $p = 0,006$ en la comparativa de tasas de incidencia entre los grupos de 0-4 años y 5-9 años, a favor del 2º grupo; $p < 0,001$ comparando el grupo de menores de 5 años con el de 10-14 años, a favor de este último. Al analizar por subtipo de linfomas, encontramos que los niños diagnosticados de Enfermedad de Hodgkin muestran ese hallazgo, presentando mayor tasa de incidencia al aumentar la edad [0,88 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 0,02-4,88) en menores de 5 años frente a 26,66 casos por 10^6 niños/año en pacientes de 10-14 años (IC al 95%: 18,35-37,44)], mostrando diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos entre sí, con $p < 0,001$. Para el resto de subtipos las diferencias entre grupos etarios no alcanzaron la significación estadística (**Anexo 9**).
- El análisis comparativo de las tasas de incidencia por grupos de edad en función del subtipo de tumor del SNC y ME no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos (**Anexo 10**).

Tabla 21: INCIDENCIA POR GRUPO, SUBGRUPO TUMORAL Y GRUPO DE EDAD PARA LOS TRES TIPOS TUMORALES MÁS FRECUENTES CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)

TIPO TUMORAL	≤14 años Tasa bruta	ASRw	IC 95%	0-4 años	IC 95%	5-9 años	IC 95%	10-14 años	IC 95%
<i>I. Leucemias</i>	43,52	44,46	37,67 - 52,21	51,65	39,32-66,63	44,02	32,87-57,72	35,55	25,83-47,73
Aguda linfocítica	35,66	37,31	31,01 – 44,57	49,9	37,8-64,65	34,7	24,9-47,08	23,43	15,69-33,65
Aguda no linfocítica	6,46	5,92	3,74 – 9,02	1,75	0,21-6,33	7,62	3,48-14,46	9,7	5,01-16,94
Mieloide crónica	0,84	0,75	0,17 – 2,44	0	0	0,85	0,02-4,72	1,62	0,2-5,84
Otras linfocíticas	0,28	0,25	0 – 1,69	0	0	0,85	0,02-4,72	0	0
Otras y no especificadas	0,28	0,25	0 – 1,69	0	0	0	0	0,81	0,02-4,5
<i>II. Linfomas</i>	26,96	25,05	20,24 - 30,75	10,51	5,43-18,35	27,09	18,53-38,24	42,01	31,38-55,1
Enfermedad de Hodgkin	12,64	11,27	8,2 – 15,21	0,88	0,02-4,88	9,31	4,65-16,66	26,66	18,35-37,44
Linfoma no Hodgkin	5,62	5,27	3,2 – 8,3	2,63	0,54-7,68	7,62	3,48-14,46	6,46	2,79-12,74
Linfoma de Burkitt	7,3	7,17	4,66 – 10,64	6,13	2,46-12,63	8,46	4,06-15,57	7,27	3,33-13,8
Otros linforreticulares	0,56	0,5	0,04 – 2,05	0	0	1,69	0,21-6,12	0	0
Otras y no especificadas	0,84	0,85	0,17 – 2,66	0,88	0,02-4,88	0	0	1,62	0,2-5,84
<i>III. SNC y médula</i>	39,03	39,98	33,53 - 47,4	47,28	35,51-61,68	34,7	24,9-47,08	35,55	25,83-47,73
Ependimoma	5,05	5,48	3,21 – 8,75	8,75	4,2-16,1	4,23	1,37-9,88	2,42	0,5-7,08
Astrocitoma	10,11	10,26	7,16 – 14,36	11,38	6,06-19,46	11	5,86-18,82	8,08	3,87-14,86
Neuroectodérmicos. PNET	7,3	7,67	4,98 – 11,35	10,51	5,43-18,35	5,93	2,38-12,21	5,66	2,27-11,65

Otros gliomas	3,09	3,33	1,63 – 6,08	5,25	1,93-11,43	0	0	4,04	1,31-9,43
Otros SNC especific. (craneof.)	3,37	3,18	1,62 – 5,73	1,75	0,21-6,33	3,39	0,92-8,67	4,85	1,78-10,55
Otros no especificados	10,11	10,05	7,02-14,08	9,63	4,81-17,23	10,16	5,25-17,74	10,5	5,59-17,96
TOTAL	177,18	181,66	167,54-196,69	216,24	190,11-244,96	150,67	129,35-174,5	166,44	144,49-190,79
TOTAL sin histiocitosis	172,69	176,67	162,77-191,48	207,49	181,91-235,65	146,43	125,43-169,96	165,63	143,74-189,93

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. SNC: sistema nervioso central. PNET: tumor neuroectodérmico primitivo. Especific: especificados. Craneof: craneofaringioma.

Tabla 21: Incidencia por grupo, subgrupo tumoral y grupo de edad para los tres tipos tumorales más frecuentes

4.2.3. DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA TUMORAL POR SEXO

En la serie para el global de tumores la incidencia fue superior en niños, con una razón de masculinidad de 1,29. Por grupos tumorales la tendencia se mantuvo salvo en leucemias y tumores gonadales y de células germinales.

En varones (Tabla 22 y Figura 30) los más frecuentes fueron los tumores del SNC (22,5%), seguidos de leucemias (20,5%), linfomas (18,8%), tumores del SNS (8,4%), tumores óseos (6,2%) y sarcomas de tejidos blandos (6%). En mujeres, los más frecuentes fueron las leucemias (29,8%), seguidas por tumores del SNC (21,5%), linfomas (10,5%), tumores óseos (6,9%) y del SNS (6,5%). Se objetiva una frecuencia 5,5 veces mayor de tumores gonadales y de células germinales en mujeres (4,4%) respecto a varones (0,8%).

Tabla 22: CASOS POR GRUPO DE TUMORES INFANTILES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ICCC-3 EN FUNCIÓN DEL SEXO							
Grupo diagnóstico ICCC-3	Frecuencia		Razón de masculinidad M/F	Porcentaje		Porcentaje acumulado	
	Varón	Mujer		Varón	Mujer	Varón	Mujer
<i>I. Leucemias</i>	73	82	0,89	20,5	29,8	20,5	29,8
<i>II. Linfomas</i>	67	29	2,31	18,8	10,5	39,3	40,3
<i>III. SNC y médula</i>	80	59	1,36	22,5	21,5	61,8	61,8
<i>IV. Sistema nervioso simpático</i>	30	18	1,67	8,4	6,5	70,2	68,3
<i>V. Retinoblastomas</i>	10	5	2	2,9	1,8	73,1	70,1
<i>VI. Renales</i>	18	16	1,13	5	5,8	78,1	75,9
<i>VII. Hepáticos</i>	4	4	1	1,1	1,4	79,2	77,3
<i>VIII. Óseos</i>	22	19	1,16	6,2	6,9	85,4	84,2
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	21	9	2,33	6	3,4	91,4	87,6
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	3	12	0,25	0,8	4,4	92,2	92
<i>XI. Neoplasias epiteliales</i>	18	12	1,5	5	4,4	97,2	96,4
<i>XII. Otros tumores</i>	1	3	0,33	0,3	1,1	97,5	97,5
<i>XIII. Histiocitosis</i>	9	7	1,29	2,5	2,5	100	100
TOTAL	356	275	1,29	100	100		
TOTAL sin histiocitosis	347	268	1,29				

Tabla 22: Casos por grupo de tumores infantiles según la clasificación ICCC-3 distribuidos en función del sexo. M/F: Masculino/Femenino.

DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LAS FRECUENCIAS POR GRUPO TUMORAL ICCC-3 Y SEXO

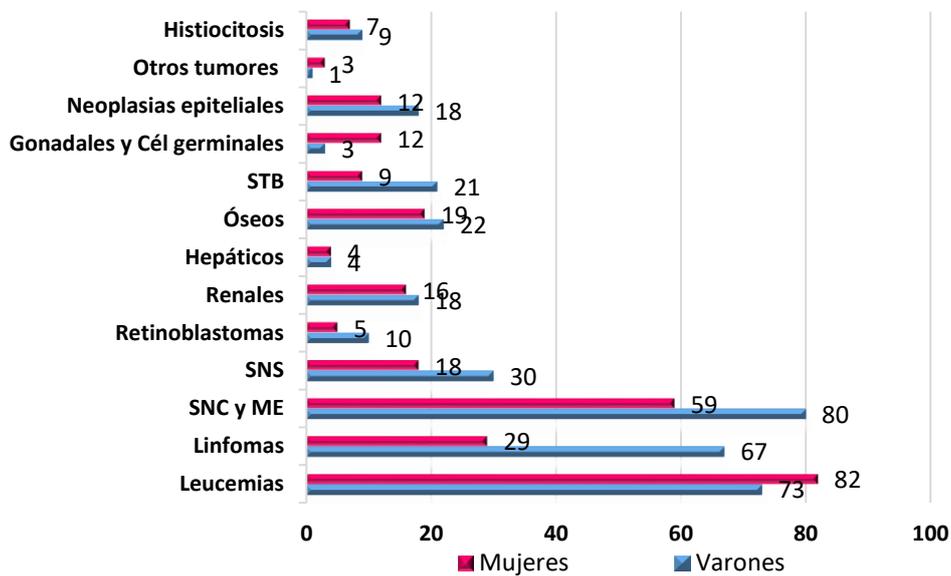


Figura 30: Distribución global de las frecuencias por grupo tumoral ICCC-3 y por sexo

Las diferencias entre sexos para los diferentes grupos tumorales se muestran igualmente al analizar las tasas de incidencia (**Tabla 23 y Anexo 11**):

- La incidencia global de tumores en niños fue superior a la que presentan las niñas, con valores de 199,68 (bruta) y 205,43 (ASRw) casos por 10^6 niños/año frente a 158,77 (bruta) y 164,59 (ASRw) casos por 10^6 niños/año, con razón de tasa de incidencia por sexo estadísticamente significativa ($p = 0,012$).
- En niños, los tumores del SNC presentaron las mayores tasas de incidencia bruta (44,87) y ASRw (46,82) casos por 10^6 niños/año, seguidos por leucemias [40,95 (bruta) y 40,65 (ASRw) casos por 10^6 niños/año], linfomas [37,58 (bruta) y 35,2 (ASRw) casos por 10^6 niños/año] y tumores del SNS [16,83 (bruta) y 20,34 (ASRw) casos por 10^6 niños/año].
- Sin embargo, las niñas presentaron las mayores tasas de incidencia en leucemias, con 47,34 (bruta) y 49,8 (ASRw) casos por 10^6 niños/año, seguidos por tumores del SNC [34,06 (bruta) y 34,71 (ASRw) casos por 10^6 niños/año], linfomas [16,74 (bruta) y 15,01 (ASRw) casos por 10^6 niños/año], óseos [10,97 (bruta) y 10,12 (ASRw) casos por 10^6 niños/año] y tumores del SNS [10,39 (bruta) y 12,32 (ASRw) casos por 10^6 niños/año] como los más incidentes.
- Por razón de tasas de incidencia se apreciaron diferencias estadísticamente significativas para los linfomas en el caso de los niños ($p < 0,001$) y los tumores gonadales y de células germinales en niñas ($p = 0,027$). En el global de tumores se apreciaron esas diferencias en los niños, mostrando tasas de incidencia de cáncer infantil mayores de forma estadísticamente significativa ($p = 0,012$).

Tabla 23: INCIDENCIA DE CÁNCER INFANTIL POR GRUPOS TUMORALES Y SEXO EN CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)											
CLASIFICACIÓN ICCC-3	Niños					Niñas					p-valor Razón de tasas
	n	%	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	n	%	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	
I. Leucemias	73	20,5	40,95	40,65	31,71-51,53	82	29,8	47,34	49,8	39,46-62,12	0,33
II. Linfomas	67	18,8	37,58	35,2	27,17-45,12	29	10,5	16,74	15,01	10,02-21,88	0,0004
III. SNC y médula	80	22,5	44,87	46,82	36,94-58,71	59	21,5	34,06	34,71	26,29-45,08	0,166
IV. Sistema nervioso simpático	30	8,4	16,83	20,34	13,64-29,24	18	6,5	10,39	12,32	7,27-19,56	0,16
V. Retinoblastomas	10	2,9	5,61	7,12	3,39-13,14	5	1,8	2,89	3,6	1,15-8,38	2,353
VI. Renales	18	5	10,1	11,75	6,9-18,8	16	5,8	9,24	10,47	5,96-17,16	0,986
VII. Hepáticos	4	1,1	2,24	2,95	0,79-7,56	4	1,4	2,31	2,88	0,77-7,35	1,215
VIII. Óseos	22	6,2	12,34	10,89	6,8-16,91	19	6,9	10,97	10,12	6,05-16,14	0,887
IX. Sarcomas de tejidos blandos	21	6	11,78	11,93	7,31-18,6	9	3,4	5,2	5,64	2,55-10,94	0,062
X. Gonadales y células germinales	3	0,8	1,68	1,96	0,37-5,97	12	4,4	6,93	6,96	3,57-12,46	0,027
XI. Neoplasias epiteliales	18	5	10,1	9,72	5,71-15,75	12	4,4	6,93	6,96	3,57-12,46	0,442
XII. Otros tumores	1	0,3	0,56	0,48	0-3,45	3	1,1	1,73	1,53	0,3-4,96	0,586
XIII. Histiocitosis	9	2,5	5,05	5,63	2,54-10,98	7	2,5	4,04	4,62	1,85-9,67	2,888
TOTAL	356	100	199,68	205,43	184,19-228,61	275	100	158,77	164,59	145,46-185,68	0,012
TOTAL sin histiocitosis	347	100	194,63	199,81	178,91-222,65	268	100	154,83	160,13	141,26-180,93	0,012

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central; Tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. 0–14 años.

N. epiteliales: neoplasias epiteliales; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 23: Incidencia de Cáncer infantil por grupos tumorales según la clasificación ICCC-3 y sexo

4.2.4. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO TUMORAL, GRUPO DE EDAD Y SEXO

Los casos distribuidos en base a los grupos etario y al sexo se muestran en el **Anexo 12** y en él se aprecia:

- En general, en los 3 grupos de edad se observó un predominio de casos del sexo masculino (razón M/F >1).
- *Pacientes de 0-4 años*: predominio del sexo femenino en leucemias, tumores óseos y tumores gonadales y de células germinales (razón M/F < 1), ausencia de diferencias con

respecto a tumores hepáticos, epiteliales y al grupo de histiocitosis (razón M/F= 1) y predominio del sexo masculino en el resto de grupos tumorales (razón M/F >1).

- Pacientes de 5-9 años: predominio del sexo femenino en leucemias, tumores renales, tumores óseos gonadales y de células germinales (razón M/F < 1) y predominio del sexo masculino en el resto de grupos tumorales con representación (razón M/F >1).
- Pacientes de 10-14 años: predominio del sexo femenino en tumores gonadales y de células germinales y en el grupo de “otros tumores” (razón M/F < 1) y predominio del sexo masculino en el resto de grupos tumorales con representación (razón M/F >1).

Analizando los casos en función del grupo tumoral, grupo etario y sexo, se constataron cuatro grupos tumorales, en nuestra serie, que mostraron claros cambios en función de la edad con respecto al sexo, estos fueron:

- Leucemias: predominio en niñas hasta los 9 años.
- Linfomas: predominio en niños en todos los grupos etarios, con mayor razón de masculinidad en el grupo de 0-4 años (razón M/F = 11).
- Tumores óseos: predominio en niñas hasta los 9 años, claro predominio posterior en varones.
- Tumores gonadales y de células germinales: predominio en niñas en todos los rangos etarios.

4.2.5. DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA DE CÁNCER INFANTIL SEGÚN DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN ÁREAS RURAL Y URBANA

Durante los años de estudio la población media de niños menores de 15 años residentes en Castilla y León fue de 296.776 niños/año, de los cuales 131.762 (44,4%) pertenecían al medio rural y 165.014 (55,6%) al urbano. La **Tabla 24** muestra la distribución de dicha población en función del grupo etario y del medio poblacional.

Tabla 24: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2014 EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL MEDIO POBLACIONAL		
POBLACIÓN URBANA TOTAL	0-4 años	52.979
	5-9 años	55.186
	10-14 años	56.849
	<i>Total Urbana</i>	165.014
POBLACIÓN RURAL TOTAL	0-4 años	42.208
	5-9 años	43.264
	10-14 años	46.290
	<i>Total Rural</i>	131.762
POBLACIÓN PEDIÁTRICA TOTAL EN CASTILLA Y LEÓN	0-4 años	95.187
	5-9 años	98.450
	10-14 años	103.139
	<i>TOTAL</i>	296.776

Tabla 24: Distribución de la Población Pediátrica Castellano-Leonesa entre los años 2003-2014 en función de la edad y del medio poblacional (rural/urbano) [160]

En las siguientes **Tablas 25 y 26** se muestra la distribución e incidencia del cáncer infantil en función del grupo tumoral, el medio poblacional que habita (rural o urbano) y el grupo de edad.

Del total de 631 tumores infantiles registrados en el periodo de estudio, en 27 casos (4,3%) se conoció la provincia de diagnóstico pero no se pudo determinar el núcleo poblacional y, por tanto, no se pudieron clasificar entre medio rural y urbano.

Entre los 604 casos tumorales de los que se conoció el domicilio se registró mayor número de tumores en el medio urbano que en el rural, 344 casos en medio urbano (54,5%) frente a 260 en el medio rural (41,2%). Este hallazgo se observó en la mayoría de los grupos tumorales: sarcomas de tejidos blandos (73,33% urbanos frente 23,33% rurales), tumores óseos (73,14% urbanos frente 24,39% rurales), retinoblastomas (66,67% urbanos frente 33,33% rurales), hepáticos (62,50% urbanos frente 37,50% rurales), histiocitosis (62,5% urbanos frente 37,5% rurales), tumores del SNC y ME (60,43% urbanos frente 38,13% rurales), gonadales y de

células germinales (60% urbanos frente 40% rurales), otros tumores (60% urbanos frente 40% rurales), renales (55,88% urbanos frente 35,29% rurales), tumores del SNS (54,17% urbanos frente 39,58% rurales) y linfomas (51,04% urbanos frente 43,75% rurales). Sin embargo, tanto en leucemias (50,97% rurales frente 42,58% urbanos) como en los tumores epiteliales (50% rurales frente 43,33% urbanos) se computó mayor número de casos en el medio rural.

Tabla 25: DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER INFANTIL SEGÚN DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN ÁREAS RURAL Y URBANA, POR GRUPO TUMORAL Y GRUPO DE EDAD									
TIPO TUMORAL ICCC-3 Y POBLACIÓN ESTUDIADA		GRUPOS DE EDAD						TOTAL	
		0-4 años		5-9 años		10-14 años			
		n	%	n	%	n	%	n	%
I. Leucemias	Total	59	38,06	52	33,55	44	28,39	155	100
	<i>Rural</i>	30	37,97	27	34,18	22	27,85	79	50,97
	<i>Urbana</i>	23	34,85	23	34,85	20	30,3	66	42,58
	<i>Desconocida</i>	6	60	2	20	2	20	10	6,45
II. Linfomas	Total	12	12,5	32	33,33	52	54,17	96	100
	<i>Rural</i>	6	14,29	12	28,57	24	57,14	42	43,75
	<i>Urbana</i>	6	12,24	17	34,69	26	53,06	49	51,04
	<i>Desconocida</i>	0	0	3	60	2	40	5	5,2
III. SNC y ME	Total	54	38,85	41	29,5	44	31,65	139	100
	<i>Rural</i>	18	33,96	17	32,08	18	33,96	53	38,13
	<i>Urbana</i>	35	41,67	24	28,57	25	29,76	84	60,43
	<i>Desconocida</i>	1	50	0	0	1	50	2	1,44
IV. SNS	Total	38	79,17	9	18,75	1	2,08	48	100
	<i>Rural</i>	15	78,95	4	21,05	0	0	19	39,58
	<i>Urbana</i>	20	76,92	5	19,23	1	3,85	26	54,17
	<i>Desconocida</i>	3	100	0	0	0	0	3	6,25
V. Retinoblastomas	Total	14	93,33	1	6,67	0	0	15	100
	<i>Rural</i>	5	100	0	0	0	0	5	33,33
	<i>Urbana</i>	9	90	1	10	0	0	10	66,67
	<i>Desconocida</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
VI. Renales	Total	23	37,65	9	26,47	2	5,55	34	100
	<i>Rural</i>	6	50	5	41,67	1	8,33	12	35,29
	<i>Urbana</i>	15	75,95	3	15,79	1	5,26	19	55,88
	<i>Desconocida</i>	2	66,67	1	33,33	0	0	3	8,82
VII. Hepáticos	Total	8	100	0	0	0	0	8	100
	<i>Rural</i>	3	100	0	0	0	0	3	37,5

	<i>Urbana</i>	5	100	0	0	0	0	5	62,5
	<i>Desconocida</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>VIII. Óseos</i>	<i>Total</i>	3	7,32	14	34,5	24	58,54	41	100
	<i>Rural</i>	3	30	2	20	5	50	10	24,39
	<i>Urbana</i>	0	0	12	40	18	60	30	73,17
	<i>Desconocida</i>	0	0	0	0	1	100	1	2,44
<i>IX. STB</i>	<i>Total</i>	12	40	5	16,67	13	43,33	30	100
	<i>Rural</i>	2	28,57	1	14,29	4	57,14	7	23,33
	<i>Urbana</i>	9	40,91	4	18,18	9	40,91	22	73,33
	<i>Desconocida</i>	1	100	0	0	0	0	1	3,33
<i>X. Gonadal y de célula germinal</i>	<i>Total</i>	6	40	3	20	6	40	15	100
	<i>Rural</i>	2	33,33	1	16,67	3	50	6	40
	<i>Urbana</i>	4	66,67	2	22,22	3	33,33	9	60
	<i>Desconocida</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>XI. Epiteliales</i>	<i>Total</i>	8	26,67	6	20	16	53,33	30	100
	<i>Rural</i>	1	6,67	4	26,7	10	66,67	15	50
	<i>Urbana</i>	5	38,46	2	15,38	6	46,15	13	43,33
	<i>Desconocida</i>	2	100	0	0	0	0	2	6,67
<i>XII. Otros tumores</i>	<i>Total</i>	0	0	1	25	3	75	4	100
	<i>Rural</i>	0	0	0	0	2	66,67	2	50
	<i>Urbana</i>	0	0	1	100	1	33,33	2	50
	<i>Desconocida</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>XIII. Histiocitosis</i>	<i>Total</i>	10	62,5	5	31,25	1	6,25	16	100
	<i>Rural</i>	4	40	2	40	0	0	6	37,5
	<i>Urbana</i>	6	60	3	60	1	100	10	62,5
	<i>Desconocida</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	<i>Total global</i>	247	39,14	178	28,21	206	32,65	631	100
	<i>Total conocida</i>	232	38,41	172	28,48	200	33,11	604	95,72
	<i>Rural</i>	95	36,54	75	28,85	89	34,23	260	41,2
	<i>Urbana</i>	137	39,83	97	28,2	111	32,27	344	54,52
	<i>Desconocida</i>	15	55,55	6	22,22	6	22,22	27	4,28

Tabla 25: Distribución por grupo tumoral, población estudiada (rural o urbana) y grupo de edad

En la **Tabla 26** se muestran las tasas de incidencia de cada tipo de tumor en función del medio habitado de forma global y para grupo de edad.

TABLA 26: INCIDENCIA POR TIPO TUMORAL SEGÚN EL MEDIO POBLACIONAL DE FORMA GLOBAL Y POR GRUPO DE EDAD

TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	Total niños/as menores de 15 años				0-4 años		5-9 años		10-14 años	
		n	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	n	Tasa bruta	n	Tasa bruta	n	Tasa bruta
I. Leucemias	Total	155	43,52	44,46	37,67-52,21	59	51,65	52	44,02	44	35,55
	<i>Rural</i>	79	49,96	51,08	40,31-64,02	30	59,23	27	52,01	22	39,61
	<i>Urbana</i>	66	33,33	33,65	25,93-43,07	23	36,18	23	34,73	20	29,32
II. Linfomas	Total	96	26,96	25,05	20,24-30,75	12	10,51	32	27,09	52	42,01
	<i>Rural</i>	42	26,56	24,78	17,81-33,86	6	11,85	12	23,11	24	43,21
	<i>Urbana</i>	49	24,75	23,01	16,97-30,71	6	9,44	17	25,67	26	38,11
III. SNC y ME	Total	139	39,03	39,98	33,53-47,4	54	47,28	41	34,7	44	35,55
	<i>Rural</i>	53	33,52	33,75	25,18-44,48	18	35,54	17	32,74	18	32,4
	<i>Urbana</i>	84	42,42	43,87	34,86-54,58	35	55,05	24	36,24	25	36,65
IV. SNS	Total	48	13,48	15,76	11,58-20,94	38	33,27	9	7,62	1	0,81
	<i>Rural</i>	19	12,02	14,08	8,44-22,09	15	29,62	4	7,7	0	0
	<i>Urbana</i>	26	13,13	15,22	9,88-22,41	20	31,46	5	7,55	1	1,47
V. Retinoblastomas	Total	15	4,21	5,14	2,85-8,5	14	12,26	1	0,85	0	0
	<i>Rural</i>	5	3,16	3,94	1,26-9,18	5	9,87	0	0	0	0
	<i>Urbana</i>	10	5,05	6,09	2,91-11,26	9	14,16	1	1,51	0	0
VI. Renales	Total	34	9,56	10,77	7,42-15,14	23	20,14	9	7,62	2	1,62
	<i>Rural</i>	12	7,59	8,11	4,16-14,45	6	11,85	5	9,63	1	1,8
	<i>Urbana</i>	19	9,6	11,19	6,73-17,58	15	23,59	3	4,53	1	1,47
VII. Hepáticos	Total	8	2,25	2,79	1,22-5,49	8	7	0	0	0	0
	<i>Rural</i>	3	1,9	2,36	0,47-6,88	3	5,92	0	0	0	0
	<i>Urbana</i>	5	2,53	3,14	0,99-7,34	5	7,86	0	0	0	0
VIII. Óseos	Total	41	11,51	10,49	7,5-14,39	3	2,63	14	11,85	24	19,39
	<i>Rural</i>	10	6,32	6,26	2,95-11,84	3	5,92	2	3,85	5	9
	<i>Urbana</i>	30	15,15	13,43	9,04-19,43	0	0	12	18,12	18	26,39
IX. STB	Total	30	8,42	8,66	5,8-12,48	12	10,51	5	4,23	13	10,5
	<i>Rural</i>	7	4,43	4,35	1,74-9,32	2	3,95	1	1,93	4	7,2
	<i>Urbana</i>	22	11,11	11,47	7,12-17,62	9	14,16	4	6,04	9	13,19
X. Gonadal y de célula germinal	Total	15	4,21	4,33	2,41-7,28	6	5,25	3	2,54	6	4,85
	<i>Rural</i>	6	3,79	3,8	1,38-8,64	2	3,95	1	1,93	3	5,4
	<i>Urbana</i>	9	4,55	4,75	2,14-9,25	4	6,29	2	3,02	3	4,4
XI. Epiteliales	Total	30	8,42	8,25	5,53-11,95	8	7	6	5,08	16	12,93
	<i>Rural</i>	15	9,49	8,58	4,77-14,51	1	1,97	4	7,7	10	18

	<i>Urbana</i>	13	6,57	6,72	3,56-11,73	5	7,86	2	3,02	6	8,8
<i>XII. Otros tumores</i>	<i>Total</i>	4	1,23	1,08	0,28-3,01	0	0	1	0,85	3	2,42
	<i>Rural</i>	2	1,38	1,2	0,13-5,01	0	0	0	0	2	3,6
	<i>Urbana</i>	2	1,1	0,98	0,13-4,05	0	0	1	1,51	1	1,47
<i>XIII. Histiocitosis</i>	<i>Total</i>	16	4,9	5,44	3,07-8,94	10	8,75	5	4,23	1	0,81
	<i>Rural</i>	6	4,14	4,67	1,69-10,37	4	7,9	2	3,85	0	0
	<i>Urbana</i>	10	5,51	6,05	2,87-11,31	6	9,44	3	4,53	1	1,47
TOTAL	<i>Total global</i>	631	177,18	181,66	167,54-196,69	247	216,24	178	150,67	206	166,4
	<i>Total conocida</i>	604	169,6	173,44	159,68-188,13	232	203,11	172	145,59	200	161,59
	<i>Rural</i>	260	164,44	169,43	149,17-191,81	95	187,56	75	144,46	89	160,22
	<i>Urbana</i>	344	173,72	177,3	158,82-197,44	137	215,49	97	146,47	111	162,71

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. Tasas anuales de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años y ajustadas por edad en Castilla y León.

Tabla 26: Tasas de incidencia de cada tipo tumoral según el medio habitado de forma global y por grupo de edad

De forma global, la tasa bruta de incidencia de tumores infantiles en medio urbano fue de 173,72 casos por 10⁶ niños/año, con una ASRw de 177,3 casos por 10⁶ niños/año, [IC al 95% 158,82-197,44] y en el medio rural una tasa bruta de 164,44 casos por 10⁶ niños/año y una ASRw de 169,43 casos por 10⁶ niños/año, [IC al 95% 149,17-191,81] sin diferencias estadísticamente significativas en la razón de tasas (**Anexo 13**).

La comparación de tasas de incidencia por grupo tumoral en función de la población estudiada (rural o urbana), mostró diferencias estadísticamente significativas para las leucemias con predominio en el medio rural y para los tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos en el medio urbano.

- Las leucemias presentaron tasas de incidencia de 49,96 casos por 10⁶ niños/año (bruta) con ASRw de 51,08 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 40,31-64,02) frente a una tasa bruta de 33,33 casos por 10⁶ niños/año con ASRw 33,65 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 25,93-43,07) (p 0,018).
- En el caso de los tumores óseos mostraron tasas de 15,15 casos por 10⁶ niños/año (bruta) con ASRw de 13,43 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 9,04-19,43) frente a tasas en medio rural de 6,32 casos por 10⁶ niños/año (bruta) con ASRw de 6,26 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 2,95-11,84) (p 0,021).
- Para los sarcomas de tejidos blandos las tasas en medio urbano fueron de 11,11 casos por 10⁶ niños/año (bruta) con ASRw de 11,47 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 7,12-17,62) frente a tasas en medio rural de 4,43 casos por 10⁶ niños/año (bruta) con ASRw de 4,35 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 1,74-9,32) (p 0,045).

Analizando las tasas de incidencia en función del grupo tumoral, el medio habitado (rural o urbano) y el grupo etario, como se observa en el **Anexo 13** y en las Tablas de los **Anexos 14-16**, encontramos los siguientes hallazgos:

- La razón de tasas de incidencia global de tumores para niños de 0-4 años alcanzó la significación estadística a favor del predominio de tumores en medio urbano, con una tasa bruta de 215,49 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 180,92-254,75) en medio urbano frente a 187,56 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 151,75-229,29) ($p=0,001$). Sin embargo en este grupo de edad la única tasa de incidencias que alcanza la significación estadística es la comparación de leucemias por medio a favor de un predominio en el medio rural ($p < 0,001$), mostrando una tasa bruta de 59,23 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 39,96-84,56) en dicho medio frente a una tasa bruta de 36,18 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 22,93-54,28) en población urbana (**Anexo 14**).
- En el grupo de niños de 5-9 años la única tasa de incidencias que alcanza la significación estadística es la comparación de tumores óseos a favor de su predominio en el medio urbano ($p = 0,041$), con una tasa bruta de 18,12 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 9,36-31,65) en dicho medio frente a una tasa bruta de 3,85 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 0,47-13,92) en población rural (**Anexo 15**).
- En el grupo de 10-14 años la única tasa de incidencias que alcanza la significación es la comparativa de tumores óseos en medio rural y urbano a favor de su predominio en el medio urbano ($p = 0,043$), con una tasa bruta de 26,39 casos por 10⁶ niños (IC al 95%: 15,64-41,7) en dicho medio frente a una tasa bruta de 9 casos por 10⁶ niños (IC al 95%: 2,92-21,01) en población rural (**Anexo 16**).

4.2.6. DISTRIBUCIÓN E INCIDENCIA TUMORAL POR PROVINCIAS CASTELLANO-LEONESAS Y MEDIO POBLACIONAL (URBANO Y RURAL)

Como se aprecian en la **Tabla 27** y **Figura 31**, el número de casos tumorales es mayor en las provincias con mayor población media de niños menores de 15 años, como Valladolid (179 casos, 28,4% del total de tumores), León (108 casos, 17,1% del total), Burgos (87 casos, 13,8% del total) o Salamanca (80 casos, 12,7% del total).

Este orden cambia al calcular la incidencia de cáncer infantil por provincia, así la mayor tasa de incidencia, se encuentra en Valladolid (tasa bruta: 224,71 casos; ASRw 228,80 casos por 10⁶ niños/año), sin embargo ésta es seguida por Soria (tasa bruta: 207,72 casos; ASRw 205,26 casos por 10⁶ niños/año), León (tasa bruta: 189,59 casos; ASRw 194,65 casos por 10⁶ niños/año), Palencia (tasa bruta: 170,61 casos; ASRw 175,22 casos por 10⁶ niños/año), Zamora (tasa bruta: 167,48 casos; ASRw 179,88 casos por 10⁶ niños/año), Segovia (tasa bruta: 166,16 casos; ASRw 164,11 casos por 10⁶ niños/año), Salamanca (tasa bruta: 162,97 casos; ASRw 162,90 casos por 10⁶ niños/año), Burgos (tasa bruta: 157,69 casos; ASRw 163,45 casos por 10⁶ niños/año) y, por último, Ávila (tasa bruta: 125,26 casos; ASRw 138,57 casos por 10⁶ niños/año).

Tabla 27: INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES POR PROVINCIAS EN CASTILLA Y LEÓN

	Casos	%	Población media de niños < 15 años	Tasa bruta	ASRw	IC 95%
Ávila	30	4,8	19.959	125,26	138,57	92,37-200,97
Burgos	87	13,8	45.977	157,69	163,45	130,67-202,25
León	108	17,1	52.632	189,59	194,65	159,35-235,69
Palencia	38	6	19.218	170,61	175,22	123,35-242,67
Salamanca	80	12,7	40.908	162,97	162,9	128,66-204,06
Segovia	42	6,7	21.064	166,16	164,11	117,69-224
Soria	28	4,4	11.233	207,72	205,26	135,46-300,96
Valladolid	179	28,4	66.381	224,71	228,8	196,28-265,4
Zamora	39	6,2	19.405	167,48	179,88	126,6-249,27
Total	631	100	296.776	177,18	181,66	167,54-196,69
Total sin Histiocitosis		100	296.776	172,69	176,67	162,77-191,48

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; Tasa bruta de incidencia: tasa anual de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial.

Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años.

Tabla 27: Incidencia de tumores infantiles entre los años 2003-2014 por provincias de Castilla y León



Figura 21: Distribución del número de casos de tumores infantiles por cada provincia de Castilla y León entre los años 2003-2014

Con objeto de analizar estos hechos se decidió efectuar el estudio de la distribución tumoral e incidencia en función del grupo de edad, de la provincia y del tipo de medio que se habita, rural o urbano, analizando la razón de tasas de incidencia entre los medios rural y urbano dentro de cada una de ellas. Se detalla a continuación en las **Tablas 28 y 29** y en **Anexos 17-19**.

Tabla 28: DISTRIBUCIÓN DE TUMORES POR PROVINCIAS Y GRUPOS DE EDAD								
EN POBLACIÓN RURAL Y URBANA ENTRE LOS AÑOS 2003-2014								
Provincias	0-4 años		5-9 años		10-14 años		Total de casos	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ávila Total	15	50	5	16,67	10	33,33	30	4,8
Rural	8	44,45	4	22,22	6	33,33	18	60
Urbano	7	58,33	1	8,34	4	33,33	12	40
Desconocido	0	0	0	0	0	0	0	0
Burgos Total	41	47,13	22	25,28	24	27,59	87	13,8
Rural	9	34,62	12	46,15	5	19,23	26	29,89
Urbano	30	53,57	10	17,86	16	28,57	56	64,37
Desconocido	2	40	0	0	3	60	5	5,74
León Total	38	35,18	29	26,86	41	37,96	108	17,1
Rural	19	40,43	12	25,53	16	34,04	47	43,52
Urbano	18	31,03	16	27,59	24	41,38	58	53,7
Desconocido	1	33,33	1	33,33	1	33,33	3	2,78
Palencia Total	15	39,47	10	26,32	13	34,21	38	6
Rural	4	26,67	5	33,33	6	40	15	39,47
Urbano	11	47,83	5	21,74	7	30,43	23	60,53
Desconocido	0	0	0	0	0	0	0	0
Salamanca Total	25	31,25	29	36,25	26	32,5	80	12,7
Rural	10	27,03	12	32,43	15	40,54	37	46,25
Urbano	13	34,21	16	42,11	9	23,68	38	47,5
Desconocido	2	40	1	20	2	40	5	6,25
Segovia Total	12	28,58	16	38,09	14	33,33	42	6,7
Rural	8	27,59	12	41,38	9	31,03	29	69,05
Urbano	4	30,77	4	30,77	5	38,46	13	30,95
Desconocido	0	0	0	0	0	0	0	0
Soria Total	8	28,57	4	14,29	16	57,14	28	4,4

Rural	5	38,46	2	15,39	6	46,15	13	46,43
Urbano	3	21,43	2	14,28	9	64,29	14	50
Desconocido	0	0	0	0	1	100	1	3,57
Valladolid Total	75	41,9	57	31,84	47	26,26	179	28,4
Rural	29	51,79	17	30,36	10	17,85	56	31,28
Urbano	42	37,17	37	32,74	34	30,09	113	63,13
Desconocido	4	40	3	30	3	30	10	5,59
Zamora Total	18	46,15	6	15,39	15	38,46	39	6,2
Rural	13	68,42	2	10,53	4	21,05	19	48,72
Urbano	2	11,76	4	23,53	11	64,71	17	43,59
Desconocido	3	100	0	0	0	0	3	7,69
TOTAL	247	39,14	178	28,21	206	32,65	631	100
Rural	105	40,38	78	30	77	29,62	260	41,2
Urbano	130	37,79	95	27,62	119	34,59	344	54,53
Desconocido	12	44,44	5	18,52	10	37,04	27	4,27

Tabla 28: Distribución de tumores infantiles por provincias y grupos de edad en áreas rural y urbana entre los años 2003-2014

Al recoger los datos observamos que del total de 631 casos de tumores registrados en el periodo de estudio, a 27 pacientes (4,3%) sólo se les pudo clasificar en función de la provincia de residencia al diagnóstico, pero no en base al medio rural o urbano en el que habitan. Estos casos pertenecían al periodo de recopilación de datos del año 2003-2009, obtenidos a través del CMBD, MedoraCyl® y SIFCO.

Al estudiar la proporción de casos tumorales por provincia en función del medio habitado, rural o urbano, se observó mayor proporción de tumores en medio urbano en las provincias de Burgos (56 casos, 64,17%), Valladolid (113 casos, 63,13%), Palencia (23 casos, 60,53%) y León (58 casos, 53,7%) y se registró mayor proporción de tumores diagnosticados en medio rural en las provincias de Segovia (29 casos, 69,05% del total provincial) y Ávila (18 casos, 60% del total provincial). En el resto de provincias la distribución del número de casos entre medios fue similar. En el análisis de la incidencia y la razón de tasas de incidencia en cada provincia en función del tipo de medio habitado no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en la **Tabla 29**.

Tabla 29: INCIDENCIA Y RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES POR DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL Y PROVINCIAS EN CASTILLA Y LEÓN 2003-2014

	Casos	%	Población media de niños < 15 años	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	Razón de tasas de incidencia	IC 95%	p-valor
Ávila Total	30	4,8	19.959	125,26	138,57	92,37-200,97			
Rural	18	60	11.600	129,31	141,32	81,97-229,75	1,08	0,52-2,24	0,98
Urbano	12	40	8.359	119,63	134,69	68,67-239,84			
Burgos Total	87	13,8	45.977	157,69	163,45	130,67-202,25			
Rural	26	29,89	11.909	181,94	181,06	117,87-267,55	1,33	0,83-2,11	0,283
Urbano	56	64,37	34.068	136,98	144,88	109,18-188,89			
León Total	108	17,1	52.632	189,59	194,65	159,35-235,69			
Rural	47	43,52	24.381	160,64	168,73	122,9-227,13	1,06	0,72-1,56	0,82
Urbano	58	53,7	28.253	171,07	170,5	128,89-222,13			
Palencia Total	38	6	19.218	170,61	175,22	123,35-242,67			
Rural	15	39,47	8.231	151,86	149,51	83,11-251,15	1,22	0,64-2,34	0,659
Urbano	23	60,53	10.330	185,54	197	123,87-299,45			
Salamanca Total	80	12,7	40.908	162,97	162,9	128,66-204,06			
Rural	37	46,25	22.574	136,59	134,06	93,86-186,94	1,26	0,8-1,99	0,367
Urbano	38	47,5	18.334	172,72	174,67	122,82-242,44			
Segovia Total	42	6,7	21.064	166,16	164,11	117,69-224			
Rural	29	69,05	13.500	179,01	175,76	117,22-255,12	1,25	0,65-2,4	0,611
Urbano	13	30,95	7.564	143,22	143,63	75,15-253,84			
Soria Total	28	4,4	11.233	207,72	205,26	135,46-300,96			
Rural	13	46,43	5.587	193,9	197,1	103,91-344,04	1,07	0,5-2,27	0,978
Urbano	14	50	5.646	206,64	199,62	107,91-345,01			
Valladolid Total	179	28,4	66.381	224,71	228,8	196,28-265,4			
Rural	56	31,28	22.040	211,74	213,81	161,4-278,11	1	0,73-1,38	0,949
Urbano	113	63,13	44.341	212,37	215,47	177,13-260,06			
Zamora Total	39	6,2	19.405	167,48	179,88	126,6-249,27			
Rural	19	48,72	11.286	140,29	169,41	100,7-268,49	1,32	0,69-2,51	0,501
Urbano	18	46,15	8.119	174,49	159	91,91-262,17			
Total	631	100	296.776	177,18	181,66	167,54-196,69			
Rural	260	41,2	131.762	164,44	169,43	149,17-191,81	1,06	0,9-1,24	0,53
Urbano	344	54,53	165.014	173,72	177,3	158,82-197,44			

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: Tasa bruta de incidencia: tasa anual de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años.

Tabla 29: Incidencia de tumores infantiles por distribución poblacional y provincias en Castilla y León entre los años 2003-2014

Al analizar las tasas de incidencia entre provincias, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la provincia de Valladolid con respecto a las provincias de Ávila, Burgos, León y Salamanca, de forma que en la provincia de Valladolid la tasa de incidencia de cáncer infantil fue mayor que en dichas provincias, con $p < 0,05$ (**Anexo 17**).

Al efectuar este análisis en base al tipo de medio poblacional se encontraron mayores tasas de tumores infantiles en medio urbano en Valladolid frente a Burgos ($p = 0,009$), con tasas bruta de 212,37 casos por 10^6 niños/año, ASRw de 215,47 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 177,13-260,06) frente a la tasa bruta de 136,98 casos por 10^6 niños/año, ASRw de 144,88 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 109,18-188,89) de Burgos. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de provincias (**Anexo 18**).

En medio rural se encontraron diferencias entre Valladolid y Salamanca, con mayor tasa de incidencia en Valladolid de forma estadísticamente significativa ($p = 0,048$), presentando una tasa bruta de 211,74 casos por 10^6 niños/año, ASRw de 213,81 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 161,4-278,11) frente a la tasa bruta de 136,59 casos por 10^6 niños/año, ASRw de 134,06 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 93,86-186,94) de Salamanca. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de provincias (**Anexo 19**).

4.3. SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN

4.3.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE FORMA GLOBAL EN TODA LA SERIE

De los 631 tumores diagnosticados entre los años 2003-2014 en la Comunidad de Castilla y León, se registraron 101 fallecimientos (16%) y 530 supervivientes a fecha de 31 de diciembre de 2015, con una mediana de tiempo de seguimiento en la serie de 5,88 años (cuartiles: 2,33-8,50) y una supervivencia global final del 81% (IC 95%: 76,7-84,6).

En la **Tabla 30** se muestra el número de pacientes fallecidos y supervivientes, así como el porcentaje de supervivencia a los 3 y 5 años y la supervivencia final global para cada tipo tumoral. Como se muestra en dicha **Tabla 30** y en la **Figura 32**, la mortalidad dependió del tipo tumoral. La mayor mortalidad se originó por tumores del SNC y ME (38,6% del total de fallecidos y 28,1% de pacientes diagnosticados de este tipo tumoral), seguidos por las leucemias (24,8% del total de fallecidos y 16,1% de pacientes diagnosticados de este tipo tumoral), los tumores óseos (9,9% del total de fallecidos y 24,4% de pacientes diagnosticados de este tipo tumoral), los linfomas (6,9% del total de fallecidos de la serie y 7,3% de pacientes diagnosticados de este tipo tumoral) y los tumores del SNS (5,9% del total de fallecidos y 12,5% de pacientes diagnosticados de este tipo tumoral). El mayor porcentaje de mortalidad por grupo tumoral se produjo en los tumores hepáticos (50% de pacientes diagnosticados de este tipo tumoral, 3,9% del total de fallecidos de la serie). No se registraron fallecidos dentro del grupo de Retinoblastomas, Histiocitosis y Otras neoplasias malignas.

% MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL

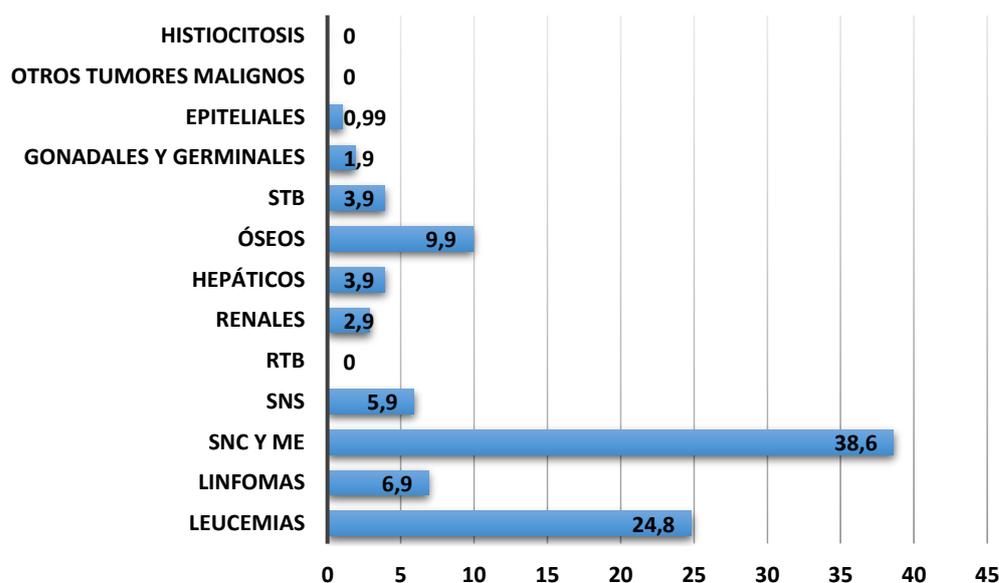


Figura 32: Porcentaje de mortalidad en función del grupo tumoral

Tabla 30: DISTRIBUCIÓN DE CASOS FALLECIDOS Y PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO TUMORAL								
CLASIFICACIÓN ICC-3	n	Fallecidos n	% Mortalidad total	% Mortalidad del grupo	Supervivientes n	Supervivencia ≥ 3 años % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 años % (IC 95%)	Supervivencia Final % (IC 95%)
<i>I. Leucemias</i>	155	25	24,8	16,1	130	84 (77,1-89)	84 (77,1-89)	83 (76,1-88)
<i>II. Linfomas</i>	96	7	6,9	7,3	89	93 (84,1-97)	92 (83,6-96,2)	92 (83,6-96,2)
<i>III. SNC y médula</i>	139	39	38,6	28,1	100	75 (66,1-81,9)	74 (65,2-80,9)	62 (46,8-74)
<i>IV. SNS</i>	48	6	5,9	12,5	42	89 (78-94,7)	87 (73,1-94)	87 (73,1-94)
<i>V. Retinoblastomas</i>	15	0	0	0	15	100 (84,8-100)	100 (84,8-100)	100 (84,8-100)
<i>VI. Renales</i>	34	3	2,9	8,8	31	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)
<i>VII. Hepáticos</i>	8	4	3,9	50	4	63 (23,4-86,3)	63 (23,4-86,3)	47 (11,6-76)
<i>VIII. Óseos</i>	41	10	9,9	24,4	31	76 (58,9-86,7)	76 (58,9-86,7)	72 (52,9-84,4)
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	30	4	3,9	13,3	26	85 (64,5-94,2)	85 (64,5-94,2)	85 (64,5-94,2)
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	15	2	1,9	13,3	13	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)
<i>XI. N. epiteliales</i>	30	1	0,9	3,3	29	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)
<i>XII. Otros tumores</i>	4	0	0	0	4	100 (55,5-100)	100 (55,5-100)	100 (55,5-100)
<i>XIII. Histiocitosis CL</i>	16	0	0	0	16	100 (85,7-100)	100 (85,7-100)	100 (85,7-100)
TOTAL	631	101	16		530	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)
<i>TOTAL sin Histiocitosis</i>	615	101	16,4		514	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)

Tabla 30: Distribución de casos fallecidos y porcentaje de supervivencia en función del tipo tumoral

La mediana del tiempo de supervivencia en los fallecidos fue de 1,16 años (cuartiles: 0,38-2), frente a una mediana de supervivencia para los pacientes supervivientes de 7,13 años (cuartiles: 3,67-9,5) (**Figura 33**).

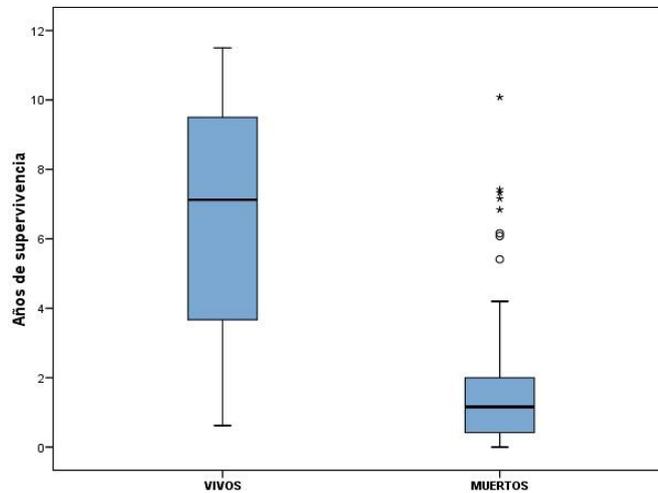


Figura 33: Años de supervivencia en función del estado final (vivo o muerto)

El análisis de supervivencia de la serie global revela un porcentaje de supervivencia a los 3 años del 85% (IC al 95%: 82,9-86,8) y 84% (IC al 95%: 79,6-87,5) a los 5 años (**Tabla 30**). La **Figura 34** se aprecia la supervivencia global de la serie. En la **Tabla 30** se muestran los porcentajes de supervivencia a los 3 y 5 años por tipos tumorales. La supervivencia al cáncer infantil fue dependiente del tipo tumoral ($p < 0,001$) (**Figura 35**), siendo las menores supervivencias de la serie las pertenecientes a los tumores hepáticos, tumores del SNC y médula y tumores óseos; mientras que las mayores fueron las correspondientes a Retinoblastomas, Histiocitosis y Otros tumores malignos.

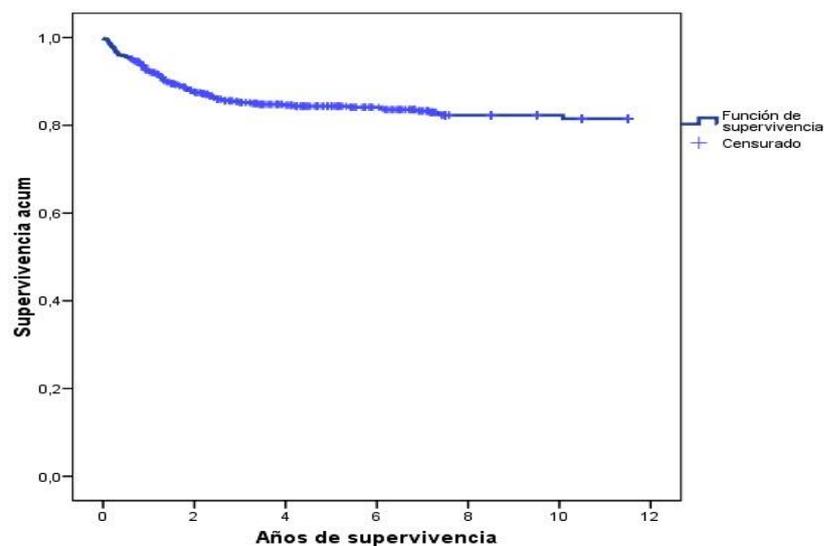


Figura 34: Supervivencia global de la serie (Kaplan-Meier)

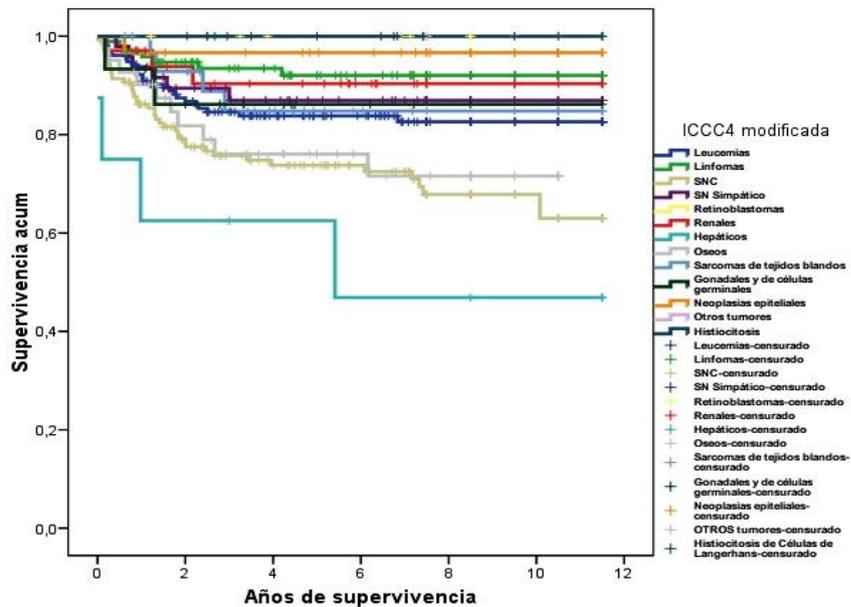


Figura 35: Supervivencia por tipo tumoral en la serie global (Kaplan-Meier)

La mortalidad por cáncer infantil se produjo de forma mayoritaria en los primeros años: en el primer año desde el diagnóstico 47 casos (46,5%), en el segundo 27 (26,7%) y en el tercero 14 (13,8%) (Tabla 31). La mortalidad tardía de más de 5 años por cáncer infantil se produjo en nuestra serie en 8 casos (1,26%), ocasionada por 5 casos de tumores del SNC (3 tumores neuroectodérmicos-PNET, 1 ependimoma y 1 no especificado), 1 caso de leucemia linfoblástica aguda, 1 caso de tumor óseo tipo Sarcoma de Ewing y 1 caso de tumor hepático de tipo hepatoblastoma.

Tabla 31: DISTRIBUCIÓN DE CASOS FALLECIDOS POR AÑOS DE SEGUIMIENTO Y PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA				
AÑOS DE SEGUIMIENTO	Número que entra en el intervalo	Fallecidos n	Supervivencia acumulada que sobrevive al final del intervalo (%)	IC al 95%
Primer año	631	47	92	89,8-93,7
Segundo año	567	27	88	85,9-89,8
Tercer año	500	14	85	82,9-86,8
Cuarto año	440	4	84	81,9-85,4
Quinto año	395	1	84	79,6-87,5
Sexto año	349	1	84	79,6-87,5
Séptimo año	313	3	83	78,7-86,5
Octavo año	275	3	82	77,7-85,6

<i>Noveno año</i>	194	0	82	77,7-85,6
<i>Décimo año</i>	149	0	82	77,7-85,6
<i>Undécimo año</i>	105	1	81	76,7-84,6
<i>Décimo segundo año</i>	57	0	81	76,7-84,6

Tabla 31: Distribución de casos fallecidos por años de seguimiento y porcentaje de supervivencia

4.3.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO Y SUBGRUPO TUMORALES

Se analizan a continuación las diferencias de supervivencia por subgrupos tumorales de los tipos tumorales más numerosos de la muestra: leucemias, linfomas, SNC y ME y Tumores óseos. Para el resto de tipos tumorales no se analizó por la escasa representatividad de algunos de sus subtipos.

4.3.2.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIAS

En nuestra serie se diagnosticaron 155 leucemias, falleciendo 25 pacientes, con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,33 años (cuartiles: 2,50-9,50) y porcentajes de supervivencia a los 3 años del diagnóstico del 84% (IC al 95%: 77,1-89) y también del 84% (IC al 95%:77,1-89) a los 5 años (Tabla 30 y Figura 36).

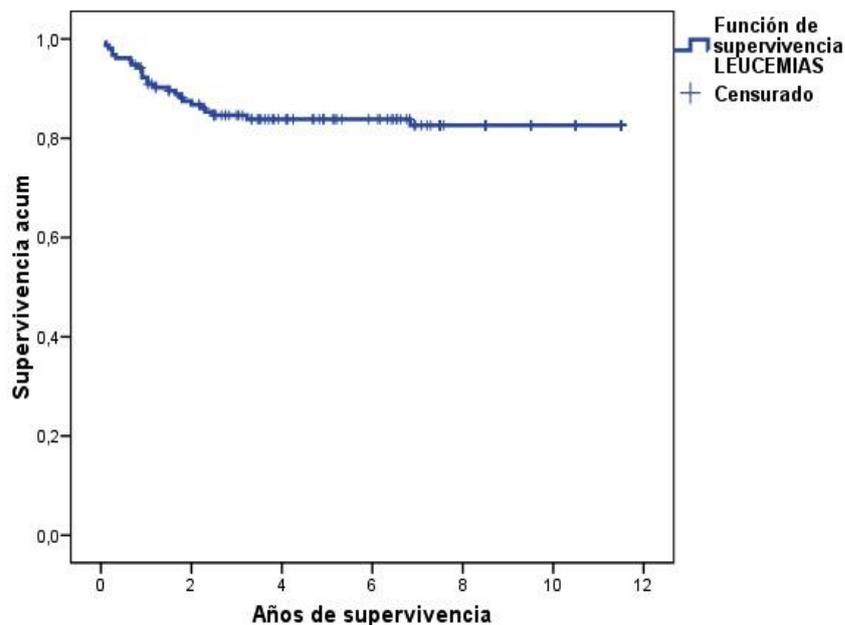


Figura 36: Supervivencia en el grupo de Leucemias (Kaplan-Meier)

En la **Tabla 32** se muestran los casos de leucemia por subgrupos y el porcentaje de supervivencia de los mismos.

Tabla 35: DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE LEUCEMIA EN SUBGRUPOS							
ESTADO DE SUPERVIVENCIA		TIPO DE LEUCEMIA					TOTAL
		Aguda linfocítica	Aguda no linfocítica (mieloblástica)	Mieloide crónica	Otras linfocíticas	Otras y no especificadas	
VIVO	n	109	16	3	1	1	130
MUERTO	n	18	7	0	0	0	25
TOTAL	Recuento	127	23	3	1	1	155
	% supervivencia final	85,82%	69,56%	100%	100%	100%	83,87%

Tabla 32: Distribución de casos de leucemia en subgrupos y % de supervivencia de los mismos

En la **Tabla 33** se analiza la supervivencia en función del subgrupo de leucemias. La supervivencia fue mayor en el tipo linfocítico frente al no linfocítico, tanto a los 3 como a los 5 años del diagnóstico, en el límite de la significación estadística: Log-Rank, $p = 0,052$ (**Figura 37**).

Tabla 33: SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO DE LEUCEMIAS (2003-2015)			
SUBTIPO TUMORAL	Nº PACIENTES	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
		≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
<i>Agudas linfocíticas</i>	127	87 (79,8-91,8)	86 (78,9-90,9)
<i>Agudas no linfocíticas (mieloblásticas)</i>	23	69 (45-84,1)	69 (45-84,1)
<i>Mieloide crónica</i>	3	100 (46,4-100)	66,7 (9,4-99,2)
<i>Otras linfocíticas</i>	1	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)
<i>Otras y no especificadas</i>	1	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)

Tabla 33: Supervivencia por subtipo de leucemias

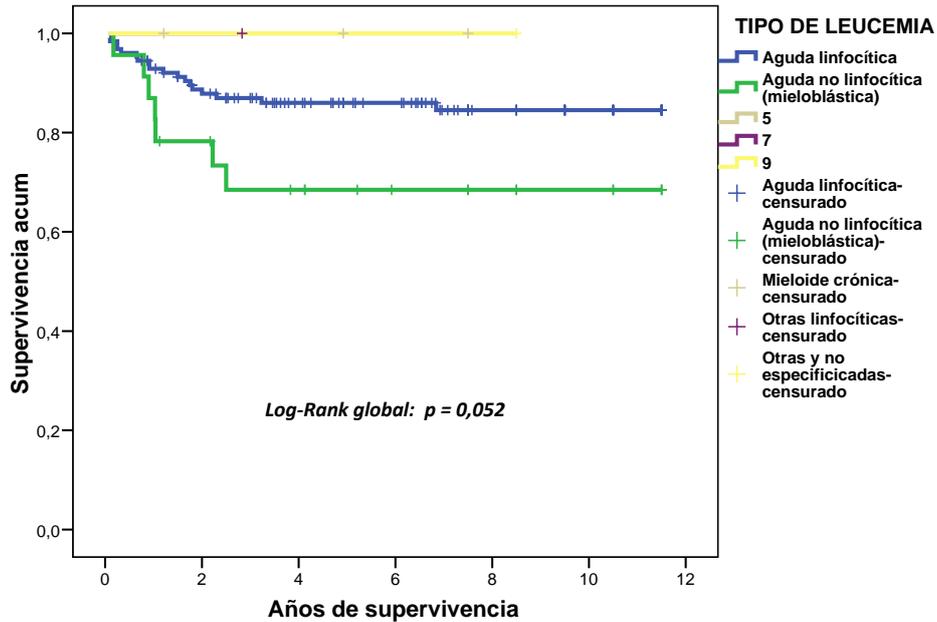


Figura 37: Supervivencia por subtipo de leucemias (Kaplan-Meier)

4.3.2.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LINFOMAS

Fallecieron por linfoma 7 pacientes: 1 por E. de Hodgkin (14,3%), 3 por linfoma no Hodgkin (42,9%), 2 por linfoma de Burkitt (28,6%) y 1 por *Otros no especificados* (14,3%). La mediana de tiempo de seguimiento en la serie fue 6,98 años (cuartiles: 2,53-9,50). Los linfomas mostraron una supervivencia superior a la de la serie global tanto a los 3 como a los 5 años del diagnóstico, con cifras del 93% (IC al 95%: 84,1-97) y 92% (IC al 95%: 83,6-96,2), respectivamente. En la **Tabla 34** y **Figura 38** se analiza la supervivencia por subtipos de linfoma. Se apreciaron diferencias de supervivencia de los subtipos de linfomas, sin alcanzar la significación estadística, $p = 0,125$. La comparación de supervivencia entre pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin se aproximó a la significación estadística, $p = 0,052$ (**Figura 38**).

Tabla 34: SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO DE LINFOMAS (2003-2015)			
SUBTIPO TUMORAL	Nº PACIENTES	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
		≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
<i>Enfermedad de Hodgkin</i>	45	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	20	90 (63,9-97,6)	83 (55,8-94,2)
<i>Linfoma de Burkitt</i>	26	92 (68-98,2)	92 (68-98,2)
<i>Otros Linfo-reticulares</i>	2	100 (33,3-100)	100 (33,3-100)
<i>Otras neoplasias no especificadas</i>	3	67 (5,6-94,6)	67 (5,6-94,6)
TOTAL	96	93 (84,1-97)	92 (83,6-96,2)

Tabla 34: Supervivencia por subtipo de linfomas

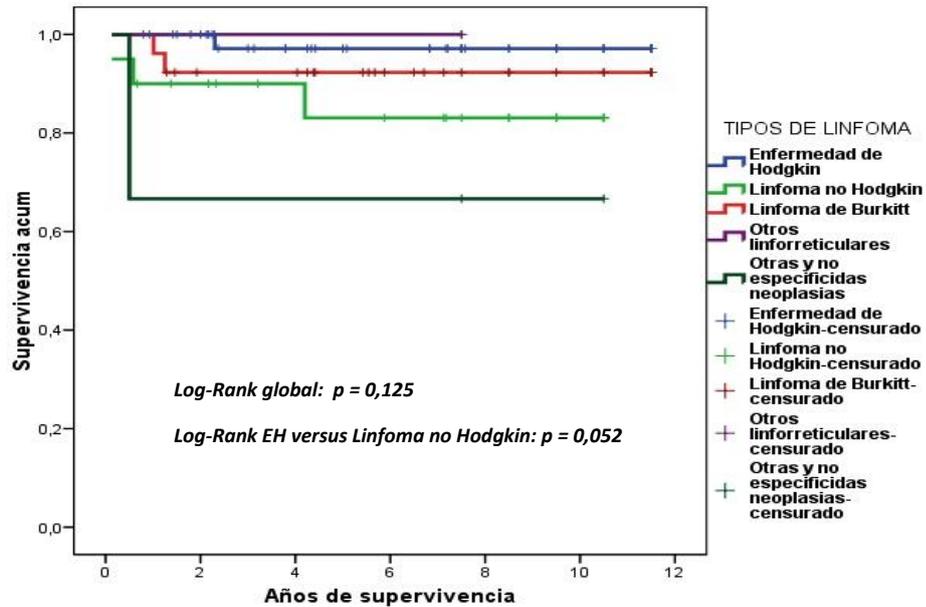


Figura 38: Supervivencia comparativa entre Subtipos de Linfomas. EH: enfermedad de Hodgkin (Kaplan-Meier)

4.3.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN TUMORES DEL SNC Y ME

La supervivencia global de los tumores del SNC y ME fue menor que la supervivencia global tumoral, siendo además la principal causa de mortalidad tardía, por lo que para este grupo tumoral se expone además la supervivencia a 10 años.

Dentro de este grupo tumoral, de forma global, la supervivencia a los 3, 5 y 10 años del diagnóstico difiere en función del subtipo tumoral (Log Rank $p = 0,005$), con una mediana de tiempo de seguimiento en la serie de 4,50 años (cuartiles: 1,58-8,50) (Tabla 38 y Figura 39).

Tabla 35: SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO DE TUMORES DEL SNC Y ME (2003-2015)				
SUBTIPO TUMORAL	n	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		
		≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	≥ 10 AÑOS
<i>Ependimomas</i>	18	72 (41,1-88,6)	72 (48,48-95,52)	72 (48,48-95,52)
<i>Astrocitomas</i>	36	83 (67,1-91,7)	76 (55,9-87,9)	76 (55,9-87,9)
<i>Neuroectodérmicos (PNET)</i>	26	50 (29,5-67,5)	50 (29,5-67,5)	32 (12,8-53,2)
<i>Otros gliomas</i>	11	70 (34,3-88,8)	70 (34,3-88,8)	70 (34,3-88,8)
<i>Otros SNC especificados (craneofaringioma)</i>	12	90 (50,8-98,4)	90 (50,8-98,4)	90 (50,8-98,4)
<i>Otros no especificados</i>	36	83 (67,1-91,7)	83 (67,1-91,7)	79 (61,1-89,3)
TOTAL	139	75 (66,1-81,9)	74 (65,2-80,9)	67 (56,2-75,7)

Tabla 35: Supervivencia por subtipo de tumores del SNC y ME

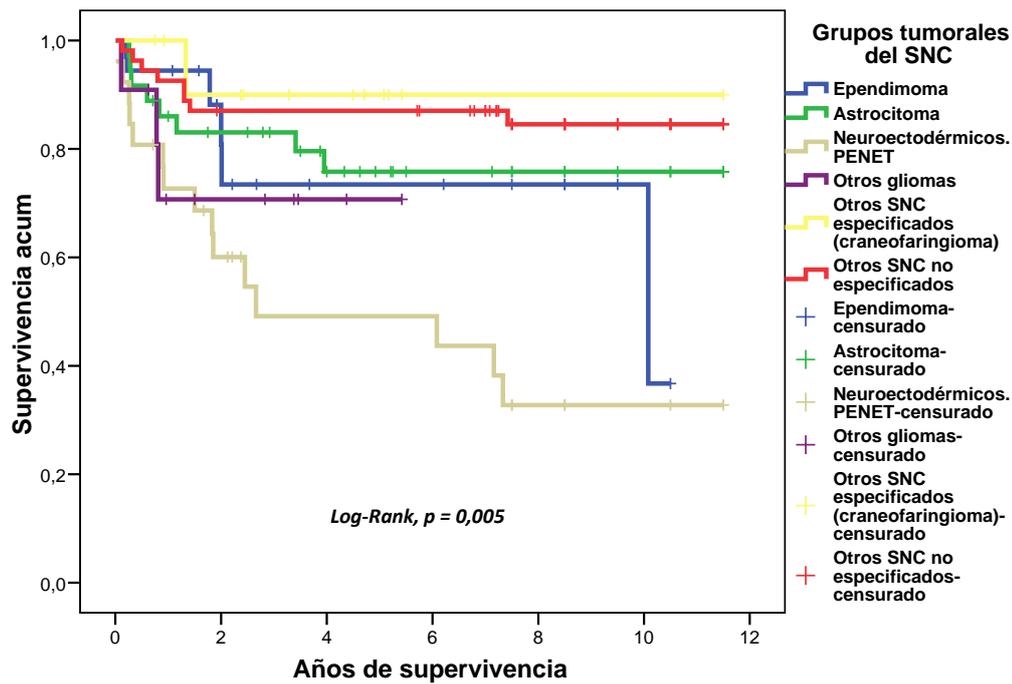


Figura 39: Supervivencia por subtipo de tumores del SNC y ME (Kaplan-Meier)

El tumor de peor pronóstico vital fue el neuroectodérmico (PNET) que, en nuestra muestra, presentó diferencia significativa de supervivencia en la comparación por pares con ependimomas ($p = 0,04$), astrocitomas ($p = 0,023$), craneofaringiomas ($p = 0,034$) y Otros tumores no especificados ($p < 0,001$); sin significación estadística con otros gliomas ($p = 0,349$). El resto de comparaciones por pares no presentó diferencias significativas.

4.3.2.4. COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA ENTRE LOS TRES TIPOS TUMORALES MÁS FRECUENTES

En la comparación global, la diferencia de supervivencia entre linfomas ($n = 96$), leucemias ($n = 155$) y tumores del SNC ($n = 139$) fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 40). En la comparación por pares:

- Entre leucemias y linfomas la supervivencia fue significativamente mayor en linfomas ($p = 0,047$).
- La supervivencia fue significativamente mayor en linfomas que en tumores del SNC y ME ($p < 0,001$).
- La supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de leucemias que en tumores del SNC y ME ($p = 0,009$).

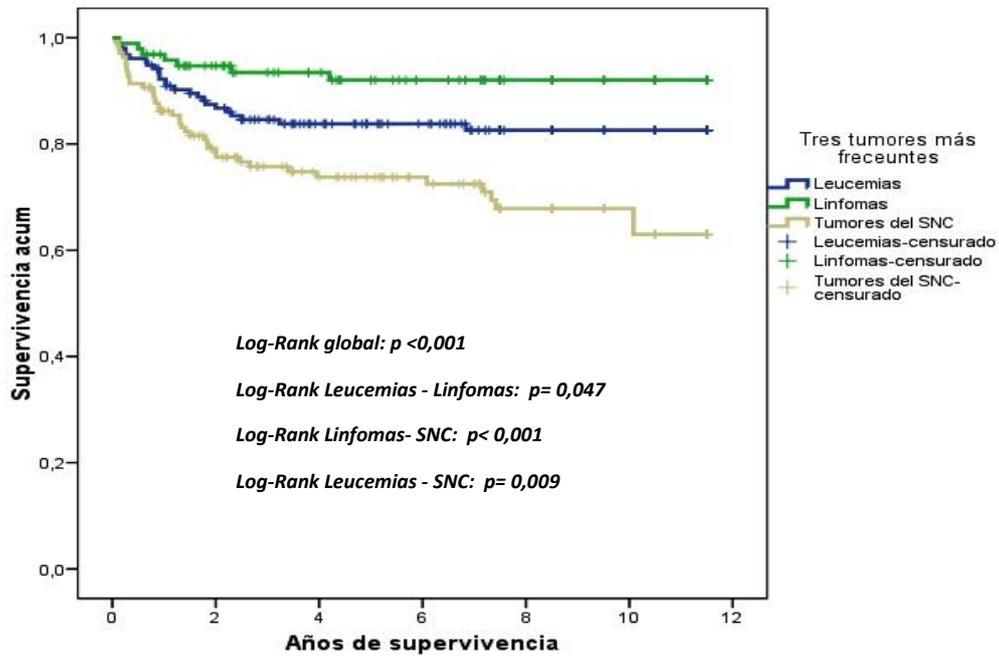


Figura 40: Supervivencia comparativa entre Leucemias, Linfomas y tumores del SNC y ME (Kaplan-Meier)

4.3.2.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN TUMORES ÓSEOS

Este tipo tumoral constituye el quinto tipo de tumores en frecuencia de la serie, con subtipos de tumores de comportamiento evolutivo diferente. La mediana de tiempo de seguimiento en la serie fue de 4,83 años (cuartiles: 1,61-8,50). La supervivencia a 3, 5 y 10 años se muestra en la **Tabla 36**. Se expone la supervivencia de los subtipos con representación: Osteosarcomas y Sarcoma de Ewing. El único caso de *Otros tumores óseos específicos malignos* falleció a los 2,5 años del diagnóstico y el único caso de *Otros óseos no especificados* sobrevivió hasta el final del seguimiento.

Tabla 36: SUPERVIVENCIA EN EL GRUPO DE TUMORES ÓSEOS ENTRE 2003-2015				
SUBTIPO TUMORAL	n	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		
		≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	≥ 10 AÑOS
<i>Osteosarcomas</i>	16	87 (55-96,8)	87 (55-96,8)	87(55-96,8)
<i>Sarcoma de Ewing</i>	23	71 (46,4-85,8)	71 (46,4-85,8)	60 (30,9-80,1)
<i>Otros tumores óseos específicos malignos</i>	1	-	-	-
<i>Otros no especificados</i>	1	-	-	-
TOTAL	41	76 (58,9-86,7)	76 (58,9-86,7)	72 (52,9-84,4)

Tabla 36: Supervivencia por subtipo de tumores óseos

Como se muestra en la **Tabla 36**, los sarcomas de Ewing son los tumores más frecuentes de este tipo tumoral, presentando un porcentaje de supervivencia menor que los osteosarcomas, sin alcanzar la significación estadística en nuestra serie ($p = 0,169$) (**Figura 41**).

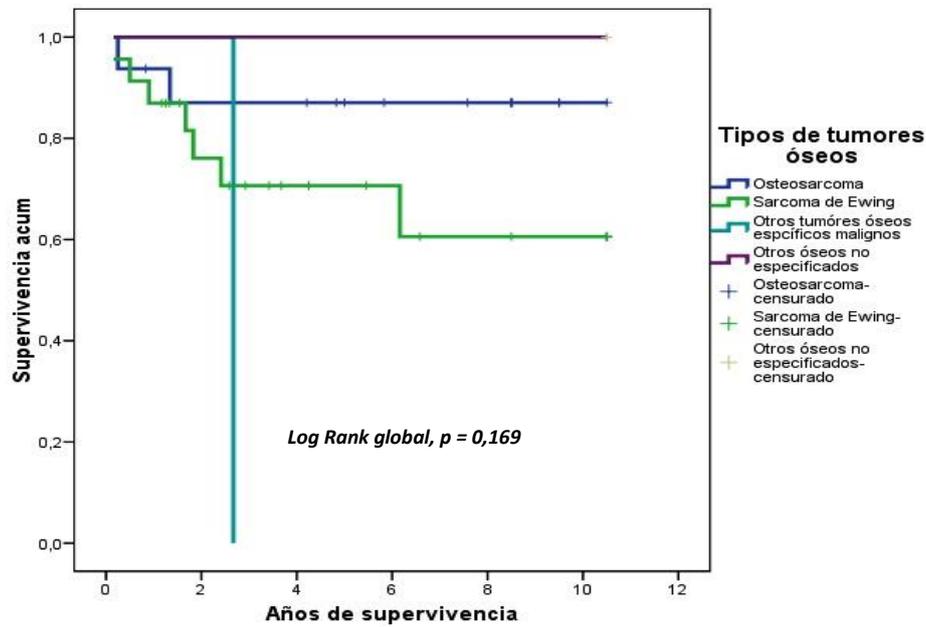


Figura 41: Supervivencia de los subtipos de tumores óseos (Kaplan-Meier)

4.3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD

De los 101 fallecimientos de la serie, 38 pacientes (37,62%) pertenecían al grupo de niños de 0-4 años, 28 (27,72%) al de 5-9 años y 35 (34,65%) al de 10-14 años. Las medianas de seguimiento por grupo etario fueron: para niños de 0-4 años fue de 5,71 años (cuartiles: 2,67-8,50), para los de 5-9 años de 6,44 años (cuartiles: 2,32-8,75) y para el grupo de 10-14 fue de 5,3 años (2,11-8,50). En la **Tabla 37** se muestran los porcentajes de mortalidad y supervivencia en los grupos de edad de forma global, así como el porcentaje de mortalidad por grupo.

Tabla 37: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD

Grupo de edad	n	Fallecidos n	% Mortalidad total	% de Mortalidad por grupo	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		
					≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	≥ 10 AÑOS
0-4 años	247	38	37,62	15,38	87 (82,5-90,4)	85 (81,08-88,92)	81 (74-86,1)
5-9 años	178	28	27,72	15,73	85 (78-89,9)	85 (78-89,9)	82 (75,2-87,1)
10-14 años	206	35	34,65	17	83 (76,1-88)	83 (76,1-88)	81 (74,3-86,1)
TOTAL	631	101	16	16	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)

Tabla 37: Supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del grupo de edad

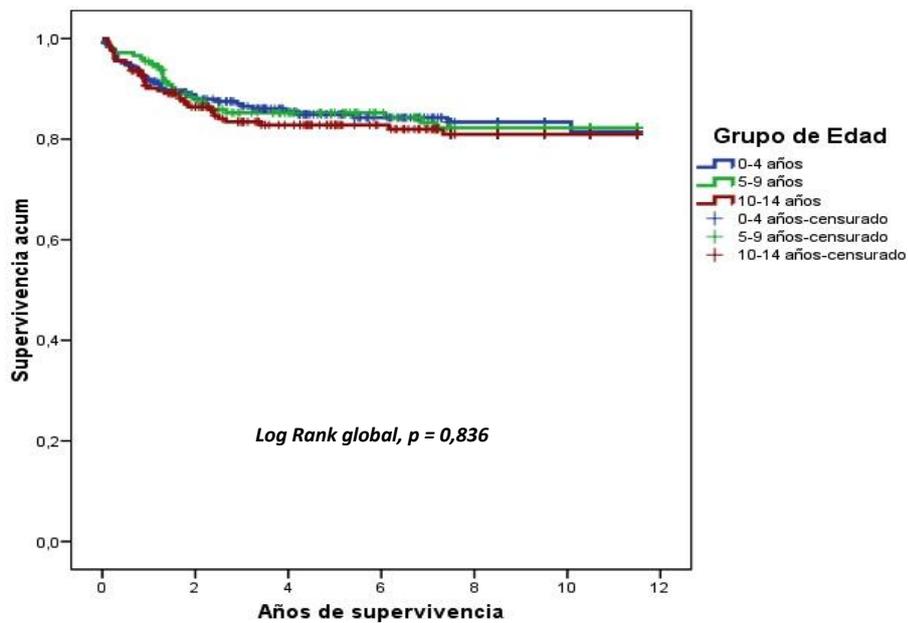


Figura 42: Supervivencia al cáncer infantil en función del grupo de edad (Kaplan-Meier)

El análisis de supervivencia de forma global en el cáncer infantil no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad de forma global (Log Rank, p = 0,836), ni en la comparación por pares (Log Rank, p = 0,987 entre los grupos de 0-4 y de 5-9 años, p = 0,580 entre los grupos de 0-4 y de 10-14 años y p = 0,633 entre los niños de 5-9 y de 10-14 años) (Figura 42).

4.3.3.1. SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD EN LEUCEMIAS

En la **Tabla 38** y **Figura 43** se muestra la supervivencia por grupos de edad para las leucemias. Las medianas de seguimiento por grupo etario fueron: para niños de 0-4 años fue de 6,13 años (cuartiles: 2,75-9,50), para los de 5-9 años, de 6,84 años (cuartiles: 2,71-9,50) y para el grupo de 10-14 fue de 5,02 años (1,68-8,50).

De forma global la supervivencia de las leucemias disminuye al aumentar los grupos de edad (Long-Rank: $p = 0,013$). En la comparación por pares no se encontró diferencia de supervivencia entre los 0-4 años y 5-9 años (Long-Rank: $p = 0,45$), pero sí entre 0-4 años y 10-14 años (Long-Rank: $p = 0,006$) y entre 5-9 años y 10-14 años (Long-Rank: $p = 0,048$).

Tabla 38: SUPERVIVENCIA DE LEUCEMIAS EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD				
Grupo de edad	n	Fallecidos	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
0-4 años	59	5	93 (84,1-97)	91 (79-96,3)
5-9 años	52	7	88 (73,7-94,8)	88 (73,7-94,8)
10-14 años	44	13	69 (53-80,5)	69 (53-80,5)

Tabla 38: Supervivencia de leucemias en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del grupo de edad

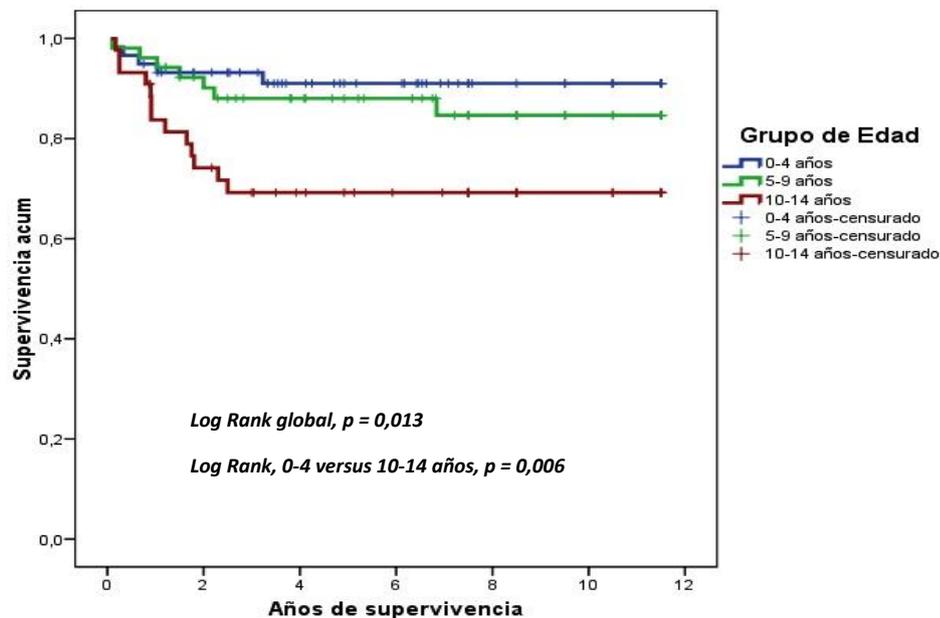


Figura 43: Supervivencia de Leucemias por grupos de edad

Puesto que los subtipos de leucemia influyeron en la supervivencia (**Tabla 33** y **Figura 37**), se analizaron los subtipos de leucemias por grupos de edad (**Tabla 39**) y se apreció un

aumento significativo del porcentaje de Leucemia aguda no linfocítica (mieloblástica) al aumentar la edad ($p = 0,01$).

Tabla 39: DISTRIBUCIÓN DE SUBTIPOS DE LEUCEMIAS POR GRUPOS DE EDAD			
TIPOS DE LEUCEMIA	0-4 AÑOS	5-9 AÑOS	10-14 AÑOS
<i>Aguda linfocítica</i>	57 (96%)	41(78,8%)	29 (65,9%)
<i>Aguda no linfocítica (mieloblástica)</i>	2 (3,4%)	9 (17,3%)	12 (27,3%)
<i>Mieloide Crónica</i>	0 (0%)	1 (1,9%)	2 (4,5%)
<i>Otras linfocíticas</i>	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)
<i>Otras no especificadas</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,3%)
TOTAL	59 (38%)	52 (33,5%)	44 (28,4%)

Tabla 39: Distribución de subtipos de leucemias por grupos de edad

Solamente 3 pacientes con leucemia en nuestra muestra tenían menos de un año al diagnóstico, por lo que no se realizó el análisis de supervivencia específica para esta edad.

4.3.3.2. SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD EN LINFOMAS

En la **Tabla 40** y **Figura 44** se muestra la supervivencia por grupos de edad para los linfomas. Las medianas de seguimiento por grupo etario fueron: para niños de 0-4 años fue de 5,61 años (cuartiles: 4,21-7,50), para los de 5-9 años de 8 años (cuartiles: 6,74-10,50) y para el grupo de 10-14 fue de 4,71 años (2,14-8,50).

De forma global la supervivencia por grupos de edad no presentó diferencias significativas (Long-Rank: $p = 0,922$) ni en la comparación por pares: entre los 0-4 años y 5-9 años (Long-Rank: $p = 0,822$), entre 0-4 años y 10-14 años (Long-Rank: $p = 0,975$) y entre 5-9 años y 10-14 años (Long-Rank: $p = 0,717$).

Tabla 40: SUPERVIVENCIA DE LINFOMAS EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD				
Grupo de edad	n	Fallecidos	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
0-4 años	12	1	100 (81-100)	89 (46,2-98,3)
5-9 años	32	2	93 (79,3-97,8)	93 (79,3-97,8)
10-14 años	52	4	92 (79,3-97)	92 (79,3-97)

Tabla 40: Supervivencia de linfomas en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del grupo de edad

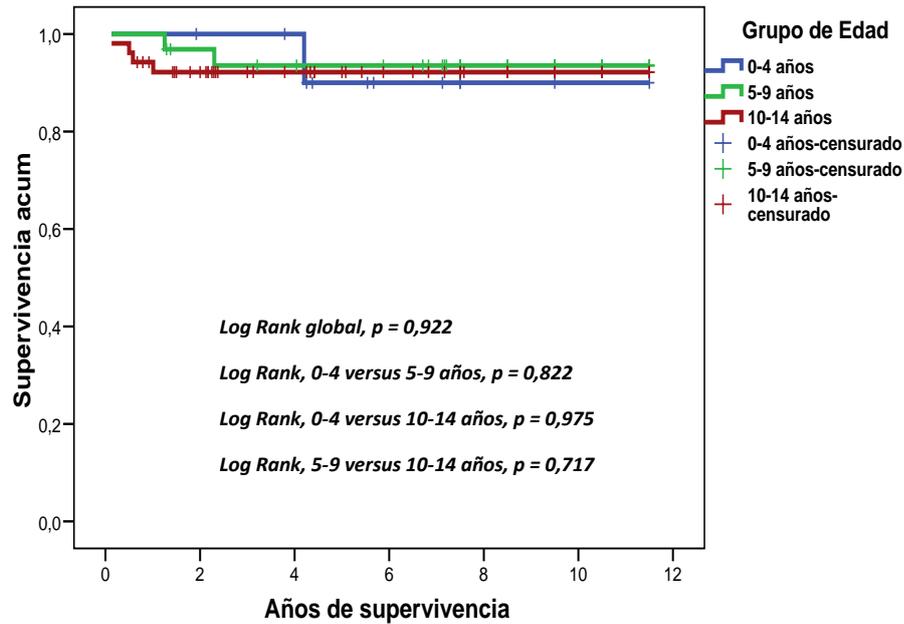


Figura 44: Supervivencia de linfomas por grupos de edad (Kaplan-Meier)

La proporción de linfomas de Hodgkin aumentó de forma significativa al incrementarse la edad ($p=0,05$), pero en nuestra muestra este hecho no influyó en diferencias en la supervivencia por grupos de edad (Tabla 41).

Tabla 41: DISTRIBUCIÓN DE SUBTIPOS DE LINFOMAS POR GRUPOS DE EDAD			
TIPOS DE LINFOMAS	0-4 AÑOS	5-9 AÑOS	10-14 AÑOS
<i>Enfermedad de Hodgkin</i>	1 (2,2%)	11 (24,4%)	33 (73,3%)
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	3 (15%)	9 (45%)	8 (40%)
<i>Linfoma de Burkitt</i>	7 (26,9%)	10 (38,5%)	9 (34,6%)
<i>Otros linforreticulares</i>	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
<i>Otros no especificados</i>	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,7%)
TOTAL	12 (12,5%)	32 (33,2%)	52 (54,2%)

Tabla 41: Distribución de subtipos de linfomas por grupos de edad

4.3.3.3. SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD EN TUMORES DEL SNC Y ME

En la Tabla 42 y Figura 45 se muestra la supervivencia por grupos de edad para tumores de SNC y ME. Las medianas de seguimiento por grupo etario fueron: para niños de 0-4 años fue de 3,91 años (cuartiles: 1,82-8,50), para los de 5-9 años de 4,71 años (cuartiles: 1,3-7,50) y para el grupo de 10-14 fue de 5,46 años (1,78-8,50).

Al analizar las diferencias en supervivencia entre grupos de edad en los pacientes diagnosticados de tumores del SNC y ME no hallamos diferencias estadísticamente significativas de forma global (Long-Rank: $p = 0,469$), ni en la comparación por pares: entre los 0-4 años y 5-9 años (Long-Rank: $p = 0,888$), entre 0-4 años y 10-14 años (Long-Rank: $p = 0,297$) y entre 5-9 años y 10-14 años (Long-Rank: $p = 0,717$).

Tabla 42: SUPERVIVENCIA DE TUMORES DEL SNC Y ME EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD				
Grupo de edad	n	Fallecidos	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
0-4 años	54	17	73 (59,2-82,8)	70 (53,9-81,4)
5-9 años	41	13	72 (55,6-83,2)	72 (55,6-83,2)
10-14 años	44	9	83 (66,1-91,7)	80 (61,8-90,2)

Tabla 42: Supervivencia de tumores del SNC y ME en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del grupo de edad

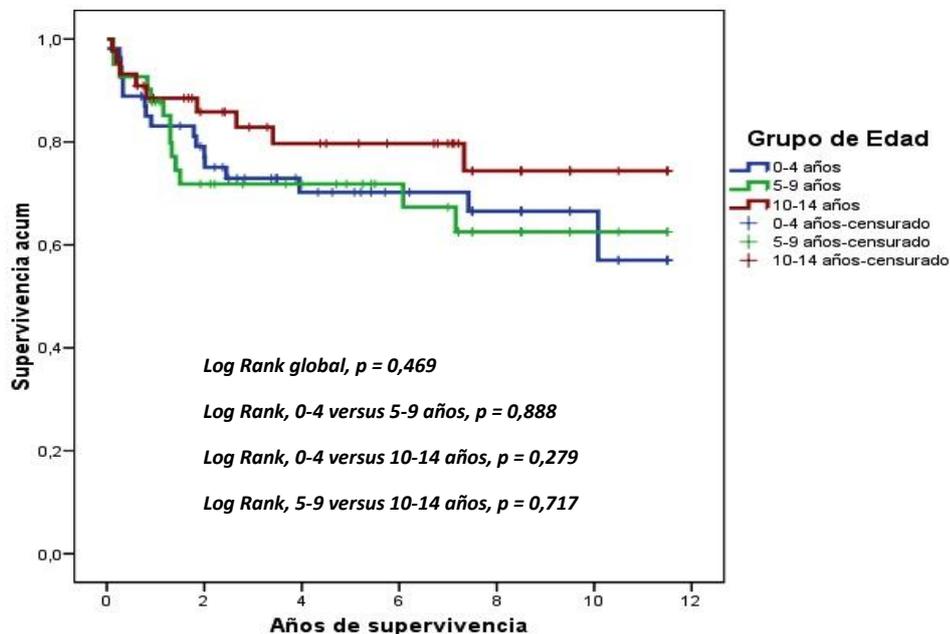


Figura 45: Supervivencia de tumores del SNC y ME por grupos de edad (Kaplan Meier)

4.3.3.4. SUPERVIVENCIA POR EDAD EN TUMORES DEL SN SIMPÁTICO

Para este tipo de tumores, representado en su gran mayoría por Neuroblastomas y ganglioneuroblastomas, debido a las características especiales en cuanto a edad de este grupo tumoral se ha realizado el análisis de supervivencia en diferentes grupos de edad: en menores de un año en relación a los mayores de un año.

En la **Tabla 43** y **Figura 46** se muestra la supervivencia por grupos de edad para tumores de SN Simpático. Las medianas de seguimiento por grupo etario fueron: para niños menores de 1 año fue de 5,31 años (cuartiles: 4,08-7,50) y para los mayores del año de vida fue de 7,50 años (cuartiles: 3,66-10).

Al analizar las diferencias en supervivencia se apreciaron diferencias significativas con menor supervivencia en los mayores de un año (Long-Rank: $p = 0,021$).

Tabla 43: SUPERVIVENCIA DE TUMORES DEL SN SIMPÁTICO Y ME EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD				
Grupo de edad	n	Fallecidos	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
< 1 año	21	0	100 (88,9-100)	100 (88,9-100)
> 1año	28	6	82 (66,4-90,8)	77 (53,4-89,7)

Tabla 43: Supervivencia de tumores del SNS en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del grupo de edad

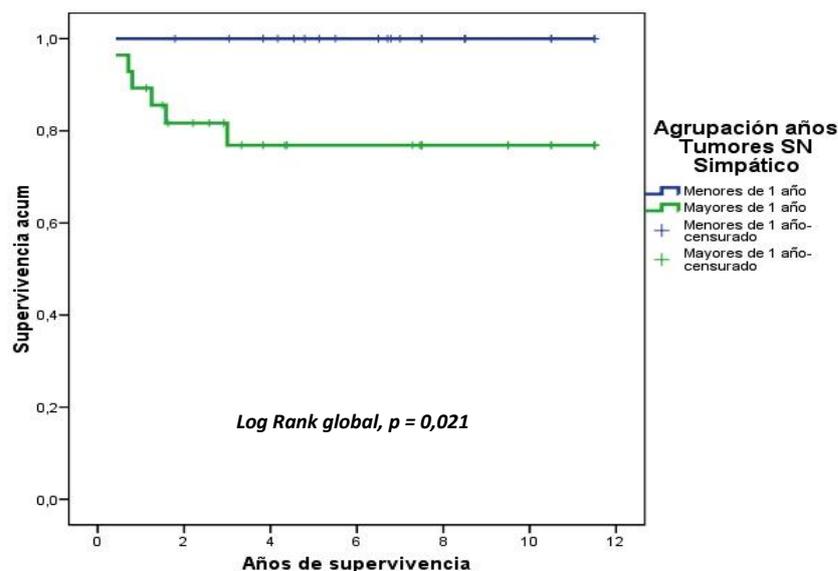


Figura 46: Diferencia de supervivencia entre mayores y menores de un año en tumores del Sistema nervioso simpático (Kaplan-Meier)

La supervivencia del resto de grupos tumorales por grupos de edad, con menor representatividad en nuestra serie, se muestra en la **Tabla 44**.

Tabla 44: SUPERVIVENCIA EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL GRUPO ETARIO					
GRUPO TUMORAL	Grupo de edad	n	Fallecidos	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)	
				≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS
IV. Sistema nervioso simpático	0-4 años	38	5	89 (74,1-95,6)	87 (69,2-94,9)
	5-9 años	9	1	88 (41,9-98,1)	88 (41,9-98,1)
	10-14 años	1	0	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)
V. Retinoblastomas	0-4 años	14	0	100 (83,8-100)	100 (83,8-100)
	5-9 años	1	0	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)
	10-14 años	0	0	0	0
VI. Renales	0-4 años	23	2	91 (69-97,6)	91 (69-97,6)
	5-9 años	9	1	89 (46,2-98,3)	89 (46,2-98,3)
	10-14 años	2	0	100 (33,3-100)	100 (33,3-100)
VII. Hepáticos	0-4 años	8	4	63 (23,4-86,3)	63 (23,4-86,3)
	5-9 años	0	0	0	0
	10-14 años	0	0	0	0
VIII. Óseos	0-4 años	3	1	67 (5,6-94,6)	-
	5-9 años	14	2	83 (47,2-95,5)	83 (47,2-95,5)
	10-14 años	24	7	74 (51,5-87,2)	74 (51,5-87,2)
IX. Sarcomas de tejidos blandos	0-4 años	12	3	73 (38,5-90,1)	73 (38,5-90,1)
	5-9 años	5	0	100 (62,1-100)	100 (62,1-100)
	10-14 años	13	1	91 (55,6-98,5)	91 (55,6-98,5)
X. Gonadales y células germinales	0-4 años	6	0	100 (67-100)	50 (16,7-83,3)
	5-9 años	3	2	-	-
	10-14 años	6	0	100 (67-100)	66,7 (28,6-92,3)
XI. Neoplasias epiteliales	0-4 años	8	0	100 (73,8-100)	100 (73,8-100)
	5-9 años	6	0	100 (67-100)	100 (67-100)
	10-14 años	16	1	94 (62,7-99,2)	94 (62,7-99,2)
XII. Otros tumores	0-4 años	0	0	0	0
	5-9 años	1	0	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)
	10-14 años	3	0	100 (46,4-100)	100 (46,4-100)
XIII. Histiocitosis CL	0-4 años	10	0	100 (78,3-100)	100 (78,3-100)
	5-9 años	5	0	100 (62,1-100)	100 (62,1-100)
	10-14 años	1	0	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)

Tabla 44: Supervivencia al cáncer infantil de tipos tumorales de menor representatividad en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función de los grupos de edad

4.3.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL SEXO

Al analizar la supervivencia al cáncer infantil, en Castilla y León, en función del sexo, se apreció que de los 101 fallecimientos de la serie 57 fueron varones y 44 mujeres, lo que supone el 18,51% y el 18,64% de las series globales de varones y mujeres, respectivamente.

Las medianas de seguimiento fueron de 5,88 años (cuartiles: 2,41-8,50) para varones y 6,13 años (cuartiles: 2,25-5,66) en mujeres.

En la **Tablas 45 y 46** se muestran los porcentajes de supervivencia en función del sexo de forma global y según el tipo tumoral diagnosticado, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas, ni globalmente ni en función de los grupos de tumores (**Figura 47**).

Tabla 45: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL SEXO					
SEXO	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	FINAL
Varones	356	57	86 (81,5-89,5)	85 (80,6-88,5)	81 (74,3-86,1)
Mujeres	275	44	85 (80,6-88,5)	84 (79,6-87,5)	82 (75,2-87,1)
TOTAL	631	101	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)
TOTAL sin histiocitosis	615	101	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)

Tabla 45: Supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del sexo

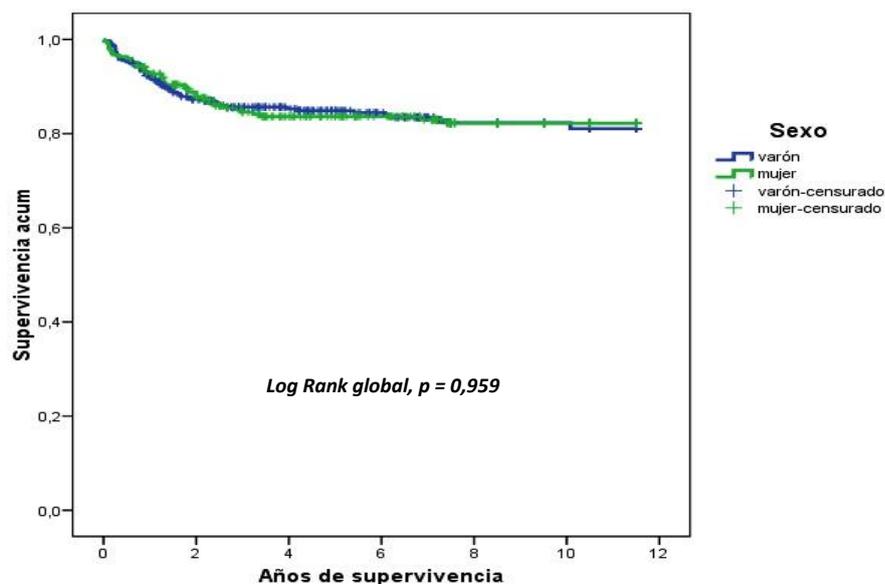


Figura 47: Supervivencia global al cáncer en función del sexo (Kaplan-Meier)

Tabla 46: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL SEXO						
GRUPO TUMORAL	SEXO	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		COMPARACIÓN PORCENTAJES SPV (LOG RANK MANTEL-COX)
				≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	
<i>I. Leucemias</i>	Varón	73	13	82 (69,6-89,7)	82 (69,6-89,7)	0,591
	Mujer	82	12	87 (76,6-93)	85 (75,1-91,6)	
	Total	155	25	84 (77,1-89)	84 (77,1-89)	
<i>II. Linfomas</i>	Varón	67	5	94 (84,4-97,8)	92 (79,3-97)	0,933
	Mujer	29	2	92 (74,1-97,7)	92 (74,1-97,7)	
	Total	96	7	93 (84,1-97)	92 (83,6-96,2)	
<i>III. SNC y médula</i>	Varón	80	24	75 (63,6-83,3)	73 (66,6-78,4)	0,613
	Mujer	59	15	76 (61,7-85,5)	74 (60-83,7)	
	Total	139	39	75 (66,1-81,9)	74 (65,2-80,9)	
<i>IV. Sistema nervioso simpático</i>	Varón	30	4	86 (68,8-94,1)	86 (68,8-94,1)	0,779
	Mujer	18	2	94 (71,6-98,9)	88 (59,7-96,9)	
	Total	48	6	89 (78-94,7)	87 (73,1-94)	
<i>V. Retinoblastomas</i>	Varón	10	0	100 (78,3-100)	100 (78,3-100)	-
	Mujer	5	0	100 (62,1-100)	100 (62,1-100)	
	Total	15	0	100 (84,8-100)	100 (84,8-100)	
<i>VI. Renales</i>	Varón	18	1	93 (57,5-99,1)	93 (57,5-99,1)	0,474
	Mujer	16	2	87 (55-96,8)	87 (55-96,8)	
	Total	34	3	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	
<i>VII. Hepáticos</i>	Varón	4	2	75 (12-96,2)	75 (12-96,2)	0,943
	Mujer	4	2	50 (5,8-84,5)	50 (5,8-84,5)	
	Total	8	4	63 (23,4-86,3)	63 (23,4-86,3)	
<i>VIII. Óseos</i>	Varón	22	6	75 (49-89)	75 (49-89)	0,642
	Mujer	19	4	77 (50-90,6)	77 (50-90,6)	
	Total	41	10	76 (58,9-86,7)	76 (58,9-86,7)	
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	Varón	21	2	89 (64,6-96,9)	89 (64,6-96,9)	0,504
	Mujer	9	2	78 (35,9-94,1)	78 (35,9-94,1)	
	Total	30	4	85 (64,5-94,2)	85 (64,5-94,2)	
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	Varón	3	0	100 (46,4-100)	100 (46,4-100)	0,458
	Mujer	12	2	83 (47,2-95,5)	83 (47,2-95,5)	
	Total	15	2	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)	
<i>XI. Neoplasias epiteliales</i>	Varón	18	0	100 (87,1-100)	94,4 (76,8-99,4)	0,221
	Mujer	12	1	92 (52,5-98,9)	92 (52,5-98,9)	

	Total	30	1	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	
XII. Otros tumores	Varón	1	0	100 (14,7-100)	100 (14,7-100)	-
	Mujer	3	0	100 (46,4-100)	100 (46,4-100)	
	Total	4	0	100 (55,5-100)	100 (55,5-100)	
XIII. Histiocitosis de CL	Varón	9	0	100 (76,2-100)	77,8 (45,6-95,1)	-
	Mujer	7	0	100 (70,8-100)	42,9 (13,9-76,5)	
	Total	16	0	100 (85,7-100)	100 (85,7-100)	
TOTAL	Varón	356	57	86 (81,5-89,5)	85 (80,6-88,5)	0,989
	Mujer	275	44	85 (80,6-88,5)	84 (79,6-87,5)	
	Total	631	101	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	

Tabla 46: Supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del sexo

4.3.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA PROVINCIA HABITADA AL DIAGNÓSTICO

El análisis de supervivencia al cáncer infantil según la provincia habitada al diagnóstico no mostró diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 47**) ni de forma global ($p = 0,343$), ni en el análisis por sexo ($p = 0,327$), grupo tumoral ($p > 0,05$ en todos los grupos) ni grupo etario ($p = 0,349$).

Tabla 47: COMPARACIÓN SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN FUNCIÓN DE LA PROVINCIA QUE SE HABITA AL DIAGNÓSTICO					
Provincia	n	Fallecidos n (%)	Supervivencia a ≥ 1 año (IC 95%)	Supervivencia a ≥ 3 años (IC 95%)	Supervivencia a ≥ 5 años (IC 95%)
Ávila	30	6 (0,2%)	93% (73,3 - 98,3)	83% (63,6 - 92,6)	80% (61,8 - 90,2)
Burgos	87	13 (0,15%)	98% (86,6 - 99,7)	88% (77,4 - 93,8)	87% (76,6 - 93)
León	108	21 (0,19%)	89% (81,4 - 93,6)	82% (72,5 - 88,5)	80% (70,7 - 86,6)
Palencia	38	5 (0,13%)	92% (79,3 - 97)	87% (69,2 - 94,9)	87% (69,2 - 94,9)
Salamanca	80	10 (0,13%)	95% (89,2 - 97,7)	91% (82,9 - 95,4)	89% (78 - 94,7)
Segovia	42	2 (0,05%)	98% (86,4 - 99,7)	95% (84,2 - 98,5)	95% (84,2 - 98,5)
Soria	28	6 (0,21%)	85% (64,5 - 94,2)	78% (57,2 - 89,5)	78% (57,2 - 89,5)
Valladolid	179	33 (0,18%)	90% (85,3 - 93,3)	81% (74,3 - 86,1)	81% (74,3 - 86,1)
Zamora	39	5 (0,13%)	95% (77,4 - 99)	92% (79,3 - 97)	92% (79,3 - 97)
Total	631	101 (0,16%)	92% (89,8 - 93,7)	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)

Tabla 47: Comparación supervivencia al cáncer infantil en función de la provincia que se habita al diagnóstico

4.3.6. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL AL DIAGNÓSTICO (RURAL Y URBANO)

De los 631 casos totales se pudo clasificar en función del medio poblacional habitado al diagnóstico a 604 pacientes (95,72%), desconociendo el dato de 27 pacientes (4,28%). De los 604 pacientes localizados 345 (57,12%) habitaban un medio urbano en el momento del diagnóstico y 259 (42,88%) pertenecían al medio rural. Entre los no fallecidos (n = 530) se desconoció el medio poblacional en 24 (4,5%) y entre los pacientes fallecidos (n =101) se desconoció el medio poblacional en 3 (3%).

La supervivencia global en función del medio poblacional habitado se muestra en la **Tabla 48**. La mediana de tiempo de seguimiento en medio urbano fue de 5,5 años (cuartiles: 2,2-8,5) y en medio rural 5,54 años (cuartiles: 2,5-8,5). La supervivencia en función del medio poblacional habitado mostró, de forma global, diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones urbana y rural, con mayor supervivencia de los casos diagnosticados en medio rural (p = 0,033) (**Figura 48**).

Tabla 48: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL HABITADO AL DIAGNÓSTICO					
MEDIO	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	FINAL
<i>Urbano</i>	345	66	82 (77,7-85,6)	81 (76,7-84,6)	78 (73,8-81,6)
<i>Rural</i>	259	32	89 (84,4-92,3)	89 (84,4-92,3)	83 (73,4-89,4)
TOTAL	604	98	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)

Tabla 48: Supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del medio poblacional

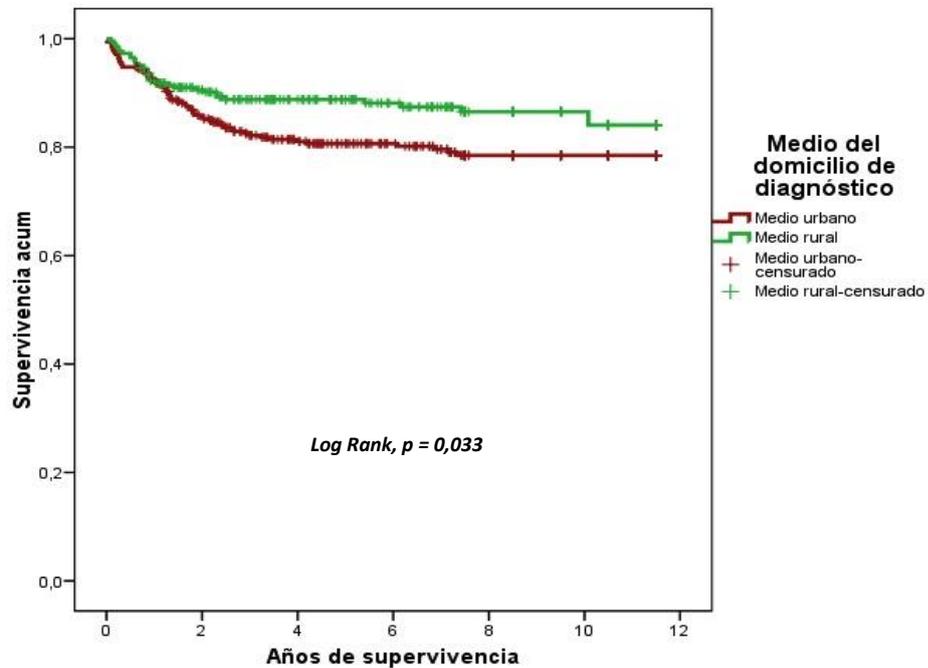


Figura 48: Supervivencia global al cáncer en función del medio poblacional (Kaplan-Meier)

Como se muestra en la **Tabla 49**, dentro del mismo medio poblacional no se encontraron diferencias de supervivencia en función del sexo.

Tabla 49: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL HABITADO AL DIAGNÓSTICO POR SEXO						
MEDIO	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)			Log Rank Varones mujeres
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	Final	
URBANO	345	66	82 (77,7-85,6)	81 (76,7-84,6)	78 (73,8-81,6)	p = 0,649
<i>Varones</i>	197	36	83 (76,1-88)	82 (75,2-87,1)	79 (72,4-84,2)	
<i>Mujeres</i>	148	30	81 (74,3-86,1)	79 (69,8-85,7)	77 (68-83,8)	
RURAL	259	32	89 (84,4-92,3)	89 (84,4-92,3)	83 (73,4-89,4)	p = 0,979
<i>Varones</i>	144	18	89 (81,4-93,6)	89 (81,4-93,6)	82 (69,6-89,7)	
<i>Mujeres</i>	115	14	88 (80,6-92,7)	88 (80,6-92,7)	86 (75,9-92,1)	
TOTAL	604	98	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	81 (76,7-84,6)	

Tabla 49: Supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del medio poblacional habitado al diagnóstico por sexo

El análisis de la supervivencia en función del medio poblacional habitado al diagnóstico y del grupo tumoral (Tabla 50 y Figura 49) solamente mostró diferencias estadísticamente significativas para el grupo de leucemias, de forma que los pacientes diagnosticados de leucemia procedentes del medio urbano presentaron menor supervivencia que los del medio rural ($p = 0,005$). En el grupo de leucemias se desconoció el medio poblacional al diagnóstico en un caso de los fallecidos (4%) y en 9 de los vivos (6,9%).

Tabla 50: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL AL DIAGNÓSTICO Y DEL GRUPO TUMORAL						
TIPO TUMORAL ICCC-3	MEDIO DE POBLACIÓN	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		LOG RANK (MANTEL- COX)
				≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	
<i>I. Leucemias</i>	Rural	79	7	91 (82,9-95,4)	91 (82,9-95,4)	0,005
	Urbano	66	17	76 (64,5-84,2)	74 (60-83,7)	
	Total	155	34	84 (77,1-89)	84 (77,1-89)	
<i>II. Linfomas</i>	Rural	42	3	92 (79,3-97)	92 (79,3-97)	0,877
	Urbano	49	4	94 (78,8-98,4)	91 (74,4-97)	
	Total	96	7	93 (84,1-97)	92 (83,6-96,2)	
<i>III. SNC y médula</i>	Rural	84	12	79 (64,2-88,2)	79 (64,2-88,2)	0,299
	Urbano	53	27	72 (60,8-80,5)	69 (58-77,6)	
	Total	139	39	75 (66,1-81,9)	74 (65,2-80,9)	
<i>IV. Sistema nervioso simpático</i>	Rural	19	2	89 (64,6-96,9)	89 (64,6-96,9)	0,719
	Urbano	26	2	96 (73,9-99,4)	91 (69-97,6)	
	Total	48	4	89 (78-94,7)	87 (73,1-94)	
<i>V. Retinoblastomas</i>	Rural	5	0	80 (37,1-97,7)	80 (37,1-97,7)	-
	Urbano	10	0	90 (61,9-98,9)	70 (39,4-90,7)	
	Total	15	0	100 (84,8-100)	100 (84,8-100)	
<i>VI. Renales</i>	Rural	12	1	91 (55,6-98,5)	91 (55,6-98,5)	0,837
	Urbano	19	2	87 (55-96,8)	87 (55-96,8)	
	Total	34	3	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	
<i>VII. Hepáticos</i>	Rural	3	1	100 (46,4-100)	100 (46,4-100)	0,271
	Urbano	5	3	40 (5,1-75,4)	40 (5,1-75,4)	
	Total	8	4	63 (23,4-86,3)	63 (23,4-86,3)	
<i>VIII. Óseos</i>	Rural	10	4	70 (34,3-88,8)	70 (34,3-88,8)	0,126
	Urbano	30	6	78 (57,2-89,5)	78 (57,2-89,5)	

	Total	41	10	76 (58,9-86,7)	76 (58,9-86,7)	
IX. Sarcomas de tejidos blandos	Rural	7	0	100 (70,8-100)	71,4 (35,2-93,5)	0,222
	Urbano	22	4	79 (54,5-91,3)	79 (54,5-91,3)	
	Total	30	4	85 (64,5-94,2)	85 (64,5-94,2)	
X. Gonadales y células germinales	Rural	6	1	83 (28,7-97,3)	83 (28,7-97,3)	0,755
	Urbano	9	1	88 (41,9-98,1)	88 (41,9-98,1)	
	Total	15	2	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)	
XI. Neoplasias epiteliales	Rural	15	1	93 (66,1-98,7)	93 (66,1-98,7)	0,352
	Urbano	13	0	100 (82,7-100)	100 (82,7-100)	
	Total	30	1	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	
XII. Otros tumores	Rural	2	0	100 (55,5-100)	100 (55,5-100)	-
	Urbano	2	0	100 (33,3-100)	100 (33,3-100)	
	Total	4	0	100 (55,5-100)	100 (55,5-100)	
XIII. Histiocitosis de CL	Rural	6	0	100 (67-100)	33,3 (7,7-71,4)	-
	Urbano	10	0	100 (78,3-100)	80 (49,7-95,6)	
	Total	16	0	100 (85,7-100)	62,5 (38,3-82,6)	
TOTAL	Rural	259	32	89 (84,4-92,3)	89 (84,4-92,3)	0,020
	Urbano	345	66	82 (77,7-85,6)	81 (76,7-84,6)	
	Total	604	98	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	

Tabla 50: Supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del medio poblacional (rural y urbano)

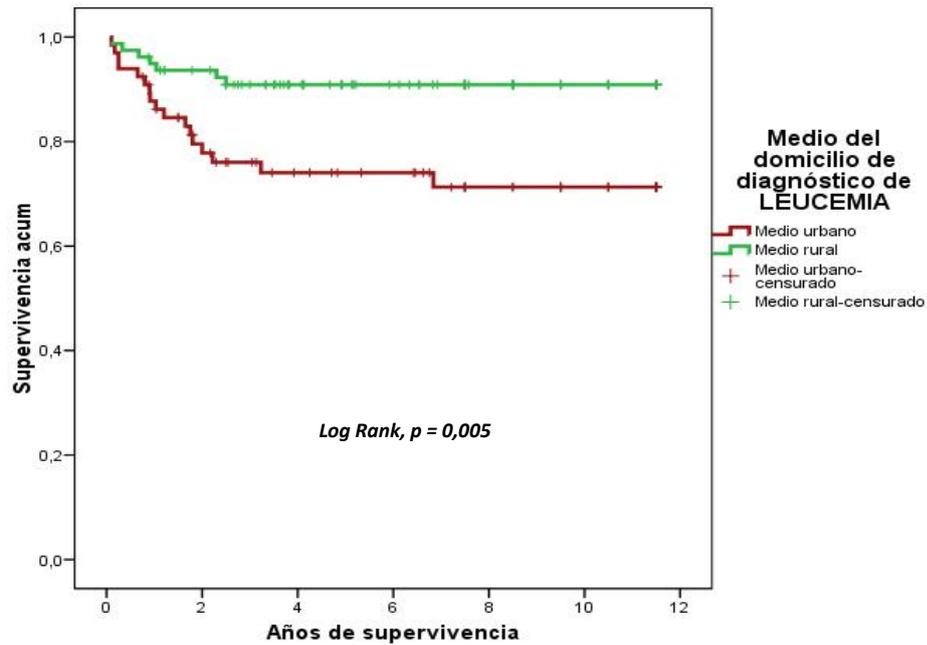


Figura 49: Supervivencia de leucemias en función del medio poblacional al diagnóstico (Kaplan-Meier)

No se apreciaron diferencias de edad al diagnóstico en el grupo de leucemias según medio: la mediana de edad al diagnóstico de los niños diagnosticados de leucemia en medio urbano (n = 66) fue de 6 (cuartiles: 3,72-10,07) y en los niños en medio rural (n = 79) de 6,1 (cuartiles: 3,7-10,8), p = 0,872.

No se apreciaron diferencias en la distribución del tipo de leucemias entre ambos medios, predominando incluso las leucemias de tipo no linfoblástico (mieloblásticas) en medio rural (Tabla 51).

Tabla 51: DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE LEUCEMIAS EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL		
TIPOS DE LEUCEMIA	URBANO	RURAL
<i>Aguda linfocítica</i>	57 (86,4%)	60 (75,9%)
<i>Aguda no linfocítica (mieloblástica)</i>	8 (12,1%)	15 (19%)
<i>Mieloide Crónica</i>	0 (0%)	3 (3,8%)
<i>Otras linfocíticas</i>	0 (0%)	1 (1,3%)
<i>Otras no especificadas</i>	1 (1,5%)	0 (0%)
TOTAL	66 (38%)	79 (33,5%)

Tabla 51: Distribución de los tipos de leucemias en función del medio poblacional

En la **Tabla 52** y **Figuras 50** y **51** se muestran los datos de supervivencia de las leucemias según el medio poblacional al diagnóstico y el sexo. Las diferencias por medio poblacional se mantienen para varones ($p= 0,061$) y mujeres ($0,035$).

Tabla 52: SUPERVIVENCIA DE LEUCEMIAS EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL HABITADO AL DIAGNÓSTICO POR SEXO						
SEXO	Nº PACIENTES	Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)			Log Rank p
			≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	Final	
VARONES	70	12	83 (70,4-90,6)	83 (70,4-90,6)	83 (70,4-90,6)	0,061
<i>Rural</i>	40	4	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	
<i>Urbano</i>	30	8	73 (53,6-85,3)	73 (53,6-85,3)	73 (53,6-85,3)	
MUJERES	75	12	86 (75,9-92,1)	84 (71,1-91,5)	81 (68,8-88,8)	0,035
<i>Rural</i>	39	3	92 (74,1-97,7)	92 (74,1-97,7)	92 (74,1-97,7)	
<i>Urbano</i>	36	9	78 (60,4-88,5)	74 (54,4-86,2)	70 (48,5-83,9)	
TOTAL	145	24	84 (77,1-89)	83 (76,1-88)	82 (75,2-87,1)	

Tabla 52: Supervivencia de leucemias en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del medio poblacional habitado al diagnóstico por sexo

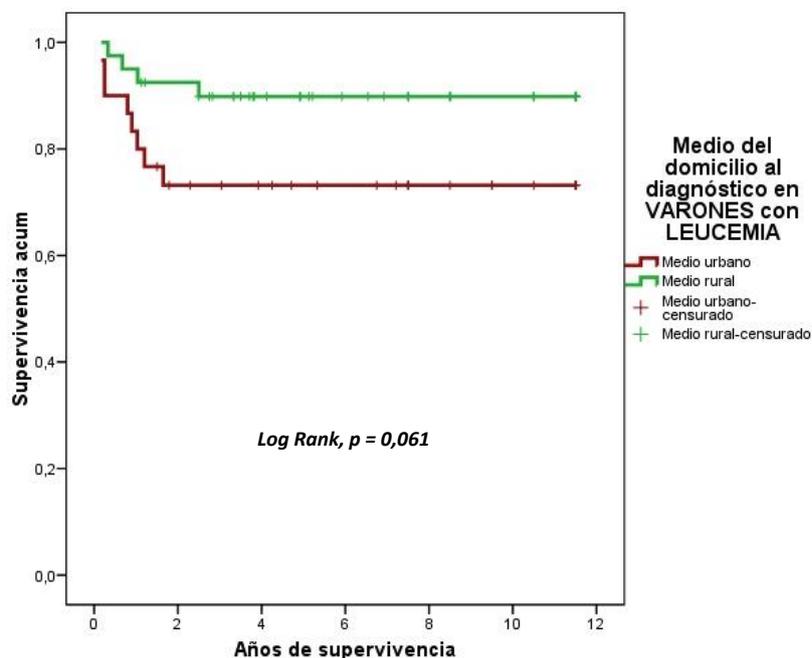


Figura 50: Supervivencia de varones diagnosticados de leucemia en función del medio de domicilio al diagnóstico (Kaplan Meier)

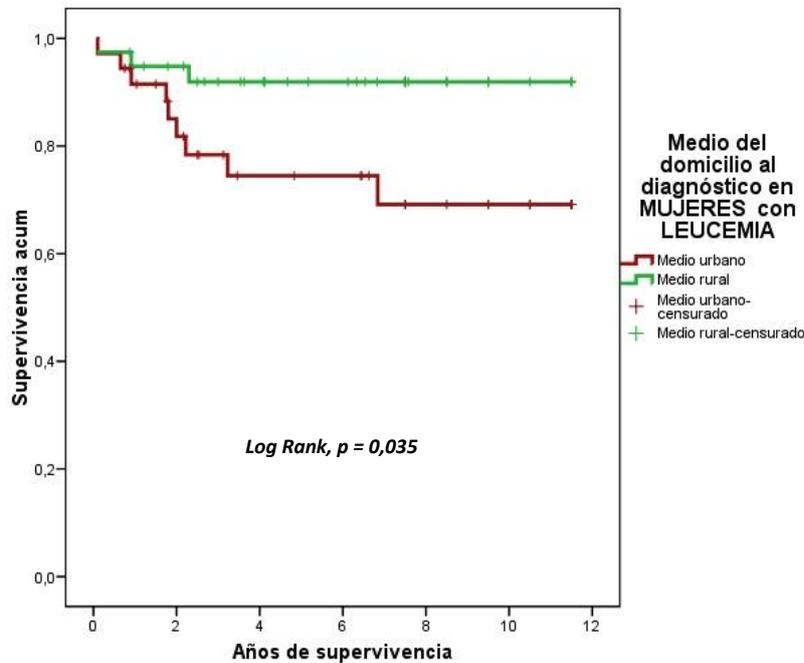


Figura 51: Supervivencia de mujeres diagnosticadas de leucemia en función del medio de domicilio al diagnóstico (Kaplan-Meier)

En la **Tabla 53** se muestran los datos de supervivencia de las leucemias según el medio poblacional al diagnóstico, los grupos de edad y el sexo.

- En el grupo de edad de 0-4 años no se apreciaron diferencias de supervivencia entre medio rural y urbano ni diferencias por sexo.
- En el grupo de edad de 5-9 años la diferencia de supervivencia entre medio urbano y rural se aproximó a la significación estadística ($p = 0,07$). Por sexo en este grupo de edad la supervivencia de mujeres fue mayor en medio rural de forma estadísticamente significativa ($p = 0,006$).
- En el grupo de 10-14 años la diferencia de supervivencia entre medio urbano y rural fue estadísticamente significativa ($p = 0,006$). Por sexo la supervivencia fue mayor en varones de medio rural de forma estadísticamente significativa ($p = 0,018$).

Tabla 53: SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIAS EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL SEXO, GRUPO DE EDAD Y MEDIO POBLACIONAL AL DIAGNÓSTICO							
GRUPO DE EDAD	MEDIO DE POBLACIÓN	Nº NIÑOS POR SEXO		Nº FALLECIDOS	% DE SUPERVIVENCIA (IC 95%)		COMPARACIÓN PORCENTAJES DE SPV (LOG RANK MANTEL-COX)
					≥ 3 AÑOS	≥ 5 AÑOS	
0-4 AÑOS	URBANO	Varones	5	0	100 (62,1-100)	100 (62,1-100)	Varones = 0,406 Mujeres = 0,59 Total = 0,903
		Mujeres	18	2	94 (62,7-99,2)	84 (46,8-96,1)	
		Total	23	2	96 (73,9-99,4)	89 (59-97,5)	
	RURAL	Varones	15	2	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)	
		Mujeres	15	1	93 (66,1-98,7)	93 (66,1-98,7)	
		Total	30	3	90 (69,5-97)	90 (69,5-97)	
5-9 AÑOS	URBANO	Varones	11	1	90 (50,8-98,4)	90 (50,8-98,4)	Varones = 0,928 Mujeres = 0,036 Total = 0,07
		Mujeres	12	4	75 (39,2-91,5)	75 (39,2-91,5)	
		Total	23	5	81 (59-91,9)	81 (59-91,9)	
	RURAL	Varones	13	1	92 (60,7-98,6)	92 (60,7-98,6)	
		Mujeres	14	0	92,9 (71,2-99,2)	85,7 (61,5-96,9)	
		Total	27	1	96 (73,9-99,4)	96 (73,9-99,4)	
10-14 AÑOS	URBANO	Varones	14	7	50 (23,6-71,7)	50 (23,6-71,7)	Varones = 0,018 Mujeres = 0,148 Total = 0,006
		Mujeres	6	3	41 (5,5-76)	41 (5,5-76)	
		Total	20	10	48 (25,8-67,2)	48 (25,8-67,2)	
	RURAL	Varones	12	1	92 (52,5-98,9)	92 (52,5-98,9)	
		Mujeres	10	2	78 (35,9-94,1)	78 (35,9-94,1)	
		Total	22	3	86 (60,3-95,6)	86 (60,3-95,6)	

Tabla 53: Supervivencia de los pacientes diagnosticados de leucemias en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del sexo, grupo de edad y medio poblacional al diagnóstico

4.3.7. SUPERVIVENCIA ENTRE PERIODOS DE TIEMPO

Los resultados de supervivencia de los periodos establecidos para analizar la evolución de la supervivencia se muestran en la **Tabla 54**. La supervivencia al cáncer infantil (todos los tumores) en el periodo 2003-2008 fue significativamente mayor que en el periodo 2009-2013: Supervivencia a los 3 años de 89% (IC 95%: 84,4-92,3), frente a 79% (IC 95%: 72,4-84,2), $p < 0,001$. Esta diferencia de supervivencia entre periodos fue muy significativa en mujeres ($p < 0,0001$) y no alcanza la significación estadística para varones ($p = 0,061$). Por grupos de edad se apreció significativamente mayor supervivencia en el primer periodo en los grupos de 0-4 años ($p = 0,003$) y de 5-9 años ($p = 0,032$), sin diferencias significativas para el grupo de 10-14 años.

Por grupos tumorales más frecuentes, para leucemias y linfomas, aunque el porcentaje de supervivencia fue mayor en el primer periodo, las diferencias no alcanzan la significación estadística (**Tabla 54**). Los tumores del SNC presentaron mayor supervivencia en el primer periodo, con una supervivencia a los tres años en dicho periodo del 89% (IC 95%: 78-94,7) y en el segundo, del 62% (IC 95%: 49,1 - 72,5), $p < 0,0001$.

La diferencia de supervivencia referida anteriormente entre medio urbano y rural en la serie de años completa, se mantiene al retirar en este análisis el año 2014 (**Tabla 54**), con porcentaje de supervivencia mayor en el medio rural de forma significativa, $p = 0,049$.

Al analizar la supervivencia por medio y por los periodos establecidos, en el primer periodo (2003-2008) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el segundo periodo (2009-2013) la supervivencia en el medio rural fue mayor de forma estadísticamente significativa en relación a la del medio urbano, $p = 0,011$.

Analizando estas diferencias de supervivencia por medio en los grupos de tumores más frecuentes, sólo se apreciaron diferencias por medio poblacional para el grupo de leucemias en el segundo periodo de estudio, $p = 0,001$ (**Tabla 55**).

Tabla 54: SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DE DOS PERIODOS DEL ESTUDIO: 2003-2008 Y 2009-2013						
GRUPO DE PACIENTES ANALIZADO	n	2003-2008		2009-2013		LOG RANK
		n	% de Supervivencia a 3 años (IC al 95%)	n	% de Supervivencia a 5 años (IC al 95%)	
Todos los tumores 0-4 años	232	124	91 (82,9 – 94,4)	108	81 (71,6 – 87,5)	0,003
Todos los tumores 5-9 años	165	99	90 (82,2 – 94,5)	66	78 (66,2 – 86,1)	0,032
Todos los tumores 10-14 años	188	107	87 (79,8 – 91,8)	81	78 (66,2 – 86,1)	0,079
Todos los tumores 0-14 años	585	330	89 (84,4 – 92,3)	255	79 (72,4 – 84,2)	<0,001
Todos los tumores 0-14 años en varones	329	191	87 (82,5 – 90,4)	138	82 (75,2 – 87,1)	0,061
Todos los tumores 0-14 años en mujeres	256	139	92 (87 – 95,1)	117	75 (68,5 – 80,3)	< 0,0001
Leucemias 0-14 años	146	84	87 (76,6 – 93)	62	80 (68 – 87,9)	0,191
Linfomas 0-14 años	88	54	94 (84,4 – 97,8)	34	90 (74,4 – 96,3)	0,238
SNC y ME 0-14 años	127	64	89 (78 – 94,7)	63	62 (49,1 – 72,5)	<0,0001
Resto de tumores 0-14 años	224	128	89 (81,4 – 93,6)	96	86 (75,9 – 92,1)	0,235

Tabla 54: Supervivencia de pacientes diagnosticados de cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función de dos periodos del estudio: 2003-2008 y 2009-2013

Tabla 55: SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2015 EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL AL DIAGNÓSTICO EN LOS DOS PERIODOS DE ESTUDIO: 2003-2008 Y 2009-2013						
GRUPO TUMORAL	PERIODO DE ESTUDIO	MEDIO DE POBLACIÓN		% DE SUPERVIVENCIA ≥ 3 AÑOS (IC 95%)	LOG RANK MANTEL-COX: EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL DENTRO DEL MISMO PERIODO	LOG RANK MANTEL-COX: ENTRE PERIODOS, SIN TENER EN CUENTA EL MEDIO POBLACIONAL
LEUCEMIAS	2003-2008	Rural	41	88 (73,7-94,8)	0,514	0,191
		Urbano	34	85 (68,3-93,3)		
		Total	75	87 (76,6-93)		
	2009-2013	Rural	34	94 (78,8-98,4)	0,001	
Urbano	27	61 (38,8-77,3)				
Total	61	80 (68-87,9)				
LINFOMAS	2003-2008	Rural	21	90 (69,5-97)	0,409	0,238
		Urbano	28	96 (73,9-99,4)		
		Total	49	94 (84,4-97,8)		
	2009-2013	Rural	17	93 (57,5-99,1)	0,245	
Urbano	17	88 (59,7-96,9)				
Total	34	90 (74,4-96,3)				
SNC Y MÉDULA	2003-2008	Rural	24	96 (73,9-99,4)	0,224	< 0,001
		Urbano	38	84 (67,8-92,5)		
		Total	61	89 (78-94,7)		
	2009-2013	Rural	23	57 (33,2-75,1)	0,804	
Urbano	40	64 (46,2-77,3)				
Total	63	64 (46,2-77,3)				
RESTO DE TUMORES	2003-2008	Rural	78	90 (82,2 – 94,5)	0,476	0,289
		Urbano	42	88 (73,7 – 94,8)		
		Total	120	89 (81,4 – 93,6)		
	2009-2013	Rural	56	83 (70,4 – 90,6)	0,311	
Urbano	38	92 (79,3 – 97)				
Total	94	94 (76,6 – 93)				
TODOS LOS TUMORES	2003-2008	Rural	128	90 (82,2-94,5)	0,743	< 0,001
		Urbano	178	89 (84,4-92,3)		
		Total	306	89 (84,4-92,3)		
	2009-2013	Rural	112	86 (78,9-90,9)	0,011	
Urbano	140	74 (65,2-80,9)				
Total	252	79 (72,4-84,2)				
SERIE GLOBAL	2003-2013	Rural	240	88 (83,4-91,4)	0,049	
Urbano	318	82 (77,7-85,6)				
Total	558	85 (82,9-86,8)				

Tabla 55: Supervivencia de pacientes diagnosticados de cáncer infantil en Castilla y León entre los años 2003-2015 en función del medio poblacional al diagnóstico en los dos periodos de estudio: 2003-2008 y 2009-2013. Análisis realizado con los casos en los que se conoció el medio poblacional.

Debido a estos hallazgos se analizó la incidencia de las leucemias en función del sexo y del medio poblacional, del grupo de edad y el medio poblacional y del periodo analizado (2003-2008 frente al 2009-2013) y el medio poblacional (Tablas 56-58).

Las tasas de incidencia de leucemias en función del sexo dentro del mismo tipo de medio poblacional fueron similares, sobre todo en el medio rural. Sin embargo, la comparación de tasas de incidencia dentro del mismo sexo en función del medio poblacional mostró mayor incidencia en el medio rural para ambos sexos, siendo mayor de forma estadísticamente significativa en varones del medio rural con tasas de 50,92 casos por 10⁶ niños/año frente a 28,03 casos por 10⁶ niños/año del medio urbano, p = 0,046 (Tabla 56).

Tabla 56: INCIDENCIA DE LEUCEMIAS EN CASTILLA-LEÓN EN FUNCIÓN DEL SEXO Y EL MEDIO POBLACIONAL											
SEXO	MEDIO URBANO					MEDIO RURAL					p-valor para mismo sexo en función del medio
	n	Tasa bruta	ASRw	IC al 95%	p-valor	n	Tasa bruta	ASRw	IC al 95%	p-valor	
Varón	30	29,63	28,03	18,85-40,53	0,423	40	49,6	50,92	36,13-70,11	0,96	0,046
Mujer	36	37,22	39,61	27,57-55,33		39	50,98	52,24	36,94-72,05		0,211

Tabla 56: Incidencia de leucemias en la serie castellano-leonesa en función del sexo y el medio poblacional

Las tasas de incidencia de leucemias en medio rural fueron significativamente mayores que en medio urbano durante el primer periodo (2003-2008), p = 0,094, sin mantener estas diferencias de forma estadísticamente significativa en el segundo (2009-2014) (Tabla 57).

Tabla 57: INCIDENCIA DE LEUCEMIAS EN CASTILLA-LEÓN SEGÚN EL MEDIO POBLACIONAL Y EL PERIODO									
PERIODOS	MEDIO URBANO				MEDIO RURAL				p-valor
	n	Tasa bruta	ASRw	IC al 95%	n	Tasa bruta	ASRw	IC al 95%	
2003-2008	34	34,34	32,9	22,72-46,54	41	51,86	53,17	37,98-72,78	0,094
2009-2013	32	32,32	34,39	23,41-49,02	38	48,07	49	34,46-67,87	0,919

Tabla 57: Incidencia de leucemias en la serie castellano-leonesa en función del medio poblacional y del periodo de estudio

La tasa de incidencia de leucemias en niños de 0-9 años fue significativamente mayor en el medio rural, con una tasa bruta de 55,57 casos por 10⁶ niños/año, frente a 35,44 casos por 10⁶ niños/año en el medio urbano (p = 0,029). Aunque el grupo de niños de 10-14 años mostró mayor tasa bruta de incidencia de leucemias en el medio rural, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (Tabla 58).

Tabla 58: INCIDENCIA DE LEUCEMIAS EN CASTILLA-LEÓN SEGÚN EL MEDIO POBLACIONAL Y EL GRUPO ETARIO							
GRUPO DE EDAD	MEDIO URBANO			MEDIO RURAL			p-valor
	Población	n	Tasa bruta	Población	n	Tasa bruta	
0-9 años	108.165	46	35,44	85.472	57	55,57	0,029
10-14 años	56.849	20	29,32	46.290	22	39,61	0,411

Tabla 58: Incidencia de leucemias en la serie castellano-leonesa en función del medio poblacional y del grupo de edad

Por lo tanto, se puede concluir que las diferencias en supervivencia dentro del grupo de leucemias observadas en el segundo periodo (2009-2013), donde se objetivó menor supervivencia en el medio urbano, no se deben a cambios de incidencia en dichos medios en función del sexo, la edad ni entre los dos periodos de estudio, como se acaba de mostrar previamente.

4.4. TENDENCIA TEMPORAL DEL CÁNCER INFANTIL EN CASTILLA Y LEÓN

4.4.1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS TEMPORAL DE TENDENCIAS DE INCIDENCIA

Los resultados del análisis de tendencia temporal de incidencia se muestran en la **Tabla 59**.

Mediante regresión lineal de Jointpoint el análisis de tendencia temporal (2003-2014) de la incidencia cáncer infantil ($n = 631$) para el conjunto de la Comunidad Autónoma mostró una tendencia descendente con un porcentaje anual de cambio (APC) de $-2,10\%$ (IC95%: $-4,2; 0,1$), sin significación estadística y sin puntos de inflexión o joinpoint (**Figura 52**).

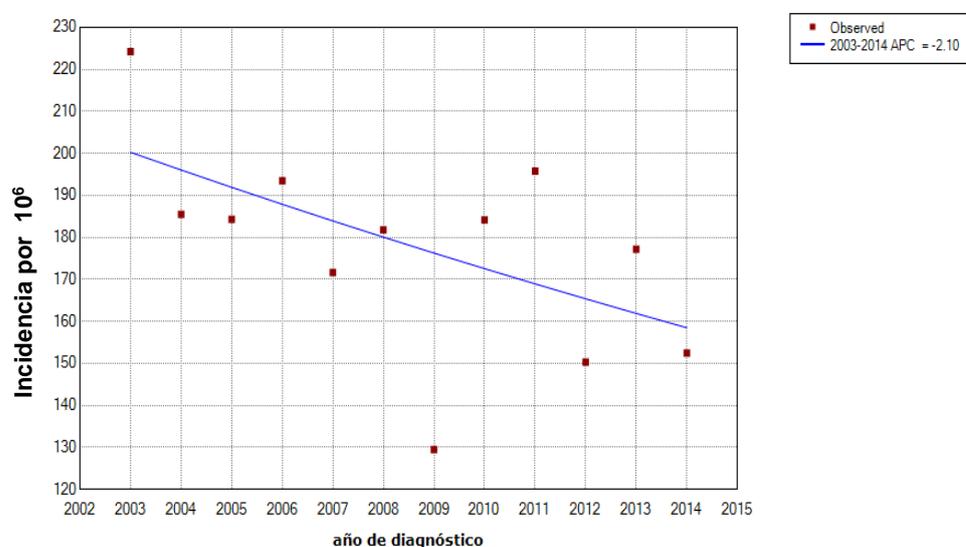


Figura 52: Tendencia de incidencia del cáncer infantil en Castilla y León.
APC: porcentaje anual de cambio

- Por grupos tumorales más frecuentes, las leucemias infantiles ($n = 155$) presentaron una tendencia temporal descendente con porcentaje anual de cambio del $-4,58\%$ (IC95%: $-9; 0,1$), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (**Figura 53**).
- Los tumores del SNC ($n = 139$) mostraron una tendencia ascendente con porcentaje anual de cambio de $1,76$ (IC95%: $-5,1; 9,1$), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (**Figura 54**).
- Los linfomas ($n = 96$) reflejaron una tendencia descendente con porcentaje anual de cambio de $-1,74$ (IC95%: $-7,3; 4,2$), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (**Figura 55**).
- La agrupación de “*Tumores Sólidos*” excluidos SNC ($n = 241$), es decir el resto de tumores excluidos leucemias, linfomas y SNC, mostraron una tendencia descendente con porcentaje anual de cambio de $-2,9$ (IC95%: $-5,1; -0,6$), estadísticamente significativa y sin puntos de inflexión (**Figura 56**).

Tabla 59: ANÁLISIS DE TENDENCIA TEMPORAL DE INCIDENCIA				
GRUPO TUMORAL ANALIZADO	Casos	Joinpoints detectados	Periodo	APC (IC 95%)
<i>Todos los tumores serie global</i>	631	0	2003-2014	-2,10 (-4,2; 0,1)
<i>Leucemias global</i>	155	0	2003-2014	-4,58 (-9; 0,1)
<i>SNC global</i>	139	0	2003-2014	1,76 (-5,1; 9,1)
<i>Linfomas global</i>	96	0	2003-2014	- 1,74 (-7,3; 4,2)
<i>Tumores sólidos excepto SNC</i>	241	0	2003-2014	-2,9 (-5,1; -0,6)
<i>Todos los tumores en varones</i>	356	0	2003-2014	-3 (-5,9; 0,0)
<i>Todos los tumores en mujeres</i>	275	0	2003-2014	-0,97 (-3,3; 0,5)
<i>Todos los tumores en medio urbano</i>	344	0	2003-2014	-1,47 (-5; 2,2)
<i>Todos los tumores en medio rural</i>	260	0	2003-2014	-1 (-4,3; 2,4)
<i>Leucemias en medio urbano</i>	66	0	2003-2014	-3,6 (-11,5; 5)
<i>Leucemias en medio rural</i>	79	0	2003-2014	-3,9 (-9,7; 2,3)
<i>Tumores del SNC en medio urbano</i>	84	0	2003-2014	0,11 (-8,3; 9,3)
<i>Tumores del SNC en medio rural</i>	53	0	2003-2014	5,68 (-3; 15,1)
<i>Linfomas en medio urbano</i>	49	0	2003-2014	-1,42 (-9,1; 6,9)
<i>Linfomas en medio rural</i>	42	0	2003-2014	-1,39 (-9,6; 7,6)
<i>Todos los tumores en niños de 0-4 años</i>	247	2	2003-2009	-7,6 (-13; -1,9)
			2009-2012	14,9 (-18,1; 61,2)
			2012-2014	-24,6 (-49,6; 12,6)
<i>Todos los tumores en niños de 5-9 años</i>	178	0	2003-2014	- 4,77 (-8,8; -0,5)
<i>Todos los tumores en niños de 10-14 años</i>	206	0	2003-2014	0,6 (-2,9; 4,3)
<i>Leucemias en niños de 5-9 años</i>	52	0	2003-2014	-7,9 (-14,9; -0,4)

Tabla 59: Número de casos y porcentaje anual de cambio (APC) e intervalo de confianza al 95%, como resultado del análisis de tendencia temporal para la búsqueda de puntos de cambio o cambios de tendencia (jointpoints), en niños de 0-14 años, periodo 2003-2014. El APC se estimó por tipos tumorales, género y grupos de edad siempre que el número de casos fuera mayor de 50. En negrita se indica valor de APC estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

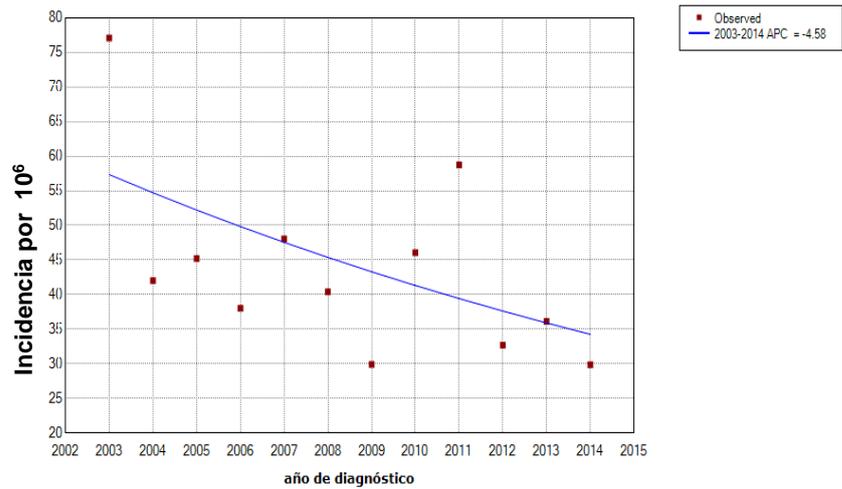


Figura 53: Tendencia de incidencia de Leucemias en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

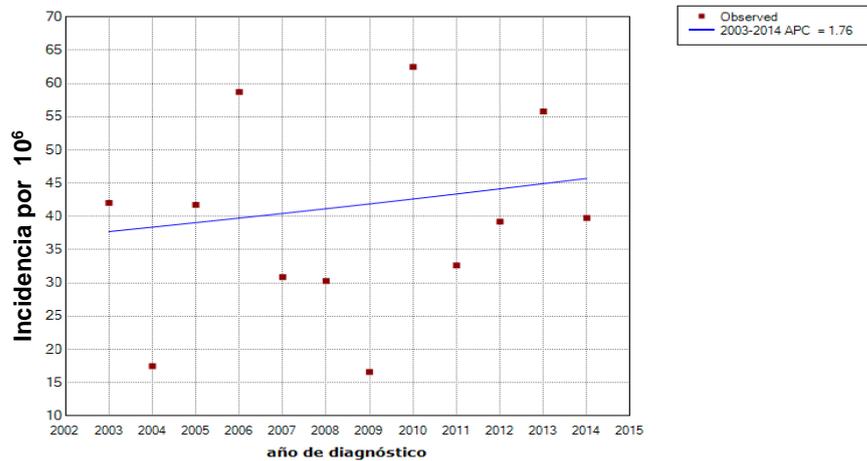


Figura 54: Tendencia de incidencia de Tumores del SNC y ME en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

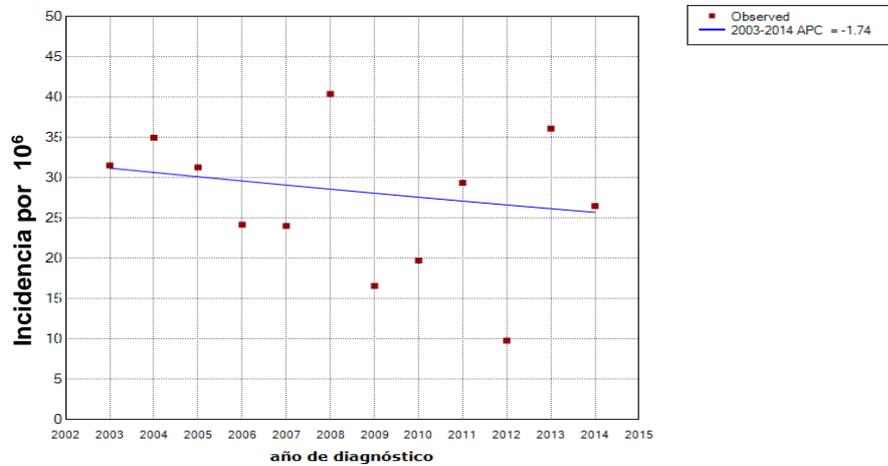


Figura 55: Tendencia de incidencia de Linfomas en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

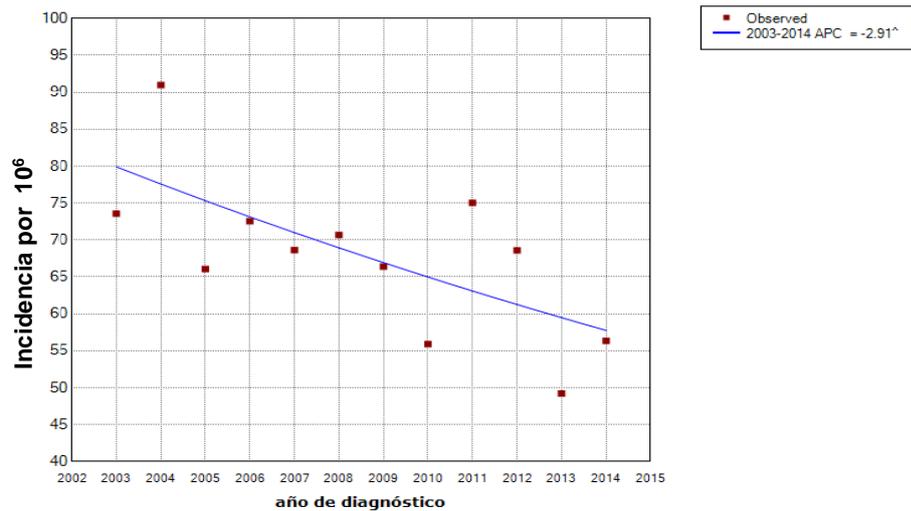


Figura 56: Tendencia de incidencia de Tumores Sólidos excluido SNC en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio

Por sexo, el cáncer infantil en varones (n = 356) presentó una tendencia temporal descendente con porcentaje anual de cambio del -3% (IC95%: -5,9; 0,0), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (Figura 57). En mujeres (n = 275) también se encontró tendencia descendente de menor grado, con porcentaje anual de cambio de -0,97% (IC95%: -3,3, 0,5), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (Figura 58).

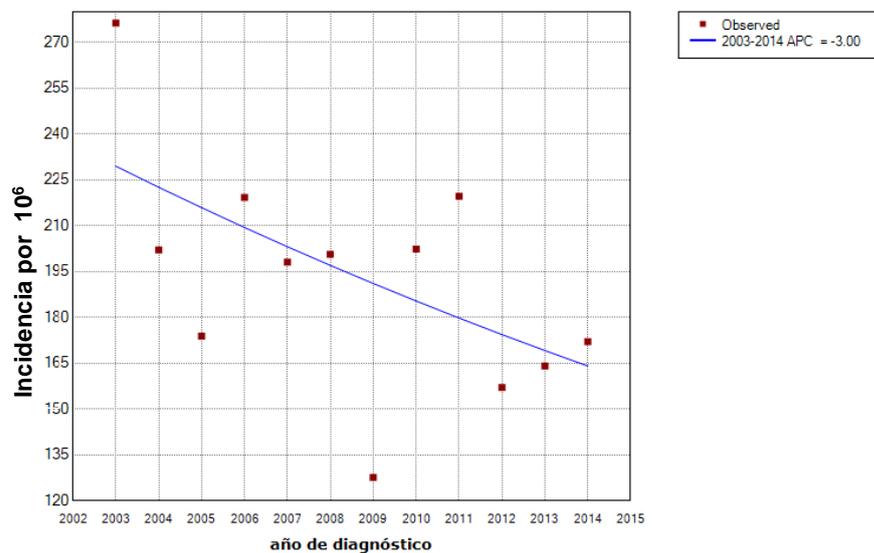


Figura 57: Tendencia de incidencia de cáncer infantil de Varones en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

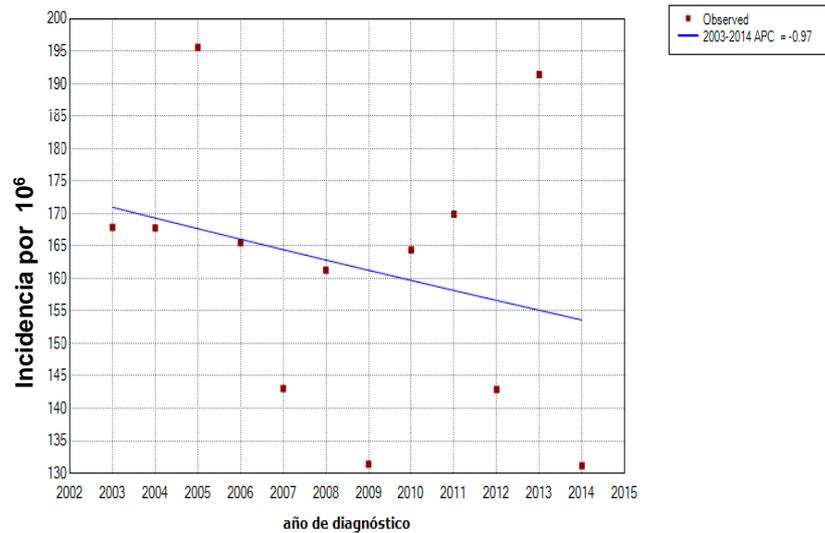


Figura 58: Tendencia de incidencia de cáncer infantil de Mujeres en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

La tendencia temporal del cáncer infantil en medio urbano (n = 344) mostró una tendencia descendente con un porcentaje anual de cambio del -1,47% (IC95%: -5; 2,2), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (Figura 59) y en medio rural (n = 260) tendencia también descendente con un porcentaje anual de cambio del -1% (IC95%: -4,3; 2,4), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (Figura 60).

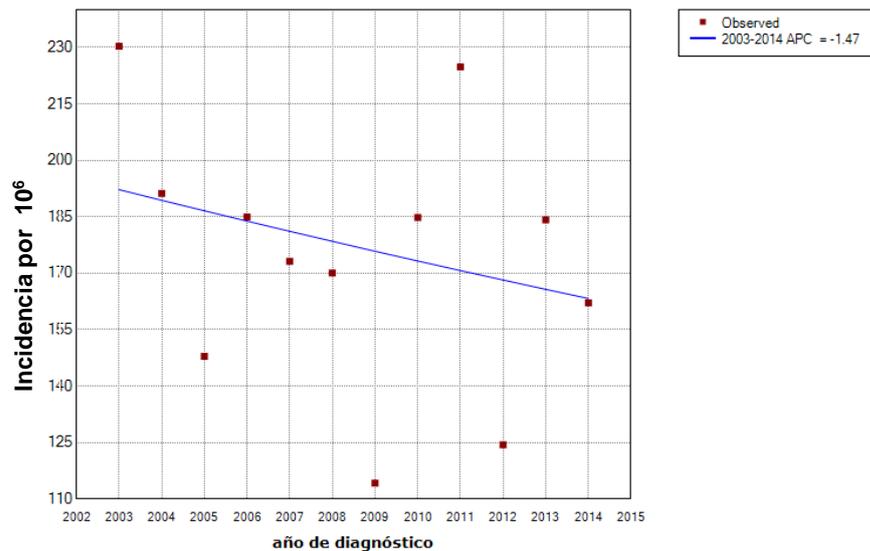


Figura 59: Tendencia de incidencia de cáncer infantil en Medio Urbano en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

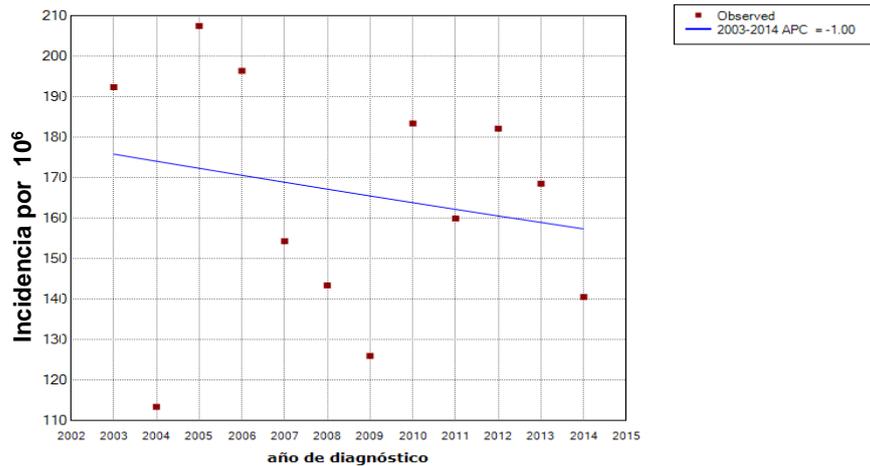


Figura 60: Tendencia de incidencia de cáncer infantil en Medio Rural en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

- Las leucemias infantiles en medio urbano (n = 66) presentaron una tendencia temporal descendente con porcentaje anual de cambio del -3,6% (IC95%: -11,5; 5), sin significación estadística y sin puntos de inflexión y de forma similar en el medio rural (n = 79) presentaron una tendencia temporal descendente con porcentaje anual de cambio del -3,9% (IC95%: -9,7; 2,3), sin significación estadística y sin puntos de inflexión.
- Los tumores del SNC en medio urbano (n = 84) presentaron una tendencia temporal ascendente con porcentaje anual de cambio del 0,11% (IC95%: -8,3; 9,3), sin significación estadística y sin puntos de inflexión y en medio rural (n = 53) presentaron una tendencia temporal ascendente con porcentaje anual de cambio del 5,68% (IC95%: -3; 15,1), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (**Figuras 61 y 62**).
- Los linfomas en medio urbano (n = 49) presentaron una tendencia temporal descendente con porcentaje anual de cambio del -1,42% (IC95%: -9,1; 6,9), sin significación estadística y sin puntos de inflexión y en medio rural (n = 42), de igual manera presentaron una tendencia temporal descendente con porcentaje anual de cambio del -1,39% (IC95%: -9,6; 7,6), sin significación estadística y sin puntos de inflexión.

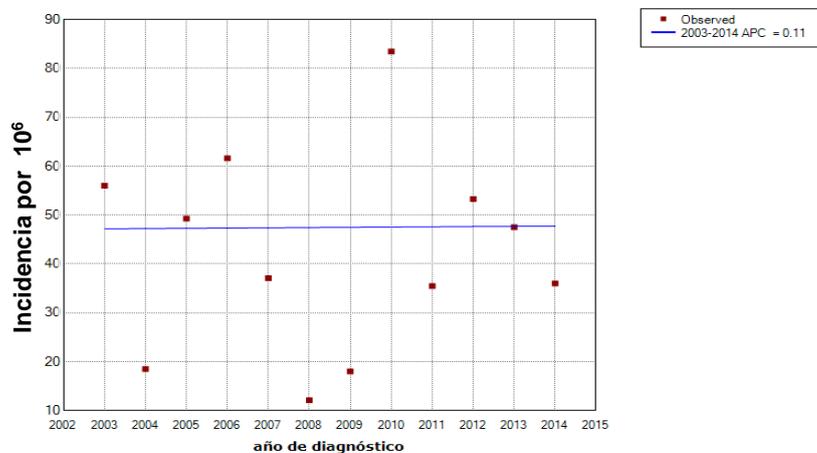


Figura 61: Tendencia de incidencia de tumores del SNC en Medio Urbano en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

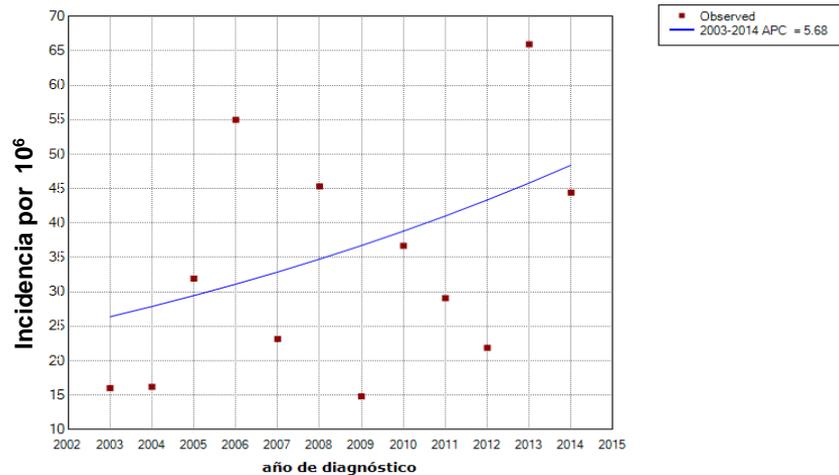


Figura 62: Tendencia de incidencia de tumores del SNC en Medio Rural en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

El análisis de la tendencia temporal de incidencia de cáncer infantil por grupos de edad mostró los siguientes hallazgos:

- El grupo de 0-4 años (n = 247) presentó dos puntos de inflexión en los años 2009 y 2012. En el periodo 2003-2009 existió una tendencia temporal descendente estadísticamente significativa con porcentaje anual de cambio del -7,6% (IC95%: -13; -1,9). En el periodo 2009-2012 se produjo una tendencia ascendente con porcentaje anual de cambio de 14,9% (IC95%: -18,1; 61,2), sin significación estadística y en el periodo 2012-2014 una nueva tendencia descendente por porcentaje anual de cambio de -24,6% (IC95%: -49,6; 12,6), sin significación estadística (**Figura 63**).
- En el grupo de 5-9 años (n = 178) se evidenció una tendencia descendente estadísticamente significativa con porcentaje anual de cambio de -4,77 (IC95%: -8,8; -0,5) y sin puntos de inflexión (**Figura 64**). En este grupo las leucemias presentaron una tendencia descendente estadísticamente significativa con porcentaje anual de cambio de -7,9% (IC95%: -14,9; -0,4) (**Figura 65**).
- En niños de 10-14 años (n = 206) se evidenció una tendencia levemente ascendente, no significativa, con porcentaje anual de cambio de 0,6 (IC95%: -2,9; 4,3) y sin puntos de inflexión (**Figura 66**).

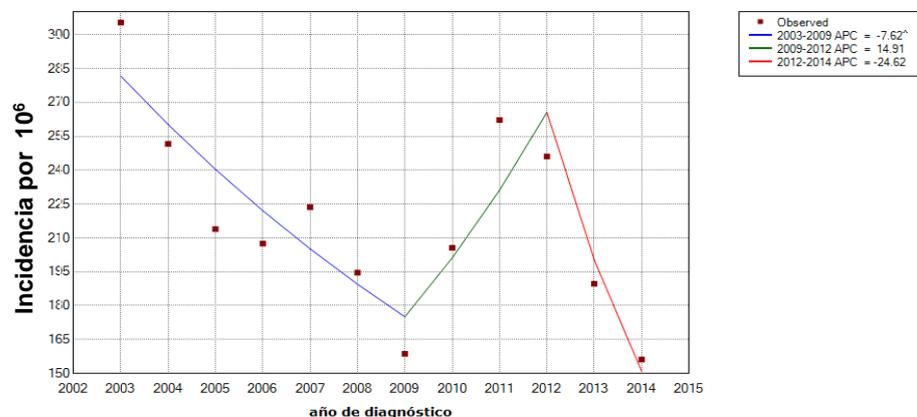


Figura 63: Tendencia de incidencia de cáncer infantil en niños de 0-4 años en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

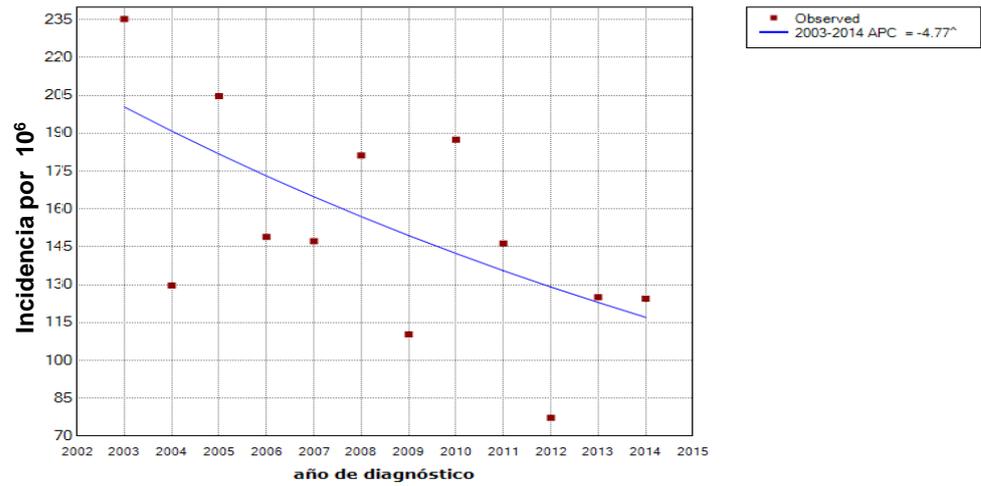


Figura 64: Tendencia de incidencia de cáncer infantil en niños de 5-9 años en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

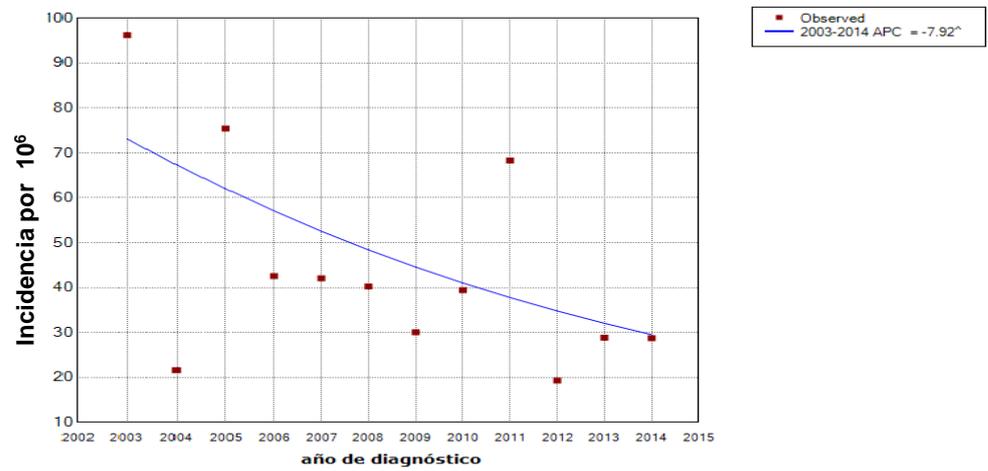


Figura 65: Tendencia de incidencia de Leucemias en niños de 5-9 años en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

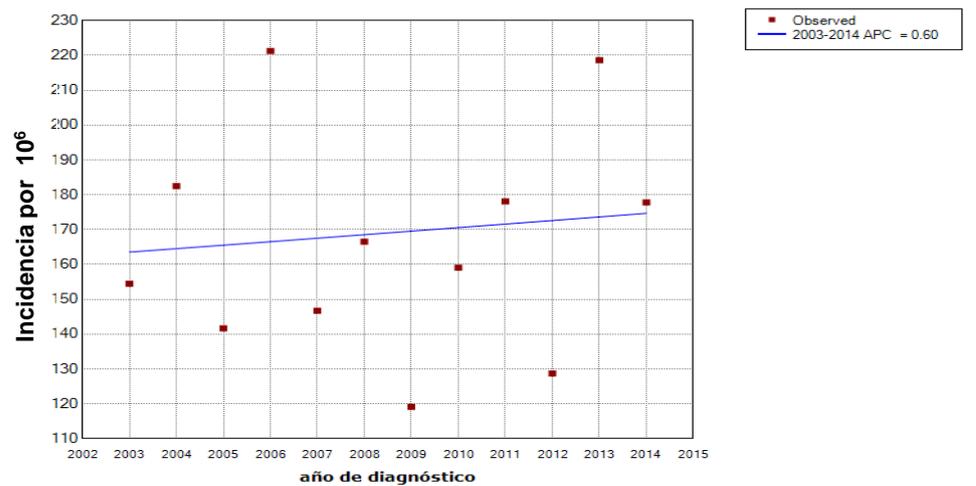


Figura 66: Tendencia de incidencia de cáncer infantil en niños de 10-14 años en Castilla y León. APC: porcentaje anual de cambio.

4.4.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS TEMPORAL DE TENDENCIAS DE SUPERVIVENCIA

Mediante regresión lineal de Jointpoint el análisis de tendencia temporal (2003-2013) de la supervivencia a tres años del cáncer infantil (n = 585), para el conjunto de la Comunidad Autónoma, mostró una tendencia descendente con un porcentaje anual de cambio (APC) del -1,2% (IC95%: -2,4; 0,0), sin significación estadística y sin puntos de inflexión o joinpoint (**Figura 67**).

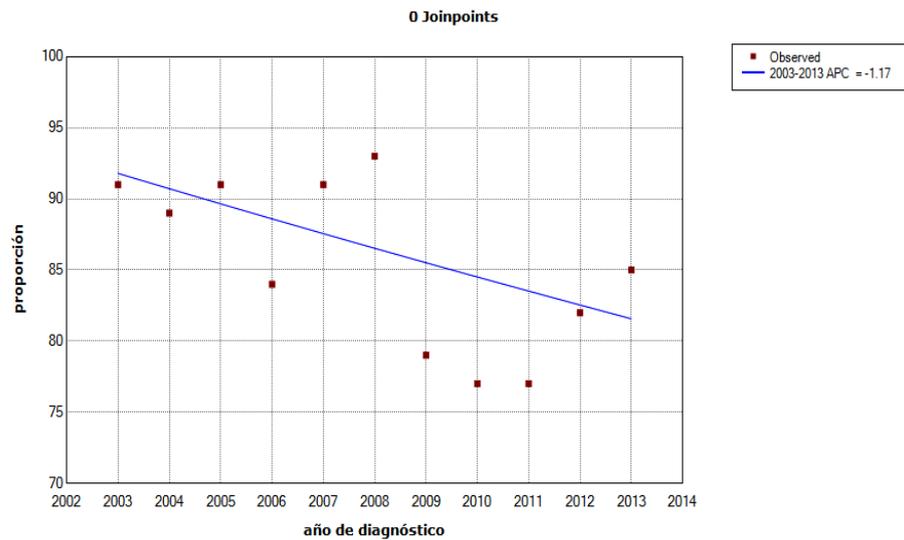


Figura 67: Tendencia de supervivencia del cáncer infantil en niños de 10-14 años en Castilla y León

Por grupos tumorales más frecuentes, las leucemias infantiles (n = 146) presentaron una tendencia temporal de supervivencia ascendente con porcentaje anual de cambio del 1,27% (IC95%: 0,1 - 2,5), estadísticamente significativa y sin puntos de inflexión (**Figura 68**).

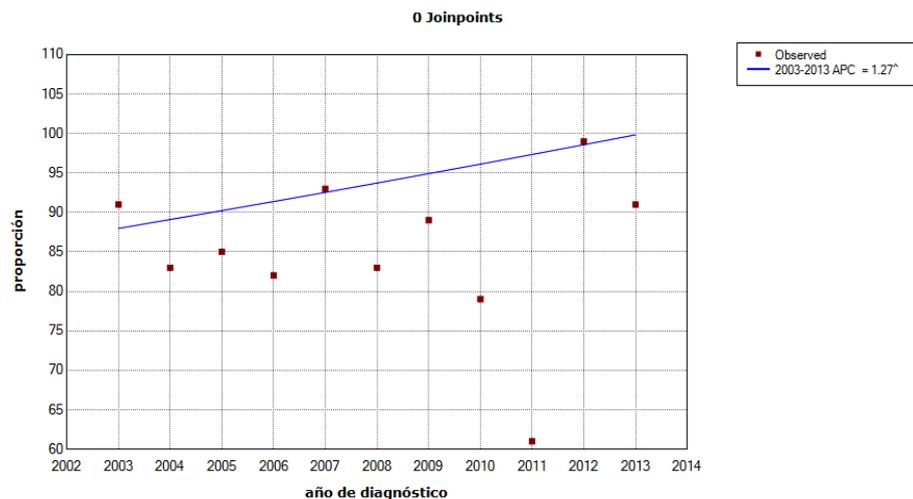


Figura 68: Tendencia de supervivencia de Leucemias en niños de 10-14 años en Castilla y León

Los tumores del SNC (n = 127) mostraron dos puntos de inflexión en 2008 y 2011. En el periodo 2003-2008 se apreció una tendencia ascendente en la supervivencia a tres años con porcentaje anual de cambio de 3,8 (IC95%: -1,2; 9,1), sin significación estadística. En el periodo 2008-2011 se evidenció una tendencia descendente en la supervivencia a tres años con porcentaje anual de cambio de -18,9 (IC95%: -51; 34,5), sin significación estadística. Entre 2011-2013 se apreció una tendencia ascendente en la supervivencia a tres años con porcentaje anual de cambio de 15,1 (IC95%: -19,8; 65,3), sin significación estadística (**Figura 69**).

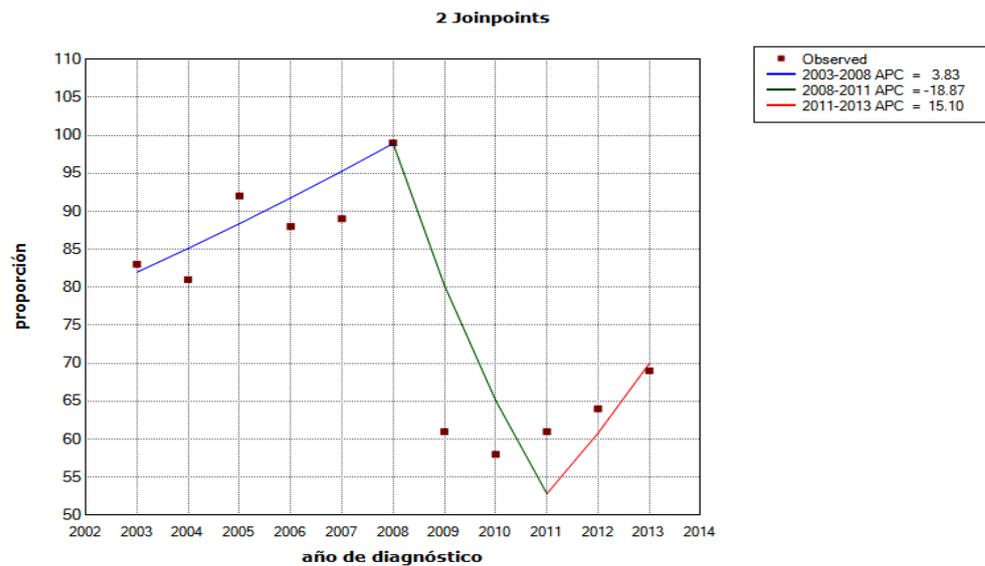


Figura 69: Tendencia de supervivencia de Tumores del SNC y ME en niños de 10-14 años en Castilla y León

Los linfomas (n = 88) reflejaron una tendencia constante en el tiempo con porcentaje anual de cambio de -0,01% (IC95%: -0,2; 0,2), sin significación estadística y sin puntos de inflexión (**Figura 70**).

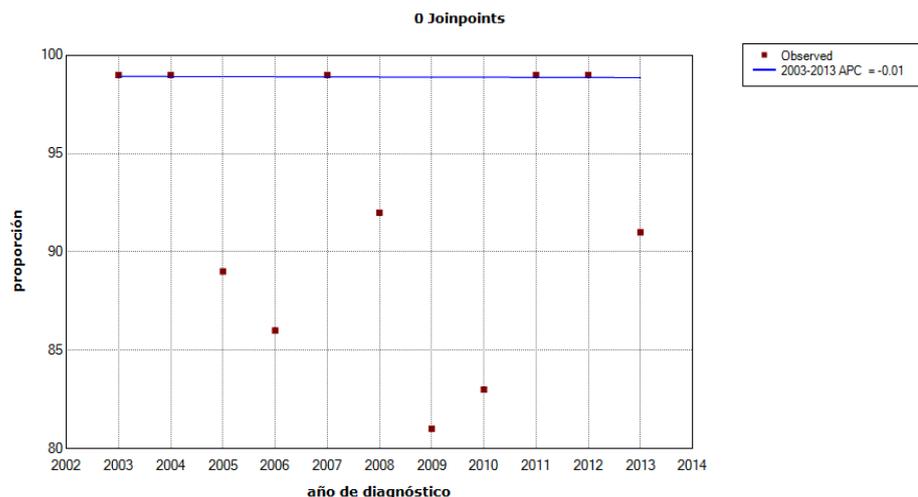


Figura 70: Tendencia de supervivencia de Linfomas en niños de 10-14 años en Castilla y León

El análisis de tendencia temporal (2003-2013) de la supervivencia a tres años del cáncer infantil en medio rural (n = 240), para el conjunto de la Comunidad Autónoma, mostró una tendencia descendente

con un porcentaje anual de cambio del -0,3% (IC95%: -1,5; -0,9), sin significación estadística y sin puntos de inflexión o joinpoint (**Figura 71**).

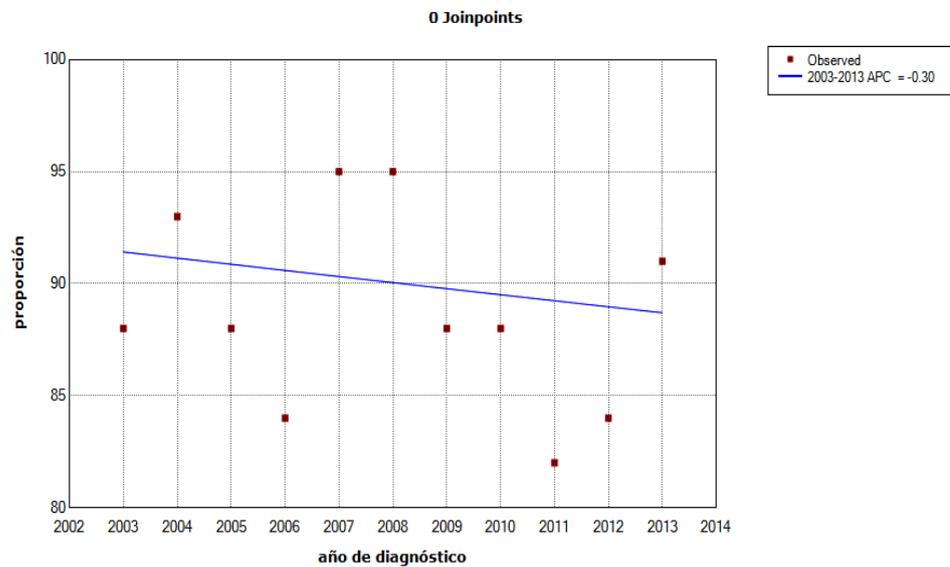


Figura 71: Tendencia de supervivencia del cáncer infantil diagnosticado en Medio Rural en niños de 10-14 años en Castilla y León

El análisis de tendencia temporal (2003-2013) de la supervivencia a tres años del cáncer infantil en medio **urbano** (n = 318), para el conjunto de la Comunidad Autónoma, mostró una tendencia descendente con un porcentaje anual de cambio (APC) del -1,81% (IC95%: -3,3; -0,3), con significación estadística y sin puntos de inflexión o joinpoint (**Figura 72**).

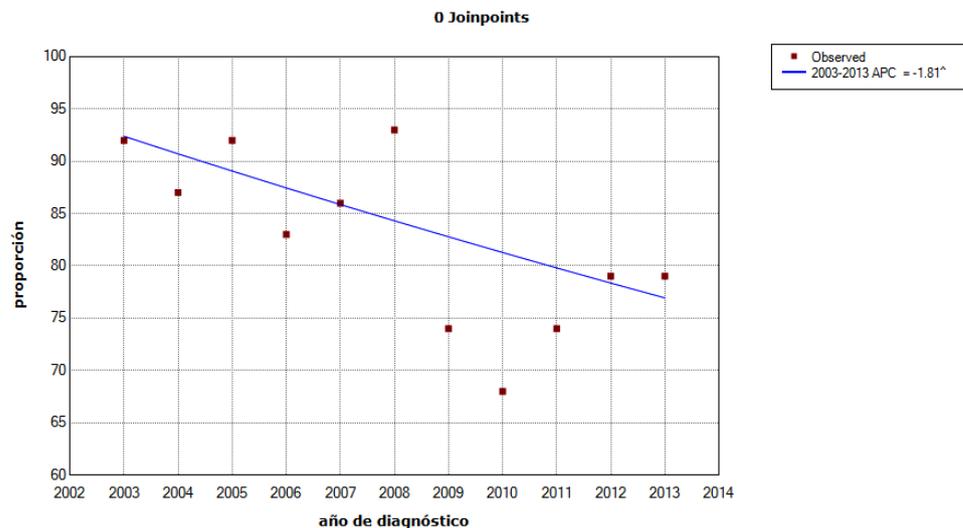


Figura 72: Tendencia de supervivencia del cáncer infantil diagnosticado en Medio Urbano en niños de 10-14 años en Castilla y León

Este descenso significativo de la supervivencia en medio urbano no se debió a cambios significativos de supervivencia en el medio rural de los tumores más frecuentes: leucemias (n = 66), APC del 0,01%, IC 95%: -0,5; 0,5; linfomas (n = 49), APC del 0,00%, IC 95%: -0,2; 0,2; Tumores del SNC (n = 84), APC del 0,15%, IC 95%: -5,2; 5,2. Para el resto de tumores el número de tumores por año es muy bajo para

poder realizar análisis de tendencia. Agrupando la evolución de supervivencia en el medio urbano para el resto de tumores (todos menos leucemias, linfomas y SNC) (n = 146), el APC se mantiene significativamente descendente con APC del -1,7%, IC 95%: -2,6; -0,7.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio que analiza la incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer infantil en nuestra región demuestran la existencia de diferencias intra e interregionales e internacionales que constituyen el punto de partida para la mejor comprensión de la etiopatogenia del cáncer infantil, no solo a nivel regional sino a nivel nacional e internacional, lo que sin duda permitirá optimizar su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz y su pronóstico vital, reduciendo la morbi-mortalidad asociada a esta patología.

Se han encontrado diferencias de incidencia por grupo de edad, sexo, tipo/subtipo tumoral y medio poblacional al diagnóstico intra/interregionales e internacionales.

Estas diferencias se ponen de manifiesto de forma estructurada y se analizan en primer lugar de forma nacional y posteriormente internacional, para terminar haciendo una comparación en base al medio poblacional habitado al diagnóstico, análisis novedoso en este tipo de estudios epidemiológicos.

Por último se comparan los datos obtenidos acerca de las Histiocitosis infantiles con respecto a las escasas publicaciones existentes.

Es importante seguir el siguiente esquema comparativo para saber qué diferencias hemos encontrado y entender su relevancia.

5.1. INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER INFANTIL

5.1.1. DIFERENCIAS EN INCIDENCIA GLOBAL DEL CÁNCER INFANTIL

En nuestra serie se registraron 631 casos de cáncer infantil, 615 si excluimos las histiocitosis, en un periodo de 12 años, lo que supone una media de 52,6 casos/año en total y 51,25 casos/año sin contar histiocitosis. Si comparamos estas cifras con la estimación de nuevos casos de cáncer infantil/año esperados por Comunidad Autónoma entre los años 2010-2014 publicados por RETI-SEHOP en 2014 [95] mostrada en la **Tabla 10**, podemos observar que la media de casos nuevos de cáncer infantil diagnosticados por año entre los años 2010-2014 en nuestra comunidad debería haber sido de 44,8, por debajo de la cifra real, infraestimando la prevalencia de esta patología en nuestra región.

Este hecho se traduce en una incidencia de cáncer infantil en nuestra comunidad mayor no solo a la esperada por RETI-SEHOP, si no que se ha demostrado que es mayor que la incidencia de cáncer infantil nacional estimada en base a los datos proporcionados por las cinco comunidades autónomas españolas que cuentan con registros de base poblacional (Aragón, Cataluña, Navarra, Madrid y País Vasco). De manera que excluyendo las histiocitosis, Castilla y León presentó una incidencia de cáncer infantil ASRw de 176,67 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 162,77-191,48), siendo significativamente mayor que la nacional, de 154,1 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 150,1-158,1), $p < 0,001$.

Al no disponer de registros de base poblacional en todas las comunidades autónomas españolas se desconoce la incidencia real de esta patología a nivel nacional, por lo que, al igual que ocurre en nuestra región, podría darse el hecho de que la incidencia nacional esté infraestimada porque suceda lo mismo en otras comunidades autónomas. En cualquier caso, es llamativa la diferencia de incidencia cáncer infantil en Castilla y León con respecto a la media del resto de regiones con registro de base poblacional.

En el año 2014 Gatta y cols publicaron un análisis sobre la supervivencia de los niños al cáncer [89], aportando datos sobre la incidencia tumoral global de cáncer infantil entre los años 2000 y 2007 por países europeos. Estos datos fueron aportados por 74 registros de cáncer infantil de base poblacional pertenecientes a 29 países, entre los que se encontraba España.

En dicho estudio se distribuyeron los países en 5 regiones: norte, sur, este, oeste y otra formada por Reino Unido e Irlanda. España se incluyó dentro de la región del sur de Europa, junto con países como Portugal, Italia, Croacia, Malta y Eslovenia. Estos tres últimos países tenían una cobertura poblacional del 100%, frente al 69,7% de Portugal y al 36% y 33,8% de Italia y España, respectivamente.

En esta publicación la media de la incidencia de los registros de base poblacional presentó una tasa bruta de incidencia de 144 casos por 10^6 niños/año, similar a la que se registró en dicha región de forma global (148 casos por 10^6 niños/año), que fue la más alta de las tasas definidas por regiones europeas, y por encima de la tasa global europea, que fue de 134 casos por 10^6 niños/año.

Dentro de la región del sur de Europa, España presentó una de las menores tasas, por detrás de Malta (178 casos por 10^6 niños/año), Croacia e Italia (168 casos por 10^6 niños/año cada una de ellas) y por delante de Eslovenia (135 casos por 10^6 niños/año) y Portugal (92 casos por 10^6 niños/año).

Con respecto a los datos nacionales de 2000-2007 de la publicación anteriormente referida (tasa bruta: 144 casos por 10^6 niños/año), la tasa global encontrada es mayor tanto en la serie castellano-leonesa que se presenta (tasa bruta: 172,69 casos por 10^6 niños/año) como en los datos nacionales proporcionados por los registros de base poblacional publicados por RETI-SEHOP para el periodo 2003-2014 (tasa bruta: 152,4 casos por 10^6 niños/año). Este aumento de incidencia se ha dado a nivel internacional, como se expone en el apartado de tendencia temporal de la incidencia.

El análisis de incidencia de cáncer infantil más reciente y completo en la actualidad, publicado por Steliarova-Foucher y cols en 2017 [97], proporciona datos de los años 2001-2010 y constituye una actualización del publicado por Gatta y cols en 2014 [89]. Se basa en los datos pertenecientes a 153 registros de base poblacional de 62 países, entre los que de nuevo se encuentra España representado por los datos de las cinco comunidades autónomas con registro de base poblacional que hemos comentado previamente. Al igual que Gatta y cols, dividen Europa en esas mismas 5 regiones. En ella se publica una incidencia media de cáncer infantil mundial de 140,6 casos/ 10^6 niños/año y en el Sur de Europa, con una incidencia media de 165 casos/ 10^6 niños/año destacando el amplio intervalo de confianza que va desde aproximadamente 149 a 215 casos/ 10^6 niños/año, quedando patente las importantes diferencias existentes entre países y en concreto los de la cuenca mediterránea que se incluyen en dicha región (**Figura 6 B**). En dicho intervalo se encuentran tanto la media estimada nacional (154,1 casos/ 10^6 niños/año) como la castellano-leonesa (176,67 casos/ 10^6 niños/año). La incidencia media nacional se asemejaría a la de otras regiones europeas del norte y oeste, así como a Oceanía y Norteamérica; mientras que la incidencia media castellano-leonesa sería de las más altas reportadas a nivel internacional, situándose en el límite superior del intervalo de confianza de la incidencia de cáncer infantil reportada por el resto de regiones mundiales (**Figura 6 B**).

Dado que España pertenece a la región del sur de Europa, se han comparado los datos de la serie castellano-leonesa pertenecientes a los años 2003-2014 con los publicados por RETI-SEHOP en 2014 [95] frente a otro país del sur de Europa como Italia, con datos pertenecientes a los años 2003-2008 [188], un país del norte de Europa, como Reino Unido, con datos de los años 2001-2008 [189] y EEUU (2009-2013) [190]. Se realiza un análisis comparativo de la distribución porcentual y de las tasas de incidencia de cáncer infantil ajustadas a población mundial (datos de la serie castellano-leonesa, del registro del Reino Unido y de EEUU) y a población europea (datos procedentes del Registro Nacional Italiano de Tumores Infantiles).

La mayor tasa de incidencia tumoral global la presentó la serie castellano-leonesa con 176,67 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 162,77-191,48), similar a la estadounidense 174,3 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 172,7-174,3), seguidas por la italiana con 164 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 158,04-164,1), la española con 154,1 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 150,1-158,1) y por último la inglesa con 144,37 casos por 10^6 niños/año (IC al 95%: 141,8-144,9).

De nuevo se constatan las variaciones de incidencia global de cáncer infantil a nivel mundial y también entre regiones e incluso intrarregionales. Algunas de estas diferencias podrían deberse a diferencias de captación de casos entre registros, pero al analizar registros de alta calidad metodológica, son valoradas como una fuente importante de investigación etiológica, como se ha expuesto previamente [97].

5.1.2. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR TIPO TUMORAL

En las **Tablas 60-62** y **Figuras 73-81** se muestran las frecuencias, distribución porcentual y tasas de incidencia tumoral infantil por grupos tumorales, edad y sexo o razón de masculinidad de forma comparativa entre las series castellano-leonesa, nacional RETI-SEHOP y registros de base poblacional [95], Italia [188], Reino Unido [189], EEUU (SEER) [190] y la serie mundial por regiones de Steliarova-Foucher y cols [97].

Su comparación y análisis muestra la existencia de diferencias interregionales e internacionales que se exponen a continuación.

A. DISCUSIÓN A NIVEL NACIONAL

Diferencias en la Distribución Porcentual por Grupo Tumoral.

Como se ha indicado anteriormente, en ambas series los tres tipos tumorales más frecuentes fueron leucemias, tumores del SNC y linfomas, con más del 60% del porcentaje del total de tumores. Para el resto de tumores, aunque los porcentajes se asemejan, destacan importantes diferencias para linfomas y neoplasias epiteliales, presentando estos grupos tumorales mayor frecuencia en nuestra serie, con porcentajes del 15,2% y 4,8% frente al 13,2% y el 1,9% de la serie nacional (**Figura 73**).

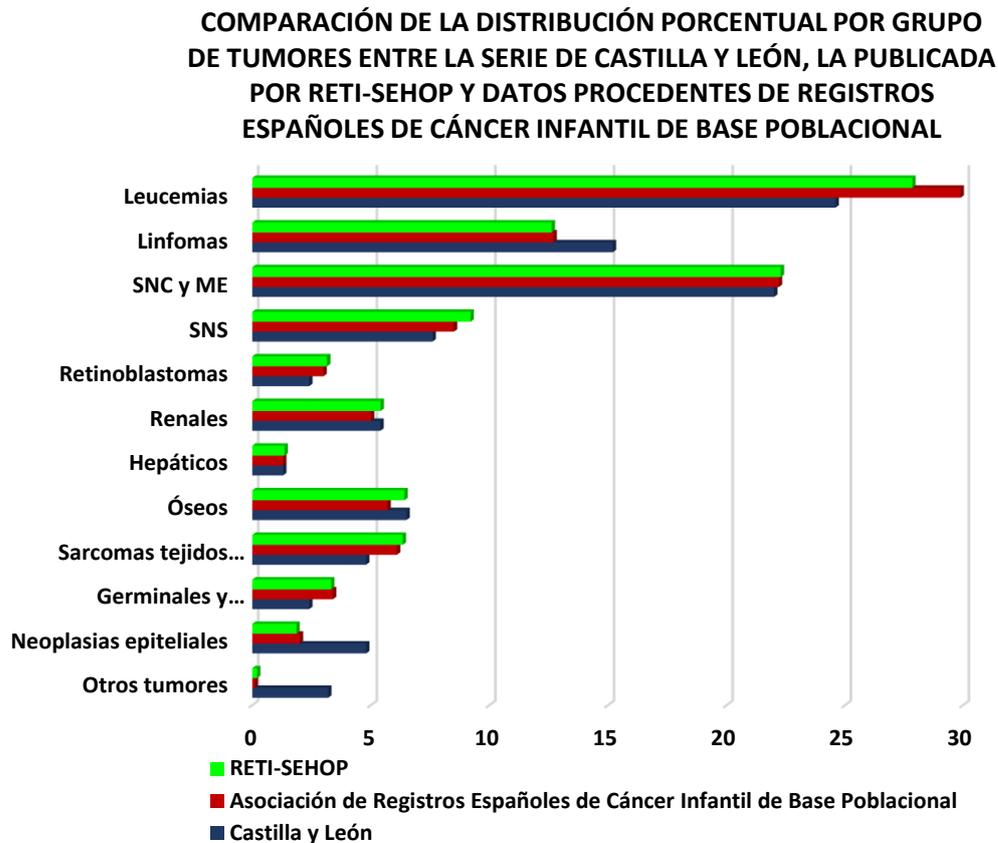


Figura 73: Comparación de la distribución porcentual por grupo de tumores entre la serie de Castilla y León (2003-2014) y la publicada por RETI-SEHOP global y de los Registros de Cáncer Infantil Españoles de Base Poblacional (2000-2014) [95]

Diferencias de Tasas de Incidencia por Grupos Tumoraes.

El análisis comparativo de las tasas de incidencia (**Anexo 19, Tabla 60 y Figura 74**), muestra la presencia de diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de cáncer infantil y en varios grupos tumorales.

Además de que la serie castellano-leonesa presenta significativamente mayor incidencia global de cáncer infantil que la nacional, 176,67 vs 154,1 casos/10⁶niños/año ($p < 0,001$), también se observaron mayores tasas de incidencia en Castilla y León de los siguientes grupos tumorales:

- Linfomas, $p < 0,001$. Diferencias que se aprecian en todos los grupos de edad.
- Tumores del SNC y ME, $p = 0,003$, apreciadas en niños de 1-4 años (tasa bruta de 49,46 casos por 10⁶ niños/año frente a 40,4 casos por 10⁶ niños/año en la serie de registros) y de 10-14 años (tasa bruta de 35,55 casos por 10⁶ niños/año frente a 27,5 casos por 10⁶ niños/año en la serie de registros).
- Tumores renales, $p = 0,04$, con predominio en los menores de 1 año (tasa bruta de 28,28 casos por 10⁶ niños/año frente a 17,6 casos por 10⁶ niños/año en la serie de registros) y en niños de 5-9 años

(tasa bruta de 7,62 casos por 10⁶ niños/año frente a 3,6 casos por 10⁶ niños/año en la serie de registros).

- Tumores óseos, $p = 0,012$, con diferencias principalmente a expensas de los niños de 5-9 años (tasa bruta de 11,85 casos por 10⁶ niños/año frente a 8 casos por 10⁶ niños/año en la serie de registros).
- Neoplasias epiteliales, $p < 0,001$. Al igual que sucede con los linfomas, estas diferencias se aprecian a cualquier edad.
- Otros tumores, $p = 0,015$.

A pesar de que no llega a la significación estadística también se aprecia menor incidencia de leucemias en la serie castellano-leonesa ($p = 0,628$).

Diferencias de Tasas de Incidencia por Grupos de Edad.

El análisis de los datos en función de la edad mostró de forma global en ambas series mayor incidencia tumoral en los niños de 0-4 años, principalmente en los menores del año de edad (235,66 casos por 10⁶ niños/año en la serie castellano-leonesa frente a 243,3 casos por 10⁶ niños/año en la procedente de las comunidades autónomas con registro de base poblacional), seguida en la serie castellano-leonesa por los niños de 10-14 años (166,44 casos por 10⁶ niños/año) y finalmente, por los de 5-9 años (150,67 casos por 10⁶ niños/año); mientras que en la serie de datos de los registros con base poblacional la tasa disminuye con la edad (128,3 casos por 10⁶ niños/año y 126,5 casos por 10⁶ niños/año en niños de 5-9 y de 10-14 años, respectivamente), como muestra la **Tabla 60**, este mismo hallazgo se objetiva en la comparación de series mundiales de Steliarova-Foucher y cols [97], como se discute en el apartado de análisis internacional.

Comparando por grupos de edad en función del grupo tumoral se encontraron como hallazgos más relevantes los siguientes:

- Respecto a las leucemias, se encontró mayor incidencia en el grupo de 1-4 años, principalmente en la serie de datos de los registros de base poblacional agrupados (70,2 casos por 10⁶ niños/año frente a 60,21 en Castilla y León).
- El grupo de niños de 10-14 años fue el mayoritario en el grupo de los linfomas, objetivando tasas de incidencia notablemente mayores en la serie castellano-leonesa (47,1 casos por 10⁶ niños/año frente a 27,8).
- Los niños de 1-4 años de la serie castellano-leonesa mostraron la mayor tasa de incidencia de tumores del SNC y ME (49,46 casos por 10⁶ niños/año frente a 40,1 en la serie de registros poblacionales) respecto al resto de grupos de edad de ambas series, en los que las tasas de incidencia fueron similares.
- Los menores de 1 año de la serie de datos de los registros de base poblacional presentaron la mayor tasa de tumores del SNS, con una tasa de 81,9 casos por 10⁶ niños/año, siendo en Castilla y León sensiblemente inferior (65,98).
- Sin diferencias de incidencia global entre ambas series, los retinoblastomas fueron diagnosticados con mayor incidencia en el primer año de edad en la serie nacional de base poblacional (27,2 casos por 10⁶ niños/año frente a 14,14).
- En el caso de los tumores renales, el grupo con mayor incidencia lo constituyó el de los menores de 1 año de edad pertenecientes a la serie castellano-leonesa, con una tasa de 28,28 casos por 10⁶ niños/año.

- Dentro del grupo de tumores hepáticos destaca la incidencia que presentaron los menores del año de edad de la serie castellano-leonesa, con cifras de 28,27 casos por 10⁶ niños/año, muy superiores al resto de los grupos etarios.
- Los tumores óseos, junto con los linfomas, constituyeron los tipos tumorales donde la mayor incidencia se registró en los niños de 10-14 años de edad, principalmente en la serie castellano-leonesa, con una tasa de 19,39 casos por 10⁶ niños/año.
- Tanto en el caso de los sarcomas de tejidos blandos como en el grupo de tumores gonadales y de células germinales las mayores tasas de incidencia se registraron en los menores del año de edad, sin mostrar grandes diferencias entre ambas series.
- En el grupo de neoplasias epiteliales se observan dos grupos de edad dentro de la serie castellano-leonesa donde se muestran mayores tasas de incidencia; por un lado en los menores de 1 año de edad (14,14 casos por 10⁶ niños/año) y por el otro en niños de 10-14 años (12,93 casos por 10⁶ niños/año).
- En cuanto al grupo de otros tumores no especificados, se objetiva mayor incidencia en los grupos de 5-9 y de 10-14 años pertenecientes a la serie castellano-leonesa, con tasas de 5,08 y 3,23 casos por 10⁶ niños/año.

Diferencias de Tasas de Incidencia por Sexo.

En las series de Castilla y León y la nacional, de forma global se observa un predominio de cáncer en varones, con porcentajes del 56,42 y 56,8% frente al 43,2 y 43,58% en mujeres; con unas razones de masculinidad de 1,29 y 1,32, (**Anexo 21** y **Figura 75**), hecho descrito en publicaciones nacionales e internacionales [89, 95, 187, 190], donde esta razón oscila entre 1,1 y 1,6.

Por grupo tumoral y sexo se encontraron los siguientes hallazgos:

- La distribución porcentual por sexo fue similar para linfomas, tumores del SNC y ME, tumores renales y óseos, con predominio de los varones en todos ellos, siendo menos llamativo en los tumores renales.
- Los tumores gonadales y de células germinales mostraron predominio de casos en mujeres en ambas series.
- Se observó una inversión en el predominio sexual en los siguientes grupos tumorales: leucemias, tumores hepáticos y el grupo de “otros tumores” (predominio de varones en la serie nacional frente al predominio de mujeres en leucemias y en el grupo de “otros tumores” de la castellano-leonesa, con igualdad de casos para los tumores hepáticos en esta última) y en el grupo de neoplasias epiteliales, donde hay mayor porcentaje de varones en la serie castellano-leonesa frente a las mujeres en la nacional.
- Respecto a los grupos de tumores del SNS, retinoblastomas y sarcomas de tejidos blandos en los tres grupos se objetivó un claro predominio de varones frente a mujeres, en ambas series.

Tabla 60: INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES GLOBAL, POR GRUPOS DE EDAD Y GRUPO TUMORAL (SERIE CASTELLANO-LEONESA Y REGISTROS DE BASE POBLACIONAL)

TIPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)									ARAGÓN, CATALUÑA, NAVARRA, MADRID Y PAÍS VASCO (2000-2014)									
	n	%	Tasa bruta ≤14 a.	ASRw	IC 95%	<1 a.	1-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	n	%	Tasa bruta ≤14 a.	ASRw	IC 95%	<1 a.	1-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	p-valor
I. Leucemias	155	25,2	43,52	44,46	37,67-52,21	14,14	60,21	44,02	35,55	1.790	31,2	46	46,7	44,5-48,9	37,1	70,2	40,8	30,6	0,628
II. Linfomas	96	15,6	26,96	25,05	20,24-30,75	4,71	11,83	27,09	42,01	739	12,9	19,6	19,2	17,8-20,6	3,7	10,9	23,3	27,8	0,000
III. SNC y médula	139	22,6	39,03	39,98	33,53-47,40	37,71	49,46	34,70	35,55	1.286	22,4	34,2	34,4	32,5-36,3	36,7	40,4	34,3	27,5	0,003
IV. SN Simpático	48	7,8	13,48	15,76	11,58-20,94	65,98	25,8	7,62	0,81	480	8,4	12,8	13,5	12,3-14,7	81,9	18,3	3,7	0,9	0,245
V. RTB	15	2,4	4,21	5,14	2,85-8,50	14,14	11,83	0,85	0	177	3,1	4,7	5	4,3-5,7	27,2	8,8	0,5	0,1	0,959
VI. Renales	34	5,5	9,56	10,77	7,42-15,14	28,28	18,28	7,62	1,62	278	4,8	7,4	7,7	6,8-8,6	17,6	15,9	3,6	1	0,04
VII. Hepáticos	8	1,3	2,25	2,79	1,22-5,49	28,27	2,15	0	0	73	1,3	1,9	2	1,6-2,5	5,5	3,6	0,9	0,6	0,586
VIII. Óseos	41	6,7	11,51	10,49	7,50-14,39	0	3,23	11,85	19,39	322	5,6	8,6	8,2	7,3-9,2	0,7	2,6	8	16,6	0,012
IX. Sarcomas de tejidos blandos	30	4,9	8,42	8,66	5,80-12,48	14,14	9,68	4,23	10,50	343	6	9,1	9,1	8,2-10,1	15,1	8,8	7,5	9,7	0,852
X. Gonadales y céls. germinales	15	2,4	4,21	4,33	2,41-7,28	14,14	3,23	2,54	4,85	190	3,3	5	5,1	4,3-5,8	15,8	3,6	3,2	5,8	0,961
XI. N. epiteliales	30	4,9	8,42	8,25	5,53-11,95	14,14	5,38	5,08	12,93	123	2	3	2,9	2,4-3,4	1,1	1,2	2,5	5,7	0,000
XII. Otros tumores	4	0,7	1,12	0,99	0,26-2,75	0	0	5,08	3,23	7	0,1	0,2	0,2	0,1-0,3	0,7	0,3	0,2	0	0,015
TOTAL	615	100	172,69	176,67	162,77-191,48	235,66	201,06	150,67	166,44	5.808	100	152,4	154,1	150,1-158,1	243,3	184,6	128,3	126,5	0,000

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años y ajustadas por edad en Castilla y León y para las Comunidades Autónomas con registro de base poblacional. Céls: células. N. epiteliales: neoplasias epiteliales; RTB: retinoblastomas. S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 60: Comparación de incidencia de tumores infantiles global, por grupos de edad y grupos tumorales entre la serie castellano-leonesa y los datos de registros españoles de tumores infantiles de base poblacional [95]

COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE INCIDENCIA POR GRUPO TUMORAL Y EDAD ENTRE LAS SERIES DE CASTILLA Y LEÓN Y LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS CON REGISTROS DE BASE POBLACIONAL

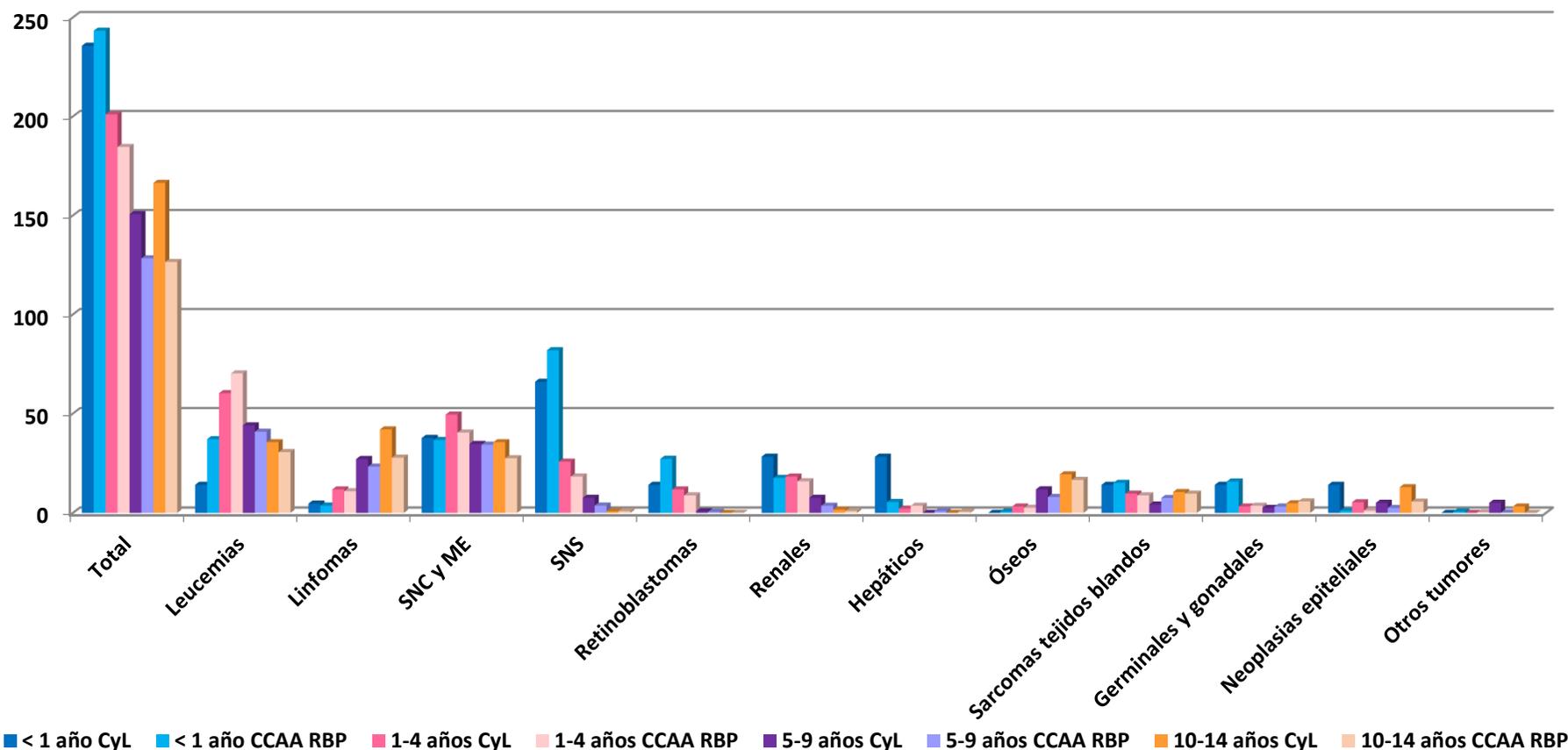


Figura 74: Comparación de las tasas de incidencia por grupo tumoral y grupo de edad entre las series de Castilla y León y las Comunidades Autónomas con Registros de Base Poblacional (CCAA RBP) [95]

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL Y DEL SEXO COMPARATIVA ENTRE LA SERIE DE CASTILLA Y LEÓN Y RETI-SEHOP

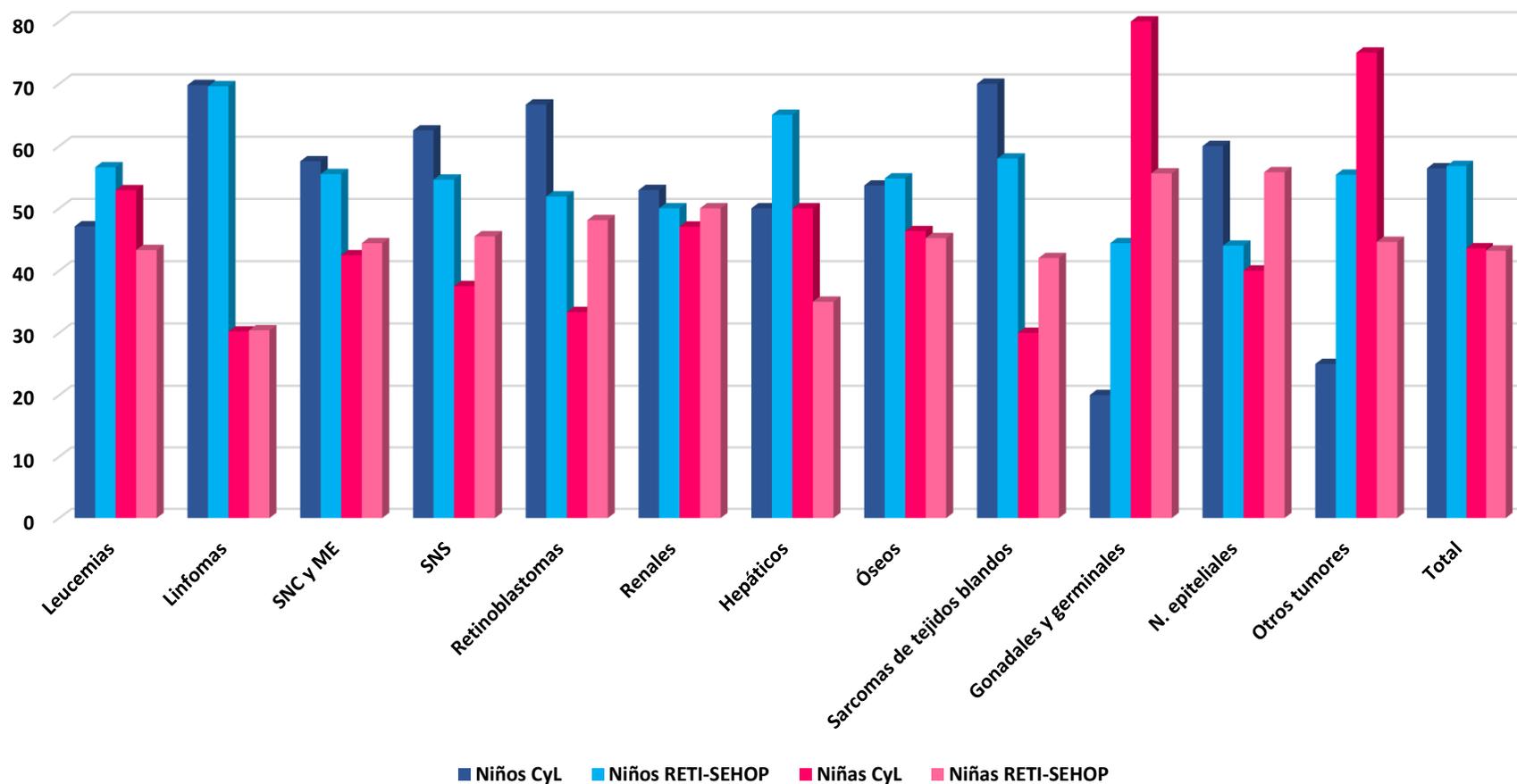


Figura 75: Distribución porcentual en función del grupo tumoral y del sexo. Comparación entre la serie castellano-leonesa y RETI-SEHOP [95]

B. DISCUSIÓN A NIVEL INTERNACIONAL

En las **Tablas 61 y 62** y **Figuras 76-81** se muestra el análisis de la frecuencia, distribución porcentual y tasas de incidencia tumoral infantil por grupos tumorales, edad y sexo o razón de masculinidad de forma comparativa entre las series referidas previamente [95, 97, 188-190].

Diferencias en Distribución Porcentual por Grupo Tumoral.

Aunque en todas las series se comprueba que los tres grupos tumorales predominantes, por orden de frecuencia, corresponden a leucemias, tumores del SNC y ME y linfomas, cuya suma supone más del 60% de todos los tumores registrados en cada serie (62,75% en RETI-SEHOP, 63,4% en Castilla y León, 65,9% en Italia, 66,7% en Reino Unido y un 67,74% en EEUU) se han objetivado diferencias interregionales e internacionales (**Figura 76**).

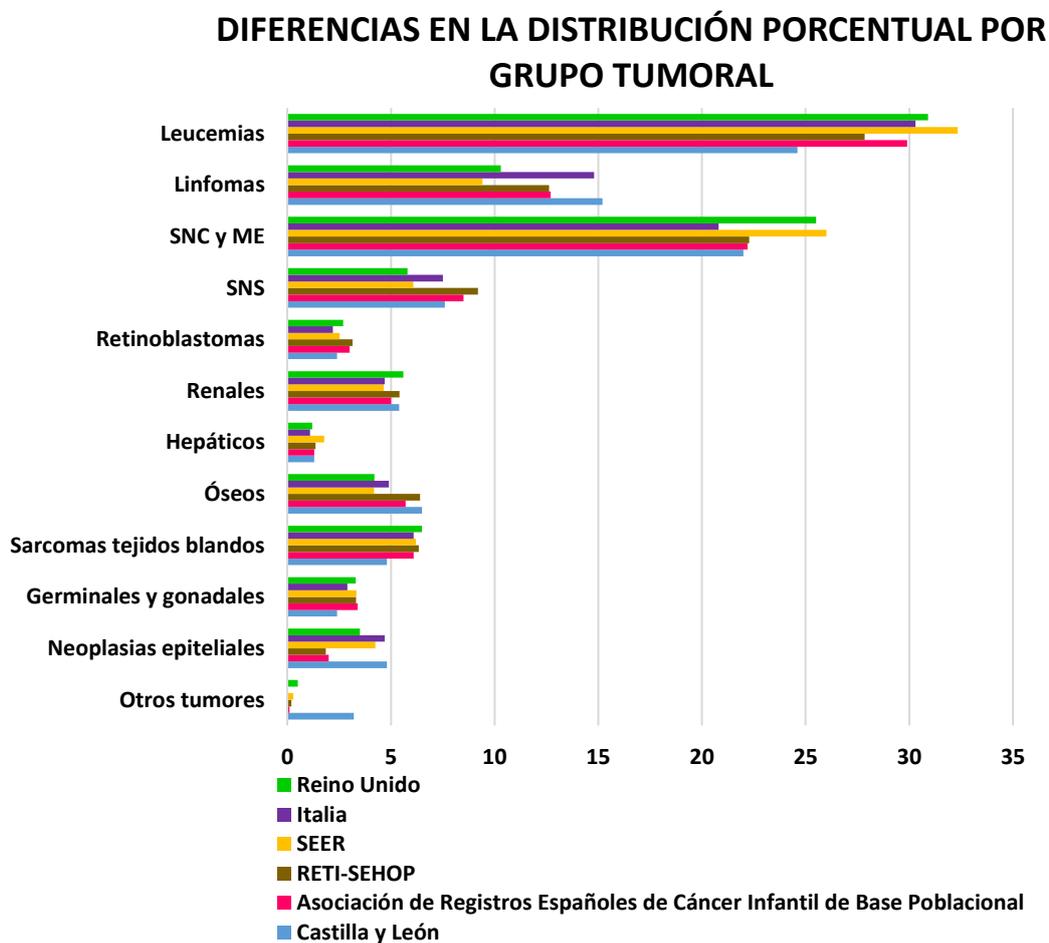


Figura 76: Diferencias en la distribución porcentual por grupo de tumores entre la serie de Castilla y León (2003-2014), RETI-SEHOP global y de los Registros de Cáncer Infantil Españoles de Base Poblacional (2000-2014) [95], Italia (2003-2008) [188], Reino Unido (2001-2008) [189] y SEER (EEUU 2009-2013) [190]

Diferencias en Incidencia por Grupo Tumoral.

Las diferencias en distribución porcentual mostradas en la **Figura 76** se traducen en diferencias en la incidencia por tipo tumoral y región, diferencias que no sólo se objetivan al comparar las series seleccionadas anteriormente, sino que se muestran a nivel mundial. Steliarova-Foucher y cols muestran a través de la **Figura 77** [97] la gran variabilidad de incidencia de cáncer infantil por grupos tumorales en función de la región del planeta en la que nos encontremos.

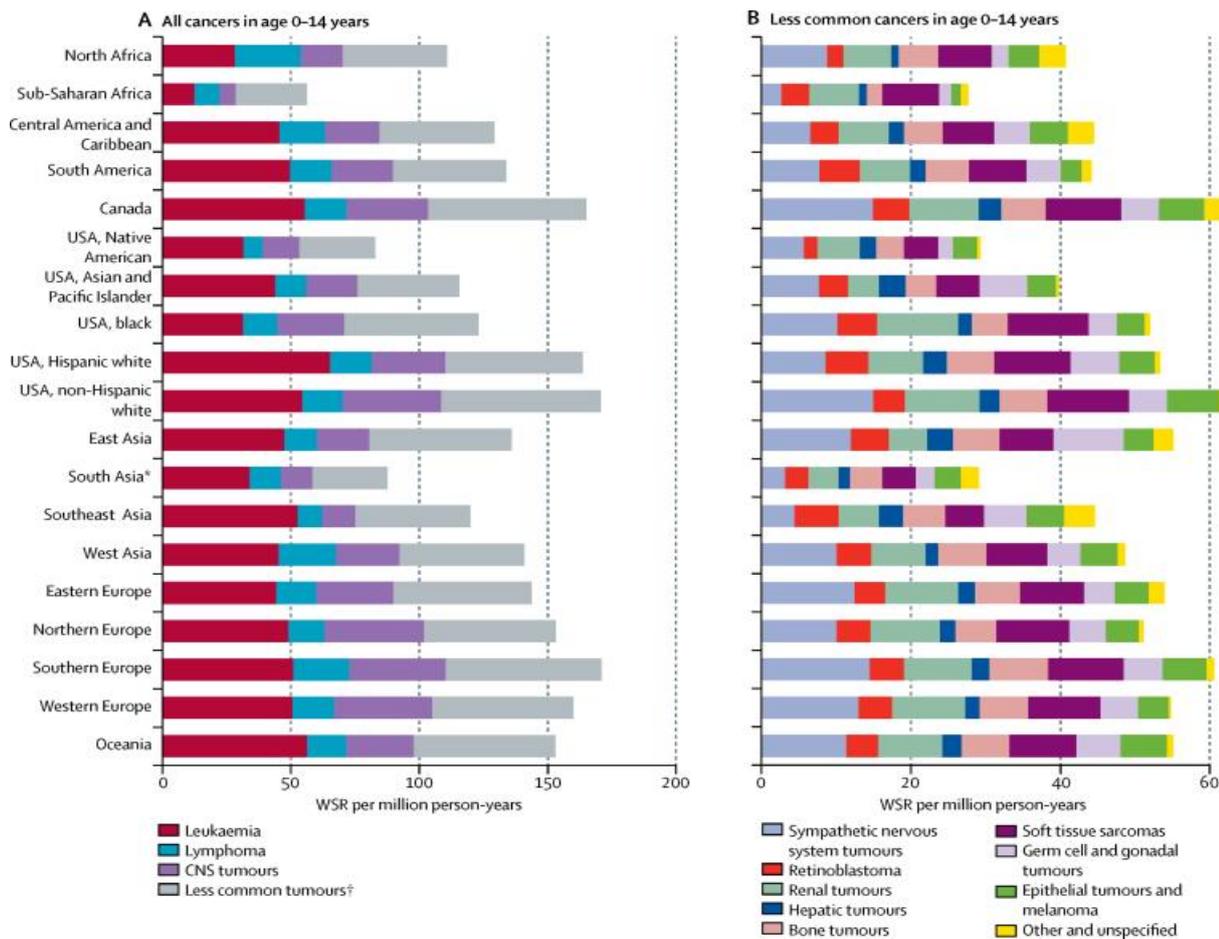


Figura 77: Incidencia de cáncer infantil en niños de 0-14 años por regiones mundiales (2001-2010) [97]

De forma que a pesar de que en la mayoría de ellas se cumple el axioma de que los tres tipos tumorales más frecuentes son leucemias, tumores del SNC y linfomas (gráfico de la izquierda de la **Figura 77**), dicho orden no es siempre una constante y además, quedan patentes diferencias en incidencia en función de la raza del paciente. Así, nos encontramos que en el norte de África predominan linfomas y leucemias; en el Sur de Europa hay mayores tasas de cáncer infantil en general y mayor porcentaje de linfomas respecto a otras regiones europeas y en EEUU encontramos diferencias raciales en cuanto a la menor tasa de cáncer infantil en nativos frente a mayores tasas generales de cáncer infantil en hispanos, principalmente de tipo leucemia. La mayor predisposición a leucemias en los nativos estadounidenses de ascendencia hispana se relaciona con predisposición

genética relacionada con ciertos alelos localizados en determinados loci que se han identificado en las poblaciones de ascendencia europea, entre los que se encuentran CDKN2A, PIP4K2A, CEBPE y ARID5B [155].

En cuanto a los grupos tumorales con menor representatividad, refiriéndonos a la agrupación de tumores sólidos excluidos los tumores del SNC, también se observan importantes diferencias interregionales que quedan plasmadas en el gráfico de la derecha de la **Figura 77**, con tasas tumorales significativamente mayores en Canadá, Sur de Europa y en la raza de blancos no hispánicos de EEUU. En nuestra serie la suma de tasas de incidencia de este grupo presentó una ASRw de 67,16 casos/10⁶niños/año, muy elevada y en consonancia con el resto de la región del sur de Europa.

Centrándonos en la comparación de nuestra serie con las series europeas italiana e inglesa y con la estadounidense, observamos los siguientes hallazgos:

- El grupo mayoritario en todas las series fue el de las leucemias, con menor porcentaje e incidencia en nuestra serie con respecto a la estadounidense y a la italiana, con cifras del 25,2% y 44,46 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 37,67-52,21) frente a porcentajes mayores del 30% y tasas 53,33 casos por 10⁶ niños/año en la italiana (IC al 95%: 49,96-56,88) y 54,5 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 53,66-54,51) en la estadounidense. Sin embargo, presentamos cifras similares a la inglesa en cuanto a la incidencia 45,58 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 44,17-47,05).
- El segundo grupo tumoral en frecuencia lo constituyen los tumores del SNC y ME, apareciendo con mayor frecuencia en la series americana (26%) e inglesa (25,5%), seguida por la castellano-leonesa (22,6%) y la italiana (20,8%). Por tanto, la serie americana mostró mayor tasa que el resto, con una incidencia de 45,3 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 44,53-45,31), siendo de 5 casos por 10⁶ niños/año superior a la nuestra y de hasta 10 casos por 10⁶/niños/año mayor que las series inglesa e italiana.
- Los linfomas fueron el tercer grupo tumoral en frecuencia. Al igual que se describe en publicaciones previas [89, 188, 190] su frecuencia es mayor en la región del sur de Europa, este hecho queda reflejado en los datos obtenidos y mostrados en la **Tabla 61** y la **Figura 77**, donde se objetiva un porcentaje 5 puntos superior de linfomas en nuestra serie (15,6% del total) frente a la inglesa (10,3%) y similar al porcentaje encontrado en la italiana (14,8%), mostrando unas tasas de incidencia de 26,09 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 23,75-28,61) en la serie italiana, seguida por la nuestra con una tasa de 25,05 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 20,24-30,75) y con tasa mucho menor la inglesa, 13,73 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 12,98-14,5). Sin embargo en EEUU se refleja un porcentaje e incidencia muy por debajo de los presentados en las anteriores series, suponiendo el 9,41% del total, con una tasa de incidencia de 16,4 casos por 10⁶ niños/año (IC al 95%: 15,94-16,41); lo que supone una reducción en porcentaje del 6% y en tasa de incidencia de 9 casos por 10⁶ niños/año respecto a nuestros datos. Las causas de este hecho no están esclarecidas y son objeto de estudio de futuras investigaciones.

Con respecto al resto de grupos tumorales se encontraron las siguientes diferencias, aunque hay que tener en cuenta el todavía escaso número de casos en nuestra serie de los tumores de menor representatividad:

- Se encontró mayor porcentaje y de tasas de incidencia para tumores del SN simpático en las series italiana y castellano-leonesa frente a las series inglesa y estadounidense.
- Los tumores óseos fueron claramente más frecuentes en la serie castellano-leonesa frente al resto. Se objetiva que la tasa de incidencia casi se duplica en nuestra serie frente a la británica.
- Los renales también mostraron mayor frecuencia e incidencia en nuestra serie, siendo similar entre las otras tres.
- Las series italiana y estadounidense mostraron mayor frecuencia e incidencia de sarcomas de tejidos blandos que la inglesa y la castellano-leonesa.
- Respecto a las neoplasias epiteliales, tanto la serie castellano-leonesa como la italiana mostraron porcentajes y tasas de incidencia similares y superiores a la inglesa y la estadounidense. De forma que la incidencia de las series castellano-leonesa e italiana duplican a la inglesa y es discretamente superior a la estadounidense.
- Los tumores gonadales y de células germinales mostraron mayor porcentaje e incidencia en la serie estadounidense e inglesa respecto a la italiana y la castellano-leonesa.
- Los tumores hepáticos fueron los tumores específicos menos frecuentes en todas las series, con porcentajes muy similares entre ellas.
- Por último, el grupo de “otros tumores” supuso el menos frecuente, con porcentajes inferiores al 1% y a 1 caso por 10⁶ niños/año, lo que da calidad a los registros en los que se basan las tres series, reflejando un alto porcentaje de tumores especificados, como corresponde a las series de datos publicadas de mayor calidad y fiabilidad [89, 93, 190].

Diferencias en Incidencia por Sexo.

De forma global la incidencia tumoral fue mayor en varones, como se describe en la literatura [89, 95, 97, 188-190] presentando nuestra serie mayor razón de masculinidad (1,29) frente a la italiana (1,23), la inglesa (1,14) y la estadounidense (1,1). Nuestra razón de masculinidad es mayor que la existente en las regiones europeas, similar a la registrada en regiones como el sudeste y este asiático o África subsahariana (**Figura 78**).

Este hecho se refleja en la diferencia de tasas de incidencia global de cáncer infantil entre sexos con cifras de hasta casi 40 casos por 10⁶ niños/año en la serie castellano-leonesa y 38 casos por 10⁶ niños/año en la italiana, siendo mucho menores en la inglesa, con cifras de aproximadamente 20 casos por 10⁶ niños/año y en la estadounidense (**Tablas 61 y 62**).

Este predominio en varones parece reflejar la mayor susceptibilidad de los varones a ciertos tipos tumorales, como leucemias y linfomas, descrita más adelante. Sin embargo, existen ciertas regiones mundiales donde dicho predominio es más llamativo, como en Asia o África, donde se cree que por motivos culturales los varones tienen más acceso a la asistencia sanitaria, lo que influye en los datos aportados por los registros de dichas regiones [97].

Diferencias en Incidencia por Grupo Tumoral y Sexo.

Al estudiar la incidencia de cáncer infantil por sexo en función del grupo tumoral (**Tablas 61 y 62**), se observa un predominio de varones en leucemias, linfomas, tumores del SNC y ME, tumores óseos, sarcomas de tejidos blandos, neoplasias epiteliales y en el grupo de otros tumores, con predominio de mujeres para los tumores gonadales y de células germinales en las series italiana, inglesa y estadounidense. Sin embargo, a nivel mundial a parte de existir un predominio de casos en mujeres para tumores gonadales y de células germinales, también son más frecuentes en mujeres los tumores renales y epiteliales (**Figura 79**) [97].

Tras analizar comparativamente los datos de nuestra serie con los publicados en los estudios internacionales más relevantes del momento, comentados previamente, la principal diferencia encontrada es el predominio de leucemias en mujeres en nuestra serie, con tasas de 49,8 frente a 40,65 casos por 10^6 niños/año en varones; hecho que como hemos comprobado anteriormente, no se da en ninguna de las series presentadas ni se recoge en la literatura hasta el momento. Además en nuestra serie hay menos casos de tumores renales y epiteliales en mujeres que en varones, a diferencia de las series mundiales aportadas (**Figura 79**) [97].

En todas las series se objetivó mayor incidencia de linfomas en varones, mostrando las mayores diferencias en tasas de incidencia entre sexos, sobre todo en las series italiana y castellano-leonesa, con diferencias de 20, 15 y 9 casos por 10^6 niños/año en Castilla y León, Italia y Reino Unido, respectivamente.

Respecto a los tumores del SNC y ME en nuestra serie se objetivó mayor diferencia entre sexos, con una tasa en varones superior en 12 casos por 10^6 niños/año respecto a la tasa en mujeres y superior en hasta 8 casos por 10^6 niños/año respecto a las tasas de incidencia en varones de las otras dos series. Las tasas entre sexos fueron muy similares en el resto de series.

Se apreció un hecho similar al anterior al analizar los tumores del SNS, observando que la tasa en varones de nuestra serie era notablemente mayor a todas las demás, con cifras superiores a 8 casos por 10^6 niños/año respecto a la tasa en mujeres y de hasta 11 y 8 casos por 10^6 niños/año respecto de las tasas de incidencia en varones de las series inglesa e italiana, respectivamente. Al igual que sucedía con los tumores del SNC y ME, se observaron pequeñas diferencias entre sexos en Italia y Reino Unido.

Los varones presentaron mayores tasas de incidencia de sarcomas de tejidos blandos, con una diferencia de tasas entre sexos de hasta 6,5, 4 y 2 casos por 10^6 niños/año en las series castellano-leonesa, italiana e inglesa, respectivamente.

Para el resto de tumores las diferencias entre sexos fueron mínimas.

Tabla 61: INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES GLOBAL, POR GRUPOS DE EDAD Y GRUPOS TUMORALES ENTRE CASTILLA-LEÓN, ITALIA Y REINO UNIDO

TIPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)						ITALIA (2003-2008)						REINO UNIDO (2001-2008)					
	n	%	ASRw	IC 95%	ASRw Niños	ASRw Niñas	n	%	ASRe	IC al 95%	ASRe Niños	ASRe Niñas	n	%	ASRw	IC 95%	ASRw Niños	ASRw Niñas
<i>I. Leucemias</i>	155	25,2	44,46	37,67-52,21	40,65	49,80	928	30,3	53,33	49,96-56,88	56,1	51,6	3.841	30,9	45,58	44,17-47,05	49,79	41,24
<i>II. Linfomas</i>	96	15,6	25,05	20,24-30,75	35,20	15,01	454	14,8	26,09	23,75-28,61	32,4	17,8	1.282	10,3	13,73	12,98-14,5	18,25	9,06
<i>III. SNC y médula</i>	139	22,6	39,98	33,53-47,40	46,82	34,71	637	20,8	36,61	33,82-39,57	38	35	3.172	25,5	36,15	34,92-37,42	38,58	33,64
<i>IV. SN Simpático</i>	48	7,8	15,76	11,58-20,94	20,34	12,32	230	7,5	13,22	11,57-15,04	15	12,6	723	5,8	9,25	8,56-9,96	9,31	9,19
<i>V. Retinoblastomas</i>	15	2,4	5,14	2,85-8,50	7,12	3,60	67	2,2	3,85	2,98-4,89	4,1	4,1	339	2,7	4,44	3,97-4,93	4,26	4,63
<i>VI. Renales</i>	34	5,5	10,77	7,42-15,14	11,75	10,47	145	4,7	8,33	7,03-9,81	8,7	8,5	692	5,6	8,67	8,01-9,36	7,87	9,5
<i>VII. Hepáticos</i>	8	1,3	2,79	1,22-5,49	2,95	2,88	34	1,1	1,95	1,35-2,73	2,5	1,5	145	1,2	1,85	1,53-2,18	1,99	1,7
<i>VIII. Óseos</i>	41	6,7	10,49	7,50-14,39	10,89	10,12	149	4,9	8,56	7,24-10,05	9	7,2	518	4,2	5,41	4,96-5,9	5,64	5,17
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	30	4,9	8,66	5,80-12,48	11,93	5,64	187	6,1	10,75	9,26-12,4	12,4	8,7	813	6,5	9,25	8,58-9,94	10,29	8,17
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	15	2,4	4,33	2,41-7,28	1,96	6,96	90	2,9	5,17	4,16-6,36	4,5	5,9	411	3,3	4,74	4,3-5,24	4,3	5,3
<i>XI. N. epiteliales</i>	30	4,9	8,25	5,53-11,95	9,72	6,96	145	4,7	8,33	7,03-9,81	6,5	9,4	429	3,5	4,52	4,11-5	3,75	5,31
<i>XII. Otros tumores</i>	4	0,7	0,99	0,26-2,75	0,48	1,53	-	-	-	-	-	-	68	0,5	0,78	0,6-1,02	0,88	0,66
TOTAL	615	100	176,67	162,77-191,48	199,81	160,13	3.066	100	164	158,04-164,1	178	150	12.433	100	144,37	141,8-144,9	154,79	133,59

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. ASRe: tasa estandarizada por la población europea. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años y ajustadas por sexo en Castilla-León, Italia y Reino Unido. N. epiteliales: neoplasias epiteliales; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 61: Comparación de la distribución e incidencia del cáncer infantil entre la serie castellano-leonesa y las pertenecientes a Italia [188] y Reino Unido [189] globales y por sexo

Tabla 62: COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES Y RAZÓN DE MASCULINIDAD GLOBAL, POR GRUPOS DE EDAD Y GRUPO TUMORAL																		
TIPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN (2003-2014)									SEER - EE.UU. (2009-2013)								
	n	%	ASRw	IC 95%	<1 a.	1-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	RM M/F	n	%	ASRUE	IC 95%	<1 a.	1-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	RM M/F
<i>I. Leucemias</i>	155	25,2	44,46	37,67-52,21	14,14	60,21	44,02	35,55	0,89	16.608	32,33	54,5	53,66-54,51	51,5	94,8	44,4	34,4	1,14
<i>II. Linfomas</i>	96	15,6	25,05	20,24-30,75	4,71	11,83	27,09	42,01	2,31	4.835	9,41	16,4	15,94-16,41	0	8,3	16,3	25,2	1,9
<i>III. SNC y médula</i>	139	22,6	39,98	33,53-47,40	37,71	49,46	34,70	35,55	1,36	13.355	26	45,3	44,53-45,31	44,9	49,2	44,8	42,9	1,06
<i>IV. SN Simpático</i>	48	7,8	15,76	11,58-20,94	65,98	25,8	7,62	0,81	1,67	3.125	6,08	10,6	10,23-10,61	49,6	21,8	4	1,4	
<i>V. Retinoblastomas</i>	15	2,4	5,14	2,85-8,50	14,14	11,83	0,85	0	2	1.297	2,53	4,4	4,16-4,65	30,8	8,7	0	0	
<i>VI. Renales</i>	34	5,5	10,77	7,42-15,14	28,28	18,28	7,62	1,62	1,13	2.388	4,65	8,1	7,78-8,43	14,2	19,1	5,5	1,1	
<i>VII. Hepáticos</i>	8	1,3	2,79	1,22-5,49	28,28	2,15	0	0	1	914	1,78	3,1	2,9-3,31	12,3	6,7	0,7	1	
<i>VIII. Óseos</i>	41	6,7	10,49	7,50-14,39	0	3,23	11,85	19,39	1,16	2.152	4,19	7,3	7-7,61	0	1,9	6,1	13,9	1,13
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	30	4,9	8,66	5,80-12,48	14,14	9,68	4,23	10,50	2,33	3.184	6,2	10,8	10,43-10,81	19,9	10,8	8,5	11,5	1,11
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	15	2,4	4,33	2,41-7,28	14,14	3,23	2,54	4,85	0,25	1.710	3,33	5,8	5,53-6,08	18,8	3,8	3	7,6	0,83
<i>XI. N. epiteliales</i>	30	4,9	8,25	5,53-11,95	14,14	5,38	5,08	12,93	1,5	2.182	4,25	7,4	7,1-7,72	0	1,6	4,2	16	1
<i>XII. Otros tumores</i>	4	0,7	0,99	0,26-2,75	0	0	5,08	3,23	0,33	147	0,29	0,5	0,41-0,57	2,8	0,7	0	0	1,04
TOTAL	615	100	176,67	162,77-191,48	235,66	201,06	150,67	166,44	1,29	51.357	100	174,3	172,7-174,3	249,8	227,4	138,1	155,6	1,1

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; TA EU: tasa ajustada por la población de Estados Unidos; T. bruta: tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. ASRUE: tasa estandarizada por la población estadounidense. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años y ajustadas por edad en Castilla y León y EE.UU. SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute of United States of America (SEER Cancer Statistics Review). N. epiteliales: neoplasias epiteliales; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central. RM M/F: razón de masculinidad, Masculino/Femenino. NOTA: Las casillas sombreadas muestran datos no disponibles.

Tabla 62: Comparación de incidencia de tumores infantiles global, por grupos de edad y grupos tumorales entre la serie castellano-leonesa y estadísticas SEER de EEUU (2009-2013) [190]

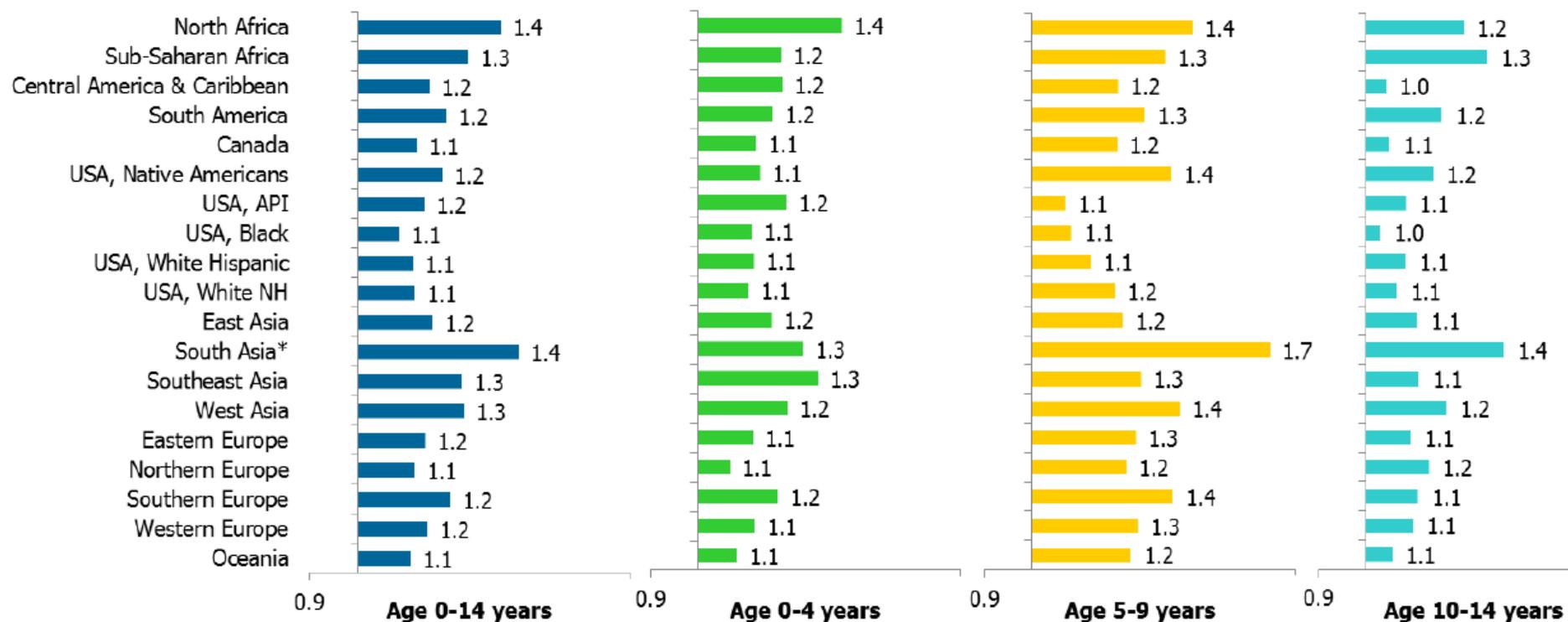


Figura 78: Razón de masculinidad global por región mundial y rango de edad (2001-2010) [97]

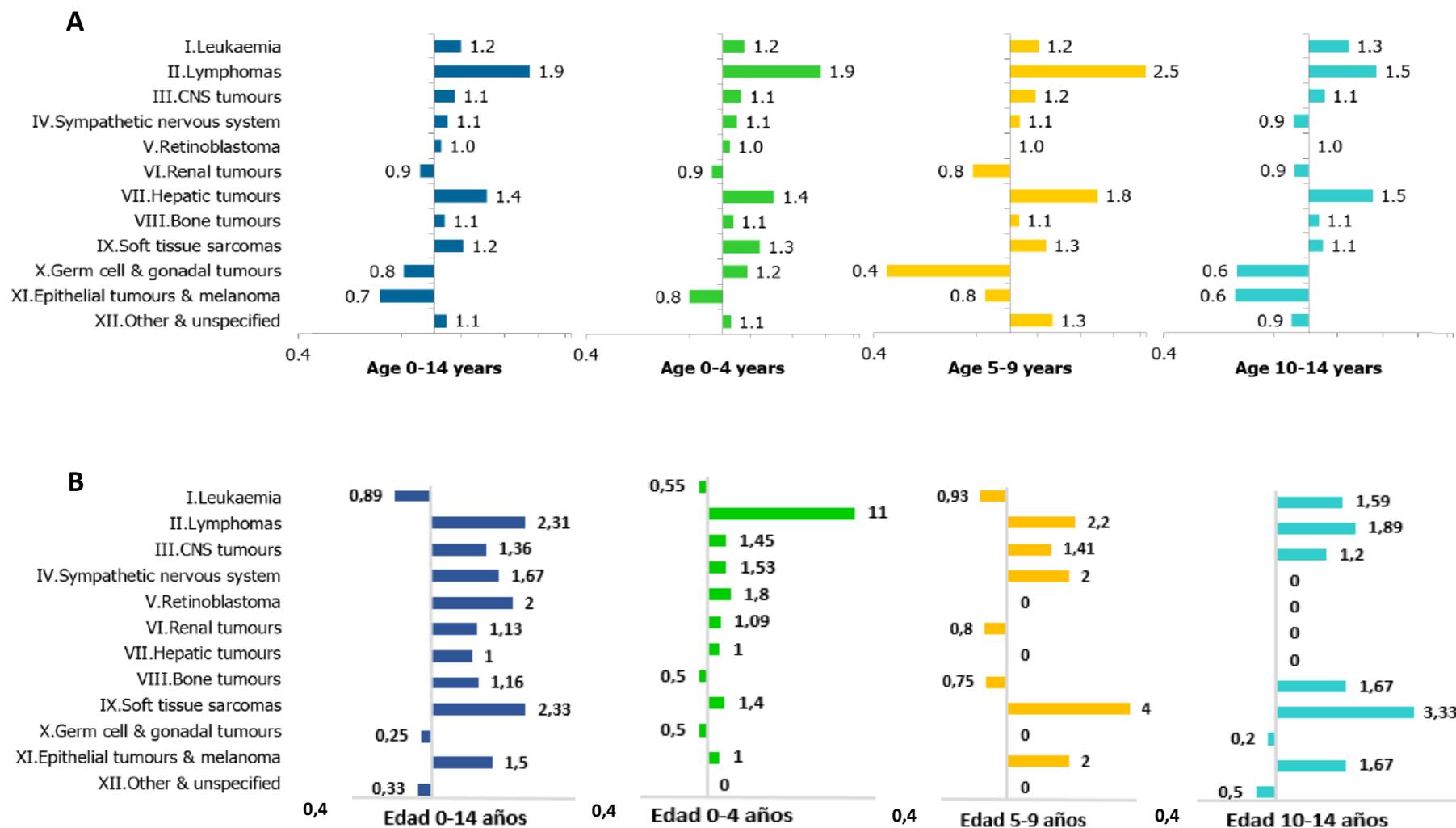


Figura 79: Comparación de la Razón de masculinidad por grupo tumoral y rango de edad entre la serie mundial (2001-2010) (A) [97] y la castellano-leonesa (2003-2014) (B). Los casos en los que no se ha podido calcular la razón de masculinidad se han representado con un 0, los datos específicos por grupo tumoral, edad y sexo están recogidos en las tablas 61 y 62

Diferencias en Distribución Porcentual por Grupo de Edad.

Este análisis se efectuó entre las series castellano-leonesa, nacional, estadounidense y la mundial de Steliarova-Foucher, de las que se disponían datos por rangos de edad.

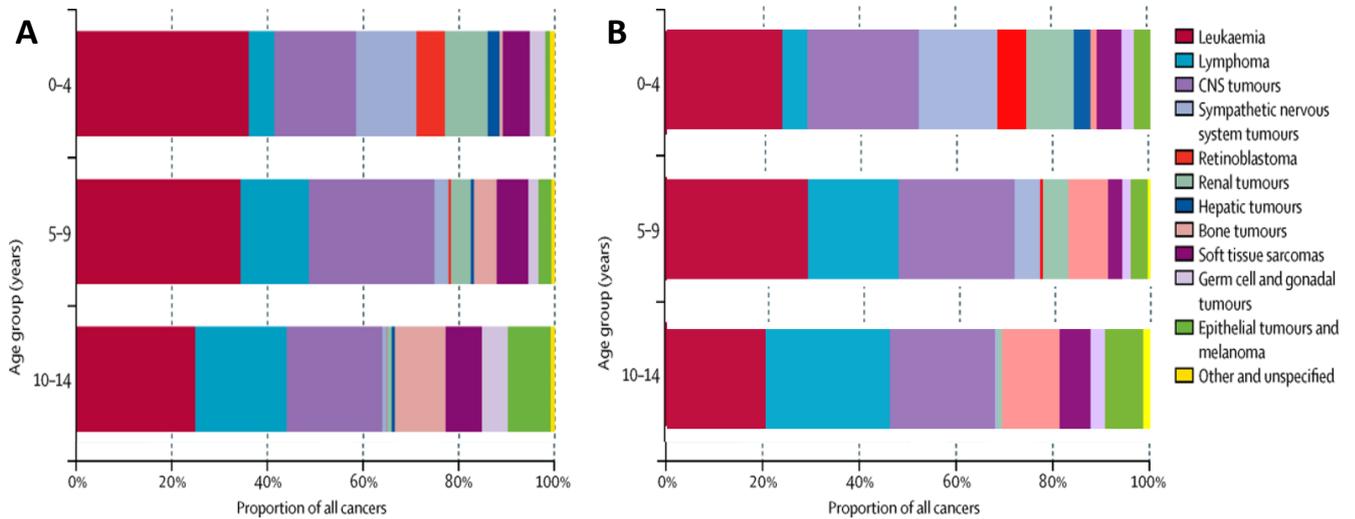


Figura 80: Distribución porcentual de los grupos tumorales por rango de edad en la serie mundial (2001-2010) (A) [97] comparativamente con la castellano-leonesa (B)

Al comparar la distribución porcentual de tipos tumorales por grupo de edad entre la serie mundial y la castellano-leonesa (**Figura 80**) se observa que aunque se mantiene el axioma de que los tres tipos tumorales más frecuentes vuelven a ser leucemias, tumores del SNC y ME y linfomas independientemente del grupo de edad analizado, existen diferencias también por grupos de edad. De forma que el mayor porcentaje de leucemias en nuestra serie se encuentra en niños de 5-9 años, mientras que en la serie mundial tanto el grupo de 0-4 años como el de 5-9 años presentan cifras similares. En cuanto a los linfomas, en general presentaron mayor número de casos en nuestra serie, principalmente en los grupos de 5-9 y 10-14 años, mostrando un porcentaje similar en el grupo de 0-4 años. Tanto los tumores del SNC y ME como los del SNS tuvieron mayor representatividad en el grupo de 0-4 años de nuestra serie, con porcentajes similares en el resto de rangos de edad. Con respecto al grupo de tumores sólidos excluidos los del SNC se observa que en nuestra serie tuvieron mayor relevancia en el grupo de niños de 5-9 años respecto al de la serie mundial. Por grupos tumorales menores destacar el mayor porcentaje de tumores óseos en los niños de 5-9 años de nuestra serie y la ausencia de tumores hepáticos en nuestra serie por encima de los 4 años de edad.

Diferencias en Incidencia por Grupo de Edad.

A parte de las diferencias en la incidencia global de cáncer infantil observadas en las distintas regiones mundiales (**Figura 77**), al analizar dicha incidencia por grupos de edad también es muy variable (**Figura 81**). En todas las regiones se objetiva que en edad pediátrica el grupo con mayor tasa de incidencia es el de 0-4 años, sin embargo, en función de la región estudiada hay mayor incidencia de cáncer en el grupo de 5-9 años o en el de 10-14 años. En nuestra serie se registraron más casos en el grupo de 10-14 años frente al de 5-9 años, como sucede en el resto de Europa y a diferencia de lo que ocurre en el resto de comunidades autónomas con registro de base poblacional. En nuestro caso las diferencias encontradas con la serie de comunidades autónomas con registro poblacional podría deberse a una mayor incidencia de linfomas en el grupo de niños de 10-14 años de nuestra comunidad.

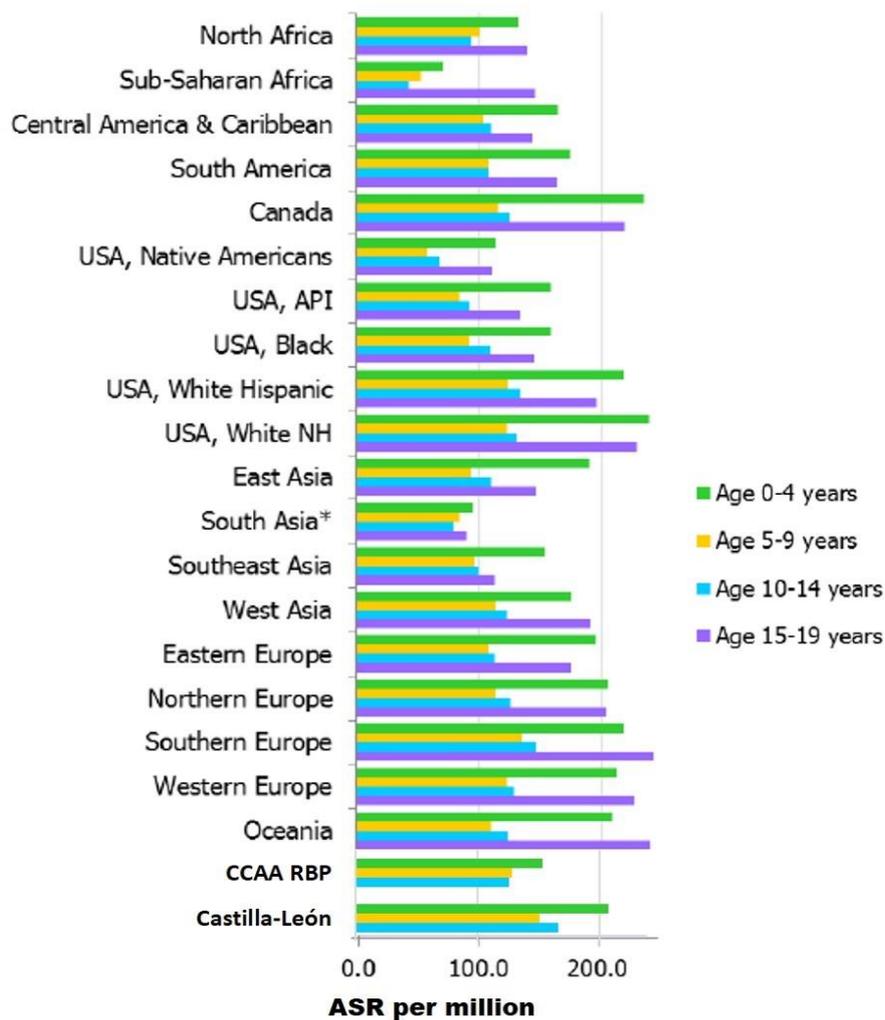


Figura 81: Tasas de incidencia tumoral por grupo de edad y región mundial (2001-2010) [97] comparativamente con las series castellano-leonesa y las comunidades autónomas con registro de base poblacional (CCAA RBP)

Diferencias en Incidencia por Grupo de Edad y Grupo Tumoral.

De forma detallada se estudian comparativamente las series de las que se dispone de datos de incidencia por grupos de edad, la estadounidense, la perteneciente a las comunidades autónomas con registro de base poblacional y la castellano-leonesa.

El análisis muestra de forma global mayor incidencia tumoral en los niños de 0-4 años, principalmente en los menores del año de edad (235,66 casos por 10⁶ niños/año en la serie castellano-leonesa frente a 243,3 casos por 10⁶ niños/año en la procedente de las comunidades autónomas nacionales con registro de base poblacional y 249,8 casos por 10⁶ niños/año en la estadounidense, siendo superiores en esta última), seguida en las series castellano-leonesa y estadounidense en los niños de 10-14 años (166,44 y 155,6 casos por 10⁶ niños/año, respectivamente) y finalmente, en los de 5-9 años (150,67 y 138,1 casos por 10⁶ niños/año, respectivamente); mientras que en la serie de datos de los registros con base poblacional la tasa disminuyó con la edad con cifras de 128,3 casos por 10⁶ niños/año y 126,5 casos por 10⁶ niños/año en niños de 5-9 y de 10-14 años, como muestra la **Tabla 62**.

Comparando por grupos de edad en función del grupo tumoral se encontraron los siguientes hallazgos relevantes (**Tabla 62** y **Figura 82**):

- Respecto a las leucemias, se encontró mayor incidencia en el grupo de 1-4 años, destacando una alta incidencia y diferencia de incidencias de la serie estadounidense con respecto a las otras dos, con valores de 94,8 casos por 10⁶ niños/año frente a 70,2 casos por 10⁶ niños/año de la serie de registros nacionales de base poblacional y de 60,21 casos por 10⁶ niños/año de la castellano-leonesa. Estas diferencias en leucemias también fueron llamativas y similares en el grupo de los menores del año de edad.
- El grupo de niños de 10-14 años fue el mayoritario en el grupo de los linfomas, objetivando tasas de incidencia notablemente mayores en la serie castellano-leonesa (47,1 casos por 10⁶ niños/año) frente a 27,8 casos por 10⁶ niños/año de la procedente de los registros con base poblacional y 25,2 casos por 10⁶ niños/año de la estadounidense).
- La incidencia de tumores del SNC y ME por edades en la serie estadounidense fue mayor para todos los grupos respecto a las otras dos. Los niños de 1-4 años fueron los que registraron mayor tasa, con cifras similares a la serie castellano-leonesa (49,2 frente a 49,46 casos por 10⁶ niños/año, respectivamente). Para el resto de rangos etarios la incidencia entre las series castellano-leonesa y la procedente de los registros de base poblacional fue similar.
- La serie estadounidense mostró menor tasa de incidencia de tumores del SNS para casi todos los grupos etarios. Los menores de 1 año de la serie de datos de los registros de base poblacional presentaron la mayor tasa de tumores del SNS de las tres series, con una tasa de 81,9 casos por 10⁶ niños/año, que casi duplica a la serie estadounidense (49,6 casos por 10⁶ niños/año) y es mayor de 15 casos por 10⁶ niños/año respecto de la castellano-leonesa.
- Los menores del año de vida también presentaron la mayor incidencia de retinoblastomas, siendo discretamente mayores en la serie estadounidense, con cifras

Discusión

de 30,8 casos por 10⁶ niños/año frente a 27,2 y 14,14 casos por 10⁶ niños/año de las series de los registros agrupados y la castellano-leonesa, respectivamente.

- En el caso de los tumores renales, el grupo con mayor incidencia también lo constituyó el de los menores de 1 año de edad pertenecientes a la serie castellano-leonesa, con una tasa de 28,28 casos por 10⁶ niños/año, mientras que en la estadounidense se objetivó en el grupo de 1-4 años, con cifras de 19,1 casos por 10⁶ niños/año.
- Dentro del grupo de tumores hepáticos destaca la incidencia que presentaron los menores del año de edad de la serie castellano-leonesa, con cifras de 28,28 casos por 10⁶ niños/año, muy superiores al resto de los grupos etarios en las otras dos series.
- Los tumores óseos, junto con los linfomas, constituyeron los tipos tumorales donde la mayor incidencia se registró en los niños de 10-14 años de edad, principalmente en la serie castellano-leonesa, con una tasa de 19,39 casos por 10⁶ niños/año.
- Tanto en el caso de los sarcomas de tejidos blandos como en el grupo de tumores gonadales y de células germinales, la serie estadounidense mostró tasas de incidencia en todos los rangos de edad discretamente superiores a las de las otras dos, siendo mayores en los menores del año de vida. En el caso de los sarcomas esas cifras fueron de 19,19 frente a 15,1 y 14,14 casos por 10⁶ niños/año de las series de registros agrupados y castellano-leonesa; en los gonadales y de células germinales fueron de 18,8 frente a 15,8 y 14,14 casos por 10⁶ niños/año de las series de registros agrupados y castellano-leonesa.
- En el caso de las neoplasias epiteliales se observaron dos grupos de edad con mayor pico de incidencia dentro de la serie castellano-leonesa; por un lado en los menores de 1 año de vida (14,14 casos por 10⁶ niños/año) y por el otro en niños de 10-14 años (12,93 casos por 10⁶ niños/año), mientras que en las otras dos series el pico de incidencia se alcanza a los 10-14 años de vida con cifras de 16 y 5,7 casos por 10⁶ niños/año. En este caso, la mayor tasa la presentó el grupo de niños de 10-14 años de la serie estadounidense.
- En cuanto al grupo de otros tumores no especificados, se objetivó mayor incidencia en los grupos de 5-9 y de 10-14 años pertenecientes a la serie castellano-leonesa, con tasas de 5,08 y 3,23 casos por 10⁶ niños/año, mientras que en las otras dos series la tasa máxima se alcanzó en los menores del año de vida con cifras de 2,7 y 0,7 casos por 10⁶ niños/año en las series estadounidense y de la agrupación de registros de base poblacional, respectivamente.

COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE INCIDENCIA POR GRUPO TUMORAL Y EDAD ENTRE LA SERIE DE CASTILLA Y LEÓN, COMUNIDADES AUTÓNOMAS CON REGISTRO DE BASE POBLACIONAL Y EEUU

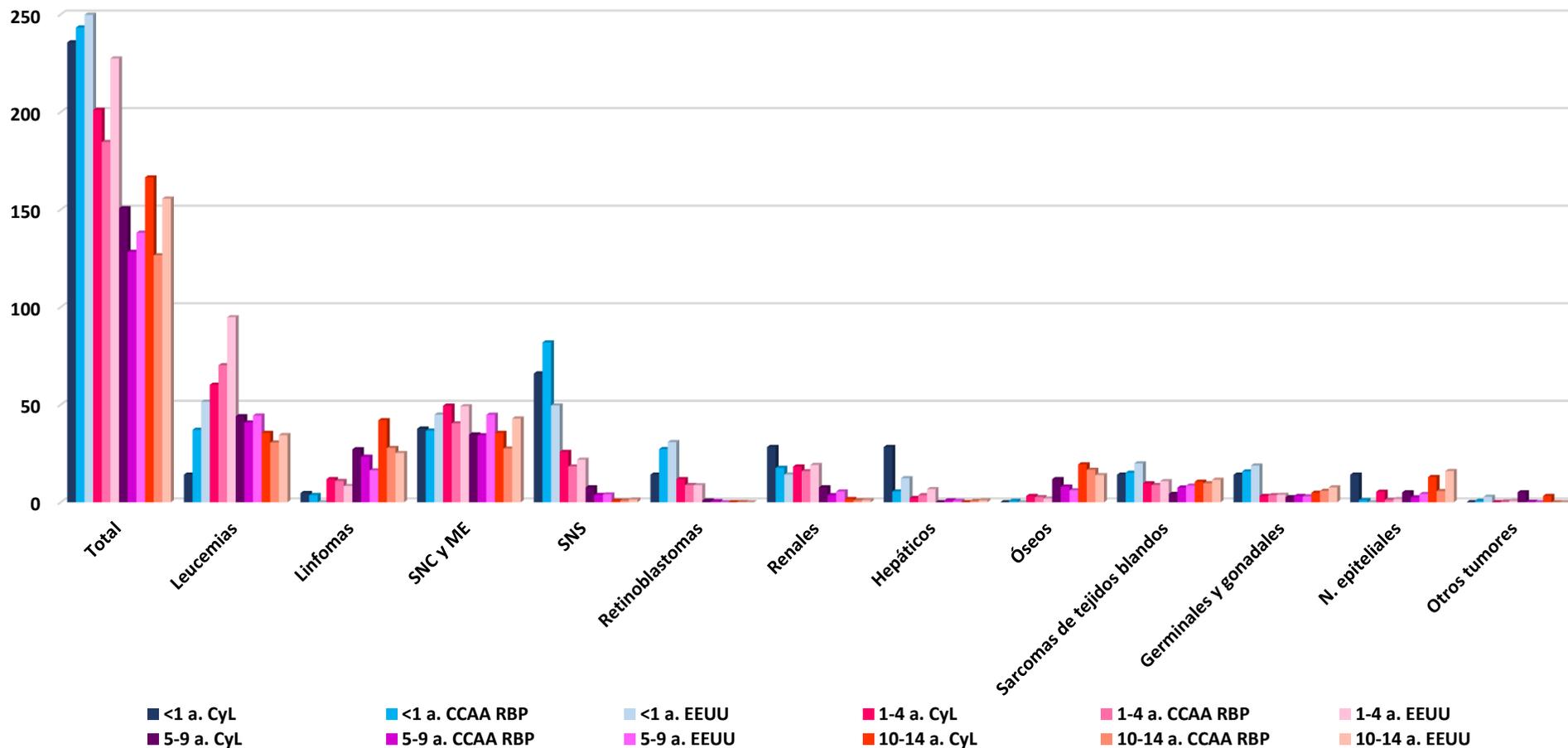


Figura 82: Comparación de las tasas de incidencia por grupo tumoral y grupo de edad entre las series de Castilla y León, Comunidades Autónomas con Registro de Cáncer Infantil de Base Poblacional (CCAA RBP) [95] y estadísticas SEER de EEUU (2009-2013) [190]

Diferencias en razón de masculinidad por Grupo de Edad y Grupo Tumoral.

Las diferencias en función del sexo descritas anteriormente, son más llamativas cuando se analizan por grupo de edad. Este análisis comparativo ha sido efectuado entre los datos proporcionados por la serie mundial de Steliarova-Foucher y cols [97] y la serie castellano-leonesa (**Figura 79**). Entre las diferencias objetivadas destacan las siguientes:

Con respecto a las leucemias en nuestra serie se observa que existe un predominio de casos en niñas, principalmente en menores de 10 años de edad, distribución muy distinta a la de la serie mundial en la que el predominio de casos en varones es constante por grupos de edad.

Para linfomas, con predominio en varones, se objetiva una razón de masculinidad muy elevada en el grupo de 5-9 años de nuestra serie, muy diferente a la presentada en la mundial.

Los tumores del SNC y ME muestran en ambas series predominio de casos en varones en todos los grupos de edad, lo mismo sucede para tumores del SNS.

Los tumores renales, más frecuentes en mujeres en todos los rangos de edad de la serie mundial, no muestran este patrón en la serie castellano-leonesa.

Los tumores óseos son más frecuentes en varones en todos los rangos de edad en la serie mundial a diferencia de la castellano-leonesa, en la que el predominio en varones se muestra en el grupo de 10-14 años.

Hay un predominio claro de sarcomas de tejidos blandos en varones en todos los grupos etarios, siendo esta diferencia intersexos mayor para los niños de 10-14 años de nuestra serie.

Los tumores germinales y de células gonadales muestran un predominio en mujeres en ambas series, aunque con mayor predominio de mujeres en la serie mundial.

Respecto a los tumores epiteliales en nuestra serie hay un predominio en mujeres en todos los rangos de edad, frente a un predominio en varones en todos los rangos de edad de la serie mundial.

¿Qué factores pueden provocar las diferencias observadas en cuanto al sexo?

Dorak y Karpuzoglu en su estudio publicado en 2012 [191] defienden la diferencia en la susceptibilidad al cáncer en función del sexo, siendo mayor en varones para la mayoría de tipos tumorales, entre los que se incluyen las leucemias; así como su mayor predisposición a las infecciones en contraposición con el riesgo incrementado de enfermedades autoinmunes que caracteriza al sexo femenino. Dicha publicación recoge una serie de mutaciones genéticas que predisponen a determinados tipos tumorales en función del sexo. Uno de los factores que relacionan mayor incidencia de cáncer en varones concierne al factor-4 regulador del interferón (IRF4). Los estrógenos tienen un efecto inhibitorio en la transcripción del factor NF-kappa B (NFkB), que a su vez regula la transcripción del factor IRF4. SNP (rs12203592) tiene efecto represivo en la transcripción del factor IRF4. Los varones carecen de este efecto al tener reducido el nivel de estrógenos, por lo que se pensó que la combinación de este hecho con la posesión de una variante del alelo SNP (rs12203592) era la razón para aumentar la producción

de IRF4 que resulta en la asociación de riesgo específico para el varón. Durante la infancia la producción de estrógenos y andrógenos es baja y no difiere entre varones y mujeres, lo que sugiere la existencia de una programación prenatal del efecto de las hormonas sexuales en la expresión de genes autosómicos. La asociación de la región promotora SNP del MDM2 con la edad de inicio de leucemias en niñas sugiere la existencia de esa programación prenatal mediada por señalización estrogénica [192]. En el caso particular de las leucemias infantiles existen mutaciones puntuales que se dan con mayor frecuencia en mujeres, predisponiendo o protegiendo del padecimiento de leucemia linfoblástica aguda, como son los HLA-DRA (rs3135388) y HLA-C (rs9264942), respectivamente. Este hecho se observó en hijas de mujeres afectas de esclerosis múltiple, presentando un riesgo 4 veces superior de padecer leucemia linfoblástica aguda con respecto a la población general [193]. Otro estudio demostró que varones con el alelo NAT1/NAT2 presentaban mayor riesgo de padecer leucemia linfoblástica aguda, frente a mujeres que tenían el alelo CYP1A1 (rs1799814) [194]. Niñas con expresión del alelo minor del SNP309 de MDM2 (regulador inhibitorio de TP53, codificador de la proteína p53) desarrollan leucemia linfoblástica aguda a menor edad que los niños [192]. Es decir, existe distinta susceptibilidad genética para padecer cáncer infantil que depende del sexo y de la edad del niño.

El hecho de haber encontrado mayor incidencia de leucemias en niñas en nuestra región podría deberse a la presencia o ausencia de esos alelos predisponentes o protectores en el genoma de nuestros habitantes. El estudio genómico e inmuno-fenotípico de estas leucemias, así como medioambiental de los factores que puedan influir en el desarrollo de las mismas dentro de nuestra región dará luz a las causas que han motivado este hallazgo.

¿Qué sucede con los linfomas en el Sur de Europa y el Norte de África?

En series españolas de 1993-2002 se describió que las tasas de incidencia de leucemias linfoides y linfomas de Burkitt eran mayores de forma estadísticamente significativa en España con respecto al resto de Europa. Respecto a los linfomas, en nuestra serie destacamos la mayor incidencia de linfomas en general (ASRW: 25,05 casos por 10^6 niños/año), sobre todo del subtipo Burkitt (ASRW: 7,17 casos por 10^6 niños/año) con respecto a la agrupación de comunidades con registro de base poblacional en España (ASRW linfomas: 19,2 casos por 10^6 niños/año, ASRW linfomas de Burkitt: 5,4 por 10^6 niños/año). Tasas que fueron similares a las italianas (2003-2008), aportadas previamente. Este hecho contrasta con los datos aportados por los registros internacionales previamente comentados, como el estado-unidense (ASRW linfomas: 16,4 casos por 10^6 niños/año, ASRW linfomas de Burkitt: 2,4 por 10^6 niños/año), el austriaco (2009-2011) (ASRW linfomas: 14,4 casos por 10^6 niños/año, ASRW linfomas de Burkitt: 2,8 por 10^6 niños/año) o el inglés (2001-2008) (ASRW linfomas: 13,73 casos por 10^6 niños/año). Las causas de estas variaciones geográficas en la incidencia de estos tumores aún se desconocen, aunque este hecho ha sido descrito en varias publicaciones a lo largo de los últimos años [97, 195-197]. Asimismo en publicaciones recientes se hace referencia de nuevo a la presencia de elevadas tasas de linfomas en niños de la cuenca Mediterránea y de África sub-Sahariana, siendo mucho mayores que las presentadas en el resto del mundo, de forma estadísticamente significativa.

En el caso de África, se ha descrito que esta mayor incidencia se debe por un lado a infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) y por otro a la presencia de linfoma de Burkitt endémico en ciertas poblaciones pediátricas [198], en las cuales la infección por VIH juega un papel importante [199]. Cabe destacar la baja tasa de incidencia de linfomas de Hodgkin en población pediátrica del sur y este de Asia en relación con otras partes del mundo, sospechando que es debida a diversos factores socioeconómicos y que su cambio producirá un incremento de dichas tasas evolutivamente [97, 200, 201].

5.2. ANÁLISIS DE LA TENDENCIA TEMPORAL DE LA INCIDENCIA

En la serie presentada en Castilla y León en el periodo 2003-2014 se objetivaron unas tasas de incidencia de cáncer infantil ajustadas a población mundial de 176,67 casos por 10⁶ niños/año, superiores a la tasa de incidencia global de cáncer infantil publicada por Gatta y cols perteneciente a datos españoles de los años 2000-2007 (144 casos por 10⁶ niños/año) [89] y que la publicada por RETI-SEHOP más recientemente perteneciente a los datos procedentes de las comunidades autónomas con registro de base poblacional (154,1 casos por 10⁶ niños/año) [95]. Asimismo también fue superior a la correspondiente a otros países europeos, como Italia y Alemania (164 casos por 10⁶ niños/año) [188, 202], Países Bajos (159 casos por 10⁶ niños/año) [203] y Reino Unido (144,37 casos por 10⁶ niños/año) [189] y similar la estadounidense publicada por SEER entre los años 2009-2013 (174,3 casos por 10⁶ niños/año) [190].

En el análisis de tendencia temporal de incidencia en Castilla y León (2003-2014) se ha objetivado una estabilidad de la incidencia de cáncer infantil en la comunidad, con un porcentaje anual de cambio (APC) del -2,10% (IC95%: -4,2; 0,1), sin significación estadística y sin puntos de inflexión o joinpoint, en concordancia con la ausencia de cambios significativos de incidencia desde la década de los 90 del siglo pasado en series nacionales [190, 204, 205] (**Figura 14**) e internacionales como la Estadounidense o como las italianas que describen la estabilización de la incidencia a partir del año 2000 [188]. Como quedó reflejado en la introducción, algunos autores analizando la tendencia temporal del cáncer infantil de Gran Bretaña [206] postulan que, aunque no puede descartarse el aumento de incidencia del cáncer infantil desde la década de los 60 del pasado siglo hasta los años 90, es posible que la incidencia del cáncer infantil estuviera infraestimada en épocas pasadas, en relación con avances en el diagnóstico de cáncer y con cambios en la metodología de los registros de cáncer.

En nuestra serie, la tendencia temporal de incidencia de tumores hematológicos presenta una tendencia temporal descendente no significativa: para leucemias con APC del -4,58% (IC95%: -9; 0,1) y para los linfomas con APC de -1,74% (IC95%: -7,3; 4,2), hallazgo muy similar al descrito por Peris y cols [204] con datos nacionales, aportando para estos tumores una tendencia descendente desde 1996 hasta 2002, no significativa con APC de -0,26% (IC95%: -2,6; 1,32). De igual forma el Registro Nacional Italiano [188] encuentra para leucemias un descenso significativo de tendencia desde 1995 hasta 2008 (APC: -1,8%, IC95%: -3,5; -0,1) y también tendencia descendente aunque no significativa para linfomas (APC: -3,1%, IC95%: -6,4; 0,3). La serie estadounidense desde 1992 hasta 2004 [205] también describe estabilización en la

incidencia de leucemias de forma global, con un incremento de las leucemias mieloblásticas; y también estabilización con tendencia negativa de linfomas. Un estudio reciente basado en registros internacionales de los cinco continentes evaluó la tendencia temporal de leucemias y linfomas desde 1978 hasta 2007 en niños y adolescentes (0-19 años) [197] y también encuentra estabilización de la incidencia de leucemias y disminución en la incidencia de linfomas en algunas regiones del planeta. En un estudio nacional reciente que analiza la tendencia temporal de tendencia de leucemias desde 1983 hasta 2007 con datos de registros poblacionales [207] confirma la tendencia estable en la incidencia de leucemias en niños de 0-14 años desde 1989 hasta 2007.

Como se comentó previamente, respecto a los linfomas, en la literatura se describe una mayor incidencia en el sur de Europa, así como en África Subsahariana, donde se ha relacionado no solo con factores genéticos, sino con algunas infecciones como la infección crónica por el virus de Epstein-Barr [97, 197].

Entre finales del siglo pasado y principios del presente se describió un incremento en su incidencia, principalmente a expensas de linfomas no Hodgkin (LNH), tanto en países europeos, Austria [208], como a nivel mundial, como en EEUU [190, 205], donde el aumento de dicha incidencia en adolescentes se debió al incremento en linfomas de tipo Hodgkin (LH). Sin embargo, en dichas series se ha descrito una tendencia a la reducción de dicha incidencia.

Entre los años 1978 y 1997 se describe en la literatura un incremento en el diagnóstico de Linfomas no Hodgkin del 0,9% de casos por 10⁶ niños/año en Europa [209] así como del 1,1% en niños estadounidenses entre los años 1975-2010 [210]. Este hecho no se objetivó en los estudios realizados entre 1954-1998 en la región del Registro de Tumores Infantiles en Manchester del Reino Unido [211] ni durante 1973-2005 en Shanghai, China [212]. Una de las posibles explicaciones es que en la última década se han realizado cambios en el diagnóstico y clasificación de los Linfomas no Hodgkin y recodificación de algunos tipos de Linfomas de Hodgkin en no Hodgkin, estableciendo criterios de clasificación anatomopatológicos para diferenciarlos de algunos tipos de leucemias, lo que podría haber ayudado a que disminuyan las tasas de incidencia de estos tumores en EEUU [213] y en otras partes del mundo, como en Suecia [214]. Tras la implementación en 2001 de la Clasificación Mundial de tumores malignos hematopoyéticos [215] la distinción entre precursores B o T de la leucemia linfoblástica y los linfomas linfoblásticos se reconoció como arbitraria [216].

Respecto a los linfomas de Hodgkin, durante los años de estudio se objetivó una alta incidencia en la infancia respecto a su diagnóstico en adolescentes en los países del este de Europa, no recientemente, mientras que en los países del Oeste Europeo se observó el fenómeno inverso [113]. Este mismo hecho se observó hace unas décadas al comparar las tasas de incidencia de linfomas de Hodgkin entre América Latina frente a EEUU y algunos países europeos, de forma que en el primer grupo se diagnosticó mayor proporción de linfomas de Hodgkin en niños frente a adolescentes y adultos jóvenes, mientras que en el segundo la tasa de incidencia fue menor [217]. El estudio multicéntrico europeo de tendencia temporal realizado por ACCIS entre los años 1978-1997 reveló un incremento de su diagnóstico en menores de 15 años de edad del 1% anual, principalmente a expensas del subtipo de esclerosis nodular [218] sin embargo, en EEUU su incidencia disminuyó en un 0,7% anual en pacientes de

0-19 años entre los años 1975-2010 [210]. Las series analizan datos pertenecientes a dos periodos diferentes, las diferencias observadas podrían explicarse por los cambios en la clasificación internacional de los tumores malignos de la OMS del 2001, como se comentó previamente.

Con respecto a los tumores del SNC y ME (malignos y no malignos), en nuestra serie mostraron una tendencia ascendente con APC del 1,76% (IC95%: -5,1; 9,1) sin significación estadística y ni puntos de inflexión, que muestran por tanto una tendencia estable en la incidencia desde 2003 a 2014, en concordancia con la serie nacional [204] que describe un aumento significativo de estos tumores desde 1985 hasta el año 2000, con estabilización posterior hasta 2002, al igual que la estabilización reportada desde 1992 hasta 2004 por la serie estadounidense [205]. En cambio, para estos tumores el Registro Italiano [188] encuentra un aumento significativo de incidencia desde 1988 hasta 2008 con APC del 1,8% (IC95: 0,6-3,1) debido al aumento de incidencia en niñas. Un estudio más reciente americano con datos del SEER reporta estabilización en la incidencia de tumores del SNC (malignos y benignos) desde 1987 hasta el 2009 [219]. Sin embargo con fuentes del mismo país pero del registro específico de tumores del SNC entre 2000 y 2010, otros autores reportan aumento de incidencia para tumores malignos y estabilización para los benignos [220]. Los tumores sólidos excluidos SNC, en nuestra serie presentaron una tendencia significativa de disminución de incidencia con reducción anual de un 2,9% (IC95%: -5,1; -0,6), hallazgo que la serie nacional [204] encuentra desde 2001, después del aumento en décadas anteriores. El registro Italiano [188] no realiza el análisis con esta agrupación sino individualizado por grupos tumorales y encuentra en su análisis desde 1998-2008 tendencia ascendente significativa de neuroblastoma y tumores epiteliales y estabilidad en la incidencia en el resto de grupos tumorales.

En nuestra serie no se apreciaron diferencias de tendencia temporal de incidencia por sexo para todos los tumores, hallazgo similar al encontrado en el Registro Italiano [188]. Este registro encuentra por sexo una disminución significativa en la tendencia temporal de leucemias en varones (1998-2008) y estabilidad en las niñas, además del ya comentado aumento significativo de tumores del SNC (malignos y benignos) en niñas con estabilidad en varones [188]. En nuestra serie no se realizaron estos análisis por la escasa muestra al parcializar por sexo los datos de incidencia y grupos tumorales.

Por grupos de edad en nuestra serie se apreció un descenso significativo de incidencia del cáncer infantil en el grupo de 0-4 años en el periodo 2003-2009, así como un descenso significativo de incidencia en el grupo de 5-9 años en el periodo 2003-2014 con descenso significativo de leucemias en este grupo de edad, fenómeno que no se aprecia en el resto de comunidades autónomas con registros poblacionales [207]. Para el grupo de 10-14 años no se apreciaron cambios significativos de tendencia de incidencia. En la serie nacional [204] por grupos de edad se aprecia por grupos de edad (1983-2002) tendencia descendente desde 1999 para el grupo de 0-4 años, sin llegar a la significación estadística al igual que describe el registro italiano para el periodo 1988-2008. Para el grupo de 5-9 años la serie italiana [188] aporta también tendencia al descenso de incidencia no referida en la serie nacional, aunque esta serie termina su análisis en 2002. Para el grupo de 10 a 14 años la serie nacional no encuentra cambios de incidencia desde 1983 hasta 2002 manteniéndose el aumento de incidencia en este grupo con APC del 1,93%, muy parecido al referido en el registro italiano donde se describe un

aumento desde 1988 hasta 2008 con APC del 1,5% y sin embargo en nuestra serie la tendencia desde 2003 a 2014 en este grupo permanece sin cambios.

Por tanto, a pesar de que nuestra serie muestra una incidencia global de cáncer infantil ligeramente superior a otros países industrializados, la tendencia general de la incidencia se ha mantenido estable de forma global, con tendencia al descenso del número de leucemias y linfomas de forma no significativa, tendencia ligeramente ascendente de incidencia de tumores del SNC no significativa y descenso significativo de la incidencia de tumores sólidos excluidos los del SNC; todo ello en consonancia con los datos publicados de series nacionales e internacionales comentados previamente.

5.3. SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL

A nivel nacional se comparó la supervivencia global y a \geq de 3 y 5 años del diagnóstico con los datos procedentes del RETI-SEHOP (2000-2011) y de las Comunidades Autónomas Españolas con Registros de Cáncer Infantil de Base Poblacional (CCAA RBP) del mismo periodo [95] los datos se recogen en las **Tablas 63 y 64**.

De forma internacional se contrastó la supervivencia a \geq de 5 años con las series más recientes publicadas, comparando nuestros resultados con diversos estudios europeos como los pertenecientes a EUROCARE-5 (2000-2007) [89], Italia (2003-2008) [188], Alemania (2000-2009) [202], Austria (2004-2008) [208], EEUU (2006-2012) [190], Argentina (2000-2007) [221] y Colombia (2002-2006) [222] mostrados en la **Tabla 65** y las **Figuras 83 y 84**.

La supervivencia global final de nuestra serie fue del 81% (IC al 95%: 76,4-84,6%), similar a las series nacionales e internacionales referidas previamente, pertenecientes a países desarrollados. La supervivencia a \geq de 3 y 5 años del diagnóstico fue del 85% (IC al 95%: 82,9-86,8) y del 84% (IC al 95%: 79,6-87,5), respectivamente. Estas cifras son similares a las aportadas por RETI-SEHOP y las CCAA RBP en las últimas cohortes de años, pertenecientes a los años 2005-2009 y 2010-2011 en las que ambas series presentaron una supervivencia \geq al 80% a los 3 años del diagnóstico en la cohorte de años del 2005-2009 [RETI-SEHOP: 80% (IC al 95%: 79-81) y CCAA RBP: 81% (IC al 95%: 79-84)] y que se aproximan al 80% a los 5 años [RETI-SEHOP: 77% (IC al 95%: 76-78) y CCAA RBP: 78% (IC al 95%: 76-80)]; mientras que al analizar la supervivencia a \geq 3 años en la cohorte de 2010-2011 se observó una tendencia ascendente en la supervivencia, superando la cifra del 80% en ambas series [RETI-SEHOP: 83% (IC al 95%: 82-85) y CCAA RBP: 86% (IC al 95%: 83-88)]; datos que se asemejaban más a los procedentes de la serie castellano-leonesa (**Tablas 63 y 64**).

A nivel internacional, la comparación con la serie del estudio EUROCARE-5 [89] muestra mayor supervivencia global a \geq de 3 y 5 años del diagnóstico en la serie castellano-leonesa, con cifras de supervivencia a \geq de 3 años del 81% (IC al 95%: 80,5-81,4) frente al 85% (IC al 95%: 82,9-86,8) y a \geq de 5 años del 77,9% (IC al 95%: 77,4-78,3) frente al 84% (IC al 95%: 79,6-87,5), respectivamente, aunque debe tenerse en cuenta que la supervivencia analizada en esta serie recoge datos de un periodo de tiempo más corto y anterior al de la castellano-leonesa, confrontando cohortes de datos del 2000-2007 frente al periodo 2003-2015. Asimismo hay que

recordar que en el momento de realizar dicho estudio en el que participó España, en nuestro país se registró una tasa de supervivencia de alrededor del 80%, que, como se ha comentado previamente, ha experimentado un incremento en los últimos años al igual que ha sucedido a nivel mundial. La comparación con los datos procedentes de SEER de EEUU [190] muestran unas tasas de supervivencia global a \geq de 5 años del diagnóstico similares, siendo del 83% frente al 84% (IC al 95%: 79,6-87,5) de la nuestra (**Tabla 65**).

Registros europeos como los pertenecientes a Alemania, Italia, Reino Unido y el austríaco han publicado recientemente [188, 189, 208, 223] tasas de supervivencia a \geq de 5 años del diagnóstico del 82% (Italia y Reino Unido), del 84% (Alemania) y del 85,9% (Austria). Nuestra tasa de supervivencia es discretamente mayor que las italianas e inglesas, prácticamente igual a la alemana y discretamente inferior a la austríaca. A nivel europeo las mayores tasas de supervivencia publicadas se sitúan en Austria, Noruega y Suiza, con cifras superiores al 84%, mientras que las menores se situaron en los países de Europa del este, con valores del 60-77% [89] (**Tabla 65** y **Figuras 83** y **84**). El hecho de que nuestra tasa de supervivencia sea similar a dichas series se debe a la mejora del pronóstico vital de los niños diagnosticados de cáncer infantil en nuestra región debido a la incorporación y aplicación de protocolos de tratamiento internacionales a nivel europeo.

Sin embargo, en Colombia y Argentina la tasa de supervivencia a \geq de 3 años del diagnóstico entre los años 2002-2006 y 2000-2007, respectivamente, fue mucho menor que en el resto de series comentadas, incluyendo la castellano-leonesa, con cifras del 54,9% en Colombia [222] y del 61,7% en Argentina [221]. Estas tasas de supervivencia contrastan con la baja incidencia de cáncer infantil descrita en esos países, como por ejemplo en Argentina, donde a pesar de tener una incidencia de 129,2 casos por millón de niños y año, muy por debajo de nuestra serie [176,67 casos por millón de niños y año (IC al 95%: 162,77-191,48)], la supervivencia a 5 años del diagnóstico se ve reducida en más de un 20% respecto a la presentada en la nuestra (**Tabla 65** y **Figuras 83** y **84**).

El estudio de supervivencia en función del grupo tumoral según la clasificación ICC3 [96] (**Tabla 65** y **Figuras 83** y **84**) mostró los siguientes hallazgos:

- Las leucemias presentaron una supervivencia a \geq 5 años del diagnóstico en nuestra serie del 84%, frente al 83% de las CCAA RBP y al 85% de RETI-SEHOP; siendo estas cifras similares al resto de las series europeas, EURO CARE-5 y la serie estadounidense presentadas, salvo en el caso de Austria donde alcanzaron las mayores tasas (88,4%). Por subtipo de leucemia se objetivó que las leucemias linfoblásticas agudas tuvieron un porcentaje de supervivencia del 86% en la serie castellano-leonesa, discretamente inferior a las series nacionales y con diferencias de hasta un 6% respecto a la serie Austríaca (91,9%) y del 5% con la estadounidense (90,2%); mientras que las leucemias mieloides agudas mostraron en nuestra serie cifras superiores al resto, con un porcentaje del 69%, siendo mayor en un 5% frente a las series de Austria (63,9%), las CCAA RBP (64%) y EEUU (64,2%), existiendo menores diferencias con el resto de series europeas y EURO CARE-5 [89].
- Con respecto a los linfomas, nuestra serie mostró una supervivencia del 92%, superior a italiana (89%) e inferior al resto de series europeas y de EEUU, donde las cifras

oscilaron entre el 93,2% (EEUU) y el 94,2% (Austria). Por subtipo de linfomas, los linfomas de Hodgkin presentaron una supervivencia que varió de un 94% (Italia) y un 95% (RETI-SEHOP) hasta cifras del 98% (Alemania) y del 100% (EEUU), situándose nuestra serie entre dichos porcentajes (97%) muy similar a EEUU (97,7%) y discretamente superior a la de las CCAA RBP (96%) y a la de RETI-SEHOP (95%). Los linfomas no Hodgkin presentaron las menores tasas de supervivencia en los estudios publicados por AIRTUM en Italia [188] y EURO CARE-5 [89], con valores del 84%, siendo casi un 7% menores a las de EEUU (90,7%) y un 6% respecto a Austria y RETI-SEHOP (90%, respectivamente). La tasa de supervivencia de estos linfomas en nuestra serie fue del 89%, similar a las series nacionales: CCAA RBP (88%) y RETI-SEHOP (90%).

- Los tumores del sistema nervioso central y de la médula espinal de forma global, presentaron en nuestra serie una de las tasas de supervivencia más altas de Europa (74%), junto con Alemania (76%) y Austria (79,5%); mientras que las menores tasas se objetivaron en las series de EURO CARE-5 (57,5%), Italia (64%) y en CCAA RBP (69%). RETI-SEHOP mostró tasas similares a EEUU (72% y 72,6%, respectivamente). Por subtipo de tumores del SNC y ME EURO CARE-5 mostró las menores tasas de supervivencia, tanto en ependimomas (62,8%), como en astrocitomas (61,5%). Los ependimomas mostraron las mayores tasas de supervivencia en Alemania (79%) y EEUU (75,9%), siendo un 6 y un 4% superiores a la nuestra (72%). Con respecto a las series nacionales, la nuestra se sitúa entre ambos porcentajes de supervivencia, que varían del 70% en CCAA RBP al 74% de RETI-SEHOP. En cuanto a los astrocitomas, las series de RETI-SEHOP y CCAA RBP presentaron las mayores tasas de supervivencia, con porcentajes del 86% y el 85%, respectivamente; mientras que la serie castellano-leonesa mostró las tasas más bajas, con un 76% de supervivencia, por detrás de Alemania (80%) y EEUU (83,9%). Los tumores neuroectodérmicos/PNET fueron los de peor pronóstico en todas las series, mostrando los menores porcentajes de supervivencia en las CCAA RBP (42%) y en Castilla y León (50%) y los mayores en Alemania (66%), Italia (62%) y EEUU (61,5%). RETI-SEHOP mostró una supervivencia del 58%. De forma que para este subgrupo de tumores se encontraron unas diferencias del 8% de nuestra serie con respecto a las otras nacionales y del 16% entre sí; mientras que esas diferencias alcanzaron un 16% con respecto a la de mejor supervivencia publicada, que fue la alemana.
- Los tumores del sistema nervioso simpático mostraron en nuestra serie una supervivencia muy elevada, del 87%, frente al resto de series nacionales (79% en RETI-SEHOP y 72% en CCAA RBP) e internacionales, donde varían del 70,6% de EURO CARE-5 al 79,6% de EEUU. Este fenómeno podría estar influenciado por el escaso número de pacientes diagnosticados de este tipo de cáncer infantil en nuestra serie (n = 48).
- En cuanto a los retinoblastomas y los tumores renales, de forma global, la supervivencia varió poco entre las series, mostrando altos porcentajes de supervivencia. Los retinoblastomas, fueron los tumores de mejor supervivencia en todas las series, con porcentajes que alcanzaron el 100% en la nuestra y que oscilaron del 95,3% de EEUU al 99% de RETI-SEHOP, Italia y Alemania. Las CCAA RBP presentaron una supervivencia del 97%, intermedia con respecto a las otras series españolas y al resto de las europeas. Los tumores renales alcanzaron las mayores tasas de supervivencia en las series de RETI-SEHOP (94%), Austria (93,9%) y Alemania (93%). La menor tasa de supervivencia fue

para la serie de CCAA RBP e Italia, ambas con un 89%, seguidas por EUROCARE-5 (89,4%), Castilla y León (90%) y EEUU (90,3%).

- Los tumores hepáticos presentaron la menor tasa de supervivencia en nuestra serie, siendo ésta del 63%, muy por debajo del resto de datos aportados, este hecho, al igual que sucedió con los tumores del sistema nervioso simpático, probablemente se deba al escaso número de pacientes registrados en nuestra serie (n = 8). La comparativa del resto de series nacionales e internacionales europeas y estadounidense, mostró también grandes variaciones con bajo porcentaje en Alemania (70%) frente a EEUU (77,1%), Italia (82%), RETI-SEHOP (83%) y la mayor tasa de supervivencia que se registró en las CCAA RBP con un 89%.
- La supervivencia global a los tumores óseos en nuestra serie (76%) fue similar a la de Alemania (75%) y EEUU (74,2%) y Austria (73,3%), mientras que la serie Italiana presentó hasta un 12% menos porcentaje de supervivencia respecto a nuestra serie (64% vs 76%). Por subtipo de tumores óseos se encontró mayor información publicada. Los osteosarcomas, al igual que sucedía de forma global para los tumores óseos, presentaron la mayor tasa de supervivencia en Castilla y León, con un porcentaje del 87%, siendo superior en casi un 20% a la serie de las CCAA RBP (58%) y un 11% mayor que la de RETI-SEHOP (76%), que fue similar a la alemana (77%). En el caso de Italia, EUROCARE-5 y EEUU, estos porcentajes de supervivencia fueron menores que en nuestra serie, sin llegar a ser tan bajos como en la de las CCAA RBP, con cifras del 66%, 69,3% y 69,5%, respectivamente. Para los tumores de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados, los mejores porcentajes de supervivencia se registraron en el caso de RETI-SEHOP (85%) y EEUU (78,8%) y los menores de nuevo en las series de CCAA RBP (55%), Italia (64%) y EUROCARE-5 (67,9%), mientras que la nuestra se situó muy próxima a la alemana (81% y 82%, respectivamente).
- Los sarcomas de tejidos blandos presentaron mayor supervivencia de forma global en Castilla y León, con un porcentaje del 85%, seguidos por Austria (80,3%), Italia (79%) y Alemania (72%). Por subgrupos tumorales, los Rabdomiosarcomas también presentaron mayor supervivencia en Castilla y León (90%) frente al resto de series: 76% en RETI-SEHOP, 69,6% en EEUU, 67,7% en EUROCARE-5 y la menor en las CCAA RBP con un 58%. En cuanto a los sarcomas de tejidos blandos de tipo no rabdomiosarcoma encontramos los mismos hallazgos, con un porcentaje de supervivencia del 82% en la serie castellano-leonesa frente al 77% y al 76% de las series nacionales, RETI-SEHOP y CCAA RBP, respectivamente. El hecho de que nuestra serie presente mayores porcentajes de supervivencia también podría deberse al escaso número de pacientes diagnosticados de este tipo de tumores (n = 12 rabdomiosarcomas y n = 18 sarcomas de tejidos blandos de tipo no rabdomiosarcoma).
- Los tumores de gonadales y de células germinales, al igual que sucedía con los retinoblastomas y los tumores renales, mostraron altos porcentajes de supervivencia en todas las series, alcanzando el 100% en la serie austríaca, registrando los menores porcentajes en la nuestra, con un 86%. Por subtipos tumorales en la serie de RETI-SEHOP los tumores gonadales y germinales extracraneales y extragonadales mostraron menor supervivencia que los intracraneales e intraespinales y los de células germinales

gonadales, aunque mostrando en ambos casos altos porcentajes (90% frente al 100%, respectivamente).

- Los carcinomas en niños mostraron altos porcentajes de supervivencia en todas las series, siendo inferiores en la alemana con un 83% frente al 100% de Austria y más del 90% en el resto de series, incluyendo la castellano-leonesa (97%).

La comparación global de la supervivencia al cáncer infantil de nuestra serie y del resto de series europeas y la estadounidense con datos procedentes de latinoamérica, como Argentina y Colombia, mostró porcentajes de supervivencia a \geq de 3 años mucho menores en estos países que los porcentajes de supervivencia a \geq de 5 años de los primeros, como se comentó previamente. Al analizar por tipos tumorales se encontró este hallazgo en todos los tipos y subtipos tumorales, siendo estas diferencias más acusadas en el caso de Colombia. En la serie de Argentina, las diferencias fueron menores con respecto a los tumores de mejor pronóstico, como los linfomas de Hodgkin y los retinoblastomas, donde el porcentaje de supervivencia a \geq de 3 años del diagnóstico alcanzó el 90% o los gonadales y de células germinales, que mostraron una supervivencia del 83,8%, en la línea de Italia (87%) y Castilla y León (86%). Sin embargo, en ambas series latinas, sobre todo en la Argentina que aporta más datos, se respeta el patrón global de supervivencia, de forma que los tumores de peor pronóstico y por tanto, peor supervivencia, fueron los tumores del SNC y ME (46,3% en Argentina y 38,3% en Colombia) junto con sus subtipos [astrocitomas (59,9%), ependimomas (59%), tumores neuroectodérmicos/PNET (49,3%) en la serie argentina], seguidos por los tumores óseos (47,2% en Argentina y 45,6% en Colombia) y sus subtipos [osteosarcomas (43,7%) y tumores de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados (52,7%) en Argentina], tumores del SNS (49,6% en Argentina vs 58,3% en Colombia), tumores hepáticos (52,2% en Argentina frente al 16,7% de Colombia) y sarcomas de tejidos blandos (52,3% de Argentina vs 69,2% de Colombia). Se observó mejor supervivencia para linfomas de Hodgkin y retinoblastomas, comentados previamente, seguidos por linfomas en general y tumores renales con supervivencias del 75,3% y del 76,7% en Argentina frente al 70,8% y el 58,1% en Colombia, respectivamente. Las leucemias en general mostraron baja supervivencia con un 51,8% en Colombia y un 63,6% en Argentina, siendo, al igual que en las series europeas y estadounidense, peor el pronóstico de las mieloblásticas agudas, de casi un 30% menos que las linfoblásticas agudas (40,2% vs 69% en Argentina). También se registró menor porcentaje de supervivencia en carcinomas en Argentina (65%) y en tumores hepáticos en Colombia (16,7%) respecto a las series europeas y a la estadounidense.

Los patrones de distribución de supervivencia entre Colombia y Argentina mostraron diferencias, de forma global, la supervivencia global y por tipos tumorales fue menor en la serie Colombiana. Las mayores diferencias se encontraron en tumores hepáticos (16,7% en Colombia vs 52,5% en Argentina), leucemias (51,8% en Colombia vs 63,3% en Argentina), tumores del SNS (58,3% en Colombia vs 49,6% en Argentina), tumores renales (58,1% en Colombia vs 76,7% en Argentina), sarcomas de tejidos blandos (69,2% en Colombia vs 52,3% en Argentina), gonadales y de células germinales (64,3% en Colombia vs 83,8% en Argentina) y carcinomas (81,8% en Colombia vs 65% en Argentina). Se muestran en la **Tabla 65** y las **Figuras 83 y 84**.

El hecho de haber encontrado menor supervivencia global y por tipos y subtipos tumorales en general en estos dos países con respecto a nuestra serie, las europeas y la estadounidense ha sido descrito en varias publicaciones internacionales, detectando estas diferencias entre países de la Unión Europea [89] y con respecto a países en vías de desarrollo [221, 222]. En dichos estudios se objetivó mayor incidencia y supervivencia al cáncer infantil en países desarrollados frente a países en vías de desarrollo, donde el difícil acceso y las carencias sanitarias (ausencia de fármacos y protocolos específicos de tratamiento y de centros sanitarios y especializados en cáncer infantil), las frecuentes muertes infantiles por infecciones y patologías de otra índole con buen control en áreas desarrolladas y la presencia de registros de cáncer infantil de menor calidad, facilitan la existencia y perpetuación de dichas diferencias.

La corrección de dichos factores ha hecho que con el paso del tiempo las tasas de supervivencia al cáncer infantil se hayan visto incrementadas en los últimos años, hecho descrito en el estudio EURO CARE-5 [89], donde los países del este de Europa, que históricamente registraban las tasas de mortalidad infantil más altas, tras la implantación de protocolos específicos de tratamiento y el acceso a fármacos de los que previamente no disponían, han mejorado significativamente su supervivencia de forma global y frente a los tipos tumorales más frecuentes, en la línea del resto de países europeos y con respecto a sus tasas previas.

Tabla 63: COMPARACIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO TUMORAL ENTRE LA SERIE CASTELANO-LEONESA (2003-2015) Y RETI-SEHOP (2000-2011)

CLASIFICACIÓN ICC3-3	CASTILLA Y LEÓN 2003-2015			RETI-SEHOP COHORTE 2000-2004			RETI-SEHOP COHORTE 2005-2009			RETI-SEHOP COHORTE 2010-2011	
	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 AÑOS % (IC 95%)	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 AÑOS % (IC 95%)	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 AÑOS % (IC 95%)	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)
	I. Leucemias	155	84 (77,1-89)	84 (77,1-89)	853	79 (76-81)	76 (73-79)	1214	82 (79-84)	79 (76-81)	569
<i>Ia. Leucemias linfoblásticas agudas</i>	127	87 (79,8-91,8)	86 (78,9-90,9)	673	83 (80-86)	80 (77-83)	954	86 (84-88)	83 (81-85)	469	89 (86-92)
<i>Ib. Leucemias mieloides agudas</i>	23	69 (45-84,1)	69 (45-84,1)	157	62 (54-69)	58 (50-66)	226	65 (58-71)	61 (55-68)	83	67 (57-77)
II. Linfomas	96	93 (84,1-97)	92 (83,6-96,2)								
<i>Ila. Linfomas de Hodgkin</i>	45	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	180	97 (95-100)	96 (93-99)	185	97 (95-100)	96 (93-99)	89	95 (91-100)
<i>Ilb+c+d Linf. No Hodgkin</i>	48	91 (79-96,3)	89 (74,1-95,6)	274	81 (77-86)	81 (76-85)	341	85 (81-89)	84 (80-88)	140	90 (85-95)
III. SNC y médula	139	75 (66,1-81,9)	74 (65,2-80,9)	655	72 (69-76)	70 (66-74)	995	71 (68-74)	67 (64-70)	433	72 (68-77)
<i>IIIa. Ependimomas</i>	18	72 (41,1-88,6)	72 (41,1-88,6)	75	63 (52-74)	60 (49-71)	130	72 (64-80)	64 (55-72)	52	74 (62-86)
<i>IIIb. Astrocitomas</i>	36	83 (67,1-91,7)	76 (55,9-87,9)	252	85 (80-89)	85 (80-89)	333	82 (78-87)	81 (77-85)	149	86 (80-92)
<i>IIIc. Neuroectodérmicos. PNET</i>	26	50 (29,5-67,5)	50 (29,5-67,5)	158	58 (50-66)	51 (43-58)	236	60 (54-67)	53 (47-59)	103	58 (49-68)
<i>IIId. Otros gliomas</i>	11	70 (34,3-88,8)	70 (34,3-88,8)	53	57 (43-71)	57 (43-71)	112	51 (42-61)	50 (40-59)	58	64 (51-76)
IV. SN Simpático	48	89 (78-94,7)	87 (73,1-94)	335	79 (74-83)	74 (69-79)	396	80 (76-84)	74 (69-78)	187	79 (75-85)
V. Retinoblastomas	15	100 (84,8-100)	100 (84,8-100)	103	97 (93-100)	97 (93-100)	144	97 (94-99)	96 (92-99)	70	99 (96-100)
VI. Renales	34	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	160	86 (80-91)	83 (77-89)	257	93 (89-96)	92 (88-95)	111	94 (89-98)
VII. Hepáticos	8	63 (23,4-86,3)	63 (23,4-86,3)	34	82 (69-95)	79 (65-93)	61	84 (74-93)	84 (74-93)	31	83 (70-97)
VIII. Óseos	41	76 (58,9-86,7)	76 (58,9-86,7)								

<i>VIIIa. Osteosarcomas</i>	16	87 (55-96,8)	87 (55-96,8)	85	73 (64-83)	66 (56-769)	117	69 (60-77)	62 (53-71)	57	76 (65-88)
<i>VIIIc. T. de Ewing y otros Sarc relac.</i>	23	71 (46,4-85,8)	71 (46,4-85,8)	124	74 (66-82)	68 (60-76)	153	68 (61-76)	61 (53-69)	61	85 (76-94)
<i>IX. Sarc. tejidos blandos</i>	30	85 (64,5-94,2)	85 (64,5-94,2)								
<i>IXa. Rabdomiosarcomas</i>	12	90 (50,8-98,4)	90 (50,8-98,4)	119	76 (68-83)	70 (62-79)	137	73 (65-80)	67 (59-75)	76	76 (66-86)
<i>IX STB no Rabdomiosarcomas</i>	18	82 (55,6-93,5)	82 (55,6-93,5)	98	69 (60-78)	64 (54-73)	128	79 (72-86)	73 (65-81)	51	77 (65-88)
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	15	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)								
<i>Xa. Intracraneales e intraespinales</i>	5	80 (20-97)	80 (20-97)	32	81 (68-95)	75 (60-90)	50	82 (71-93)	76 (64-88)	21	100
<i>Xb. Extracraneales/extragonadales</i>	3	100 (46,4-100)	100 (46,4-100)	30	79 (65-94)	79 (65-94)	42	85 (75-96)	85 (75-96)	19	90 (76-100)
<i>XC. De Cels. germinales gonadales</i>	7	86 (34,1-97,9)	86 (34,1-97,9)	43	93 (85-100)	93 (85-100)	62	97 (92-100)	97 (92-100)	28	100
<i>XI. Neoplasias epiteliales</i>	30	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	53	94 (88-100)	94 (88-1009)	88	91 (84-97)	85 (77-93)	37	91 (82-100)
<i>TOTAL sin Histiocitosis</i>	615	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	3211	79 (78-81)	76 (75-78)	4413	80 (79-81)	77 (76-78)	1996	83 (82-85)

Tabla 63: Comparación de distribución de casos y porcentaje de supervivencia en función del tipo tumoral entre las series de Castilla y León (2003-2015) y RETI-SEHOP (2000-2011 por cohortes) publicado por RETI-SEHOP [95]. T. de Ewing y otros Sarc relac: Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados.

NOTA: Las casillas sombreadas indican datos no disponibles.

Tabla 64: COMPARACIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO TUMORAL ENTRE LA SERIE CASTELANO-LEONESA (2003-2015) Y LA AGRUPACIÓN DE COMUNIDADES AUTÓNOMAS ESPAÑOLAS REGISTROS DE CÁNCER INFANTIL DE BASE POBLACIONAL (CCAA RBP) (2000-2011)												
CLASIFICACIÓN ICC3-3	CASTILLA Y LEÓN 2003-2015			CCAA RBP COHORTE 2000-2004			CCAA RBP COHORTE 2005-2009			CCAA RBP COHORTE 2010-2011		
	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 AÑOS % (IC 95%)	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 AÑOS % (IC 95%)	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	Supervivencia ≥ 5 AÑOS % (IC 95%)	n	Supervivencia ≥ 3 AÑOS % (IC 95%)	
	I. Leucemias	155	84 (77,1-89)	84 (77,1-89)	289	84 (79-88)	79 (74-84)	352	85 (82-89)	83 (79-87)		
<i>Ia. Leucemias linfoblásticas agudas</i>	127	87 (79,8-91,8)	86 (78,9-90,9)	224	89 (85-93)	84 (79-89)	289	90 (86-93)	88 (84-92)			
<i>Ib. Leucemias mieloides agudas</i>	23	69 (45-84,1)	69 (45-84,1)	59	66 (54-78)	63 (50-75)	55	66 (53-78)	64 (57-70)			
II. Linfomas	96	93 (84,1-97)	92 (83,6-96,2)									
<i>Ila. Linfomas de Hodgkin</i>	45	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	53	98 (94-100)	96 (91-100)	49	100	96 (90-100)			
<i>Ilb+c+d Linf. No Hodgkin</i>	48	91 (79-96,3)	89 (74,1-95,6)	73	82 (73-91)	81 (72-90)	90	88 (81-95)	88 (81-95)			
III. SNC y médula	139	75 (66,1-81,9)	74 (65,2-80,9)	245	78 (72-83)	74 (69-80)	311	72 (67-77)	69 (64-74)			
<i>IIIa. Ependimomas</i>	18	72 (41,1-88,6)	72 (41,1-88,6)	25	78 (61-95)	69 (50-88)	33	73 (57-88)	70 (54-85)			
<i>IIIb. Astrocitomas</i>	36	83 (67,1-91,7)	76 (55,9-87,9)	104	90 (85-96)	89 (83-95)	110	87 (81-93)	85 (79-92)			
<i>IIIc. Neuroectodérmicos. PNET</i>	26	50 (29,5-67,5)	50 (29,5-67,5)	53	62 (49-75)	53 (39-66)	69	46 (35-58)	42 (30-54)			
<i>III d. Otros gliomas</i>	11	70 (34,3-88,8)	70 (34,3-88,8)	24	53 (32-73)	53 (32-73)	35	60 (44-76)	57 (41-74)			
IV. SN Simpático	48	89 (78-94,7)	87 (73,1-94)	83	87 (79-94)	80 (72-89)	101	77 (69-85)	72 (63-81)			
V. Retinoblastomas	15	100 (84,8-100)	100 (84,8-100)	29	96 (90-100)	96 (90-100)	40	97 (93-100)	97 (93-100)			
VI. Renales	34	90 (74,4-96,3)	90 (74,4-96,3)	41	87 (77-98)	85 (74-96)	62	89 (81-97)	89 (81-97)			
VII. Hepáticos	8	63 (23,4-86,3)	63 (23,4-86,3)	Agrupación de datos pertenecientes al periodo 2000-2009: 18 tumores con Supervivencia a ≥ 3 y de 5 años del 89% (IC al 95%: 74-100)								
VIII. Óseos	41	76 (58,9-86,7)	76 (58,9-86,7)									

<i>VIIIa. Osteosarcomas</i>	16	87 (55-96,8)	87 (55-96,8)	25	67 (48-86)	63 (43-82)	26	69 (51-87)	58 (39-67)		
<i>VIIIc. Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados</i>	23	71 (46,4-85,8)	71 (46,4-85,8)	39	84 (73-96)	84 (73-96)	42	69 (55-83)	55 (40-70)		
<i>IX. Sarc. tejidos blandos</i>	30	85 (64,5-94,2)	85 (64,5-94,2)								
<i>IXa. Rabdomiosarcomas</i>	12	90 (50,8-98,4)	90 (50,8-98,4)	31	77 (63-92)	77 (63-92)	31	74 (59-90)	58 (41-76)		
<i>IX STB no Rabdomiosarcomas</i>	18	82 (55,6-93,5)	82 (55,6-93,5)	30	73 (57-89)	63 (46-80)	43	79 (66-91)	76 (63-89)		
<i>X. Gonadales y células germinales</i>	15	86 (55,6-96,2)	86 (55,6-96,2)								
<i>XI. Neoplasias epiteliales</i>	30	97 (80-99,6)	97 (80-99,6)	20	100	100	30	95 (87-100)	91 (82-100)		
<i>TOTAL sin Histiocitosis</i>	615	85 (82,9-86,8)	84 (79,6-87,5)	993	83 (81-85)	80 (77-82)	1260	81 (79-84)	78 (76-80)	553	86 (83-88)

Tabla 64: Comparación de distribución de casos y porcentaje de supervivencia en función del tipo tumoral entre las series de Castilla y León (2003-2015) y la Agrupación de Comunidades Autónomas Españolas Registros de Cáncer Infantil de Base Poblacional (CCAA RBP) (2000-2011 por cohortes) publicado por RETI-SEHOP [122].

NOTA: Las casillas sombreadas indican datos no disponibles.

Tabla 65: COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA AL CÁNCER INFANTIL EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL ICC3 ENTRE LA SERIE CASTELLANO-LEONESA Y POBLACIONES EUROPEAS, ESTADOUNIDENSE Y LATINOAMERICANAS

GRUPO TUMORAL	Castilla y León	RETI-SEHOP	CCAA RBP	EUROCARE-5	Italia	Alemania	Austria	SEER-EEUU	Argentina	Colombia
	2003-2015	2010-2011	2005-2009	2000-2007	2003-2008	2000-2009	2004-2008	2006-2012	2000-2007	2002-2006
	Spv ≥ 5 años n = 615	Spv ≥ 3 años n = 1.996	Spv ≥ 5 años n = 553	Spv ≥ 5 años n = 57.956	Spv ≥ 5 años n = 2.855	Spv ≥ 5 años n = 18.053	Spv ≥ 5 años n = 952	Spv ≥ 5 años n = 116.243	Spv ≥ 3 años n = 10.181	Spv ≥ 3 años n = 408
I. Leucemias	84	85	83		85	86	88,4	85,6	63,3	51,8
<i>Ia. Leucemias linfoblásticas agudas</i>	86	89	88	86,3	89	88	91,9	90,2	69	
<i>Ib. Leucemias mieloides agudas</i>	69	67	64	65,7	65	66	63,9	64,2	40,2	
II. Linfomas	92				89	94	94,2	93,4	75,3	70,8
<i>IIa. Linfomas de Hodgkin</i>	97	95	96	95,4	94	98	100	97,7	90,7	
<i>IIb. Linf. No Hodgkin</i>	89	90	88	84	84	89	90	90,7	61,1	
III. SNC y médula	74	72	69	57,5	64	76	79,5	72,6	46,3	38,3
<i>IIIa. Ependimomas</i>	72	74	70	62,8		79		75,9	59	
<i>IIIb. Astrocitomas</i>	76	86	85	61,5		80		83,9	59,9	
<i>IIIc. Neuroectodérmicos. PNET</i>	50	58	42	57,1	62	66		61,5	49,3	
IV. SN Simpático	87	79	72	70,6	73	79	78,7	79,6	49,6	58,3
V. Retinoblastomas	100	99	97	96,4	99	99	-	95,3	90,6	90
VI. Renales	90	94	89	89,4	89	93	93,9	90,6	76,7	58,1
VII. Hepáticos	63	83	89		82	70	-	77,1	52,2	16,7
VIII. Óseos	76				64	75	73,3	74,2	47,2	45,6

<i>VIIIa. Osteosarcomas</i>	87	76	58	69,3	66	77		69,5	43,7	
<i>VIIIc. Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados</i>	71	85	55	67,9	64	72		78,7	52,7	
<i>IX. Sarcomas de tejidos blandos</i>	85-90*-82**	76*-77**	58*-76**	67,7*	79	72	80,3	74-69,6*	52,3	69,2
<i>X. Gonadales y germinales</i>	86	90-100***			87	96	100	93,3	83,8	64,3
<i>XI. Carcinomas</i>	97	91	91		94	83	100	92,9	65	81,8
TOTAL	84	83	78	77,9	82	84	85,9	83	61,7	54,9

Tabla 65: Comparación de supervivencia al cáncer infantil en función del grupo tumoral ICC3 entre la serie castellano-leonesa y poblaciones europeas, estadounidense y latinoamericanas. * Porcentaje de supervivencia de Rbdomiosarcomas, **Porcentaje de supervivencia de sarcomas de tejidos blandos de tipo no Rbdomiosarcomas. *** Porcentaje de supervivencia de tumores gonadales y germinales extracraneales y extragonadales frente a los intracraneales e intraespinales y los de células germinales gonadales.

NOTA: Las casillas sombreadas indican datos no disponibles.

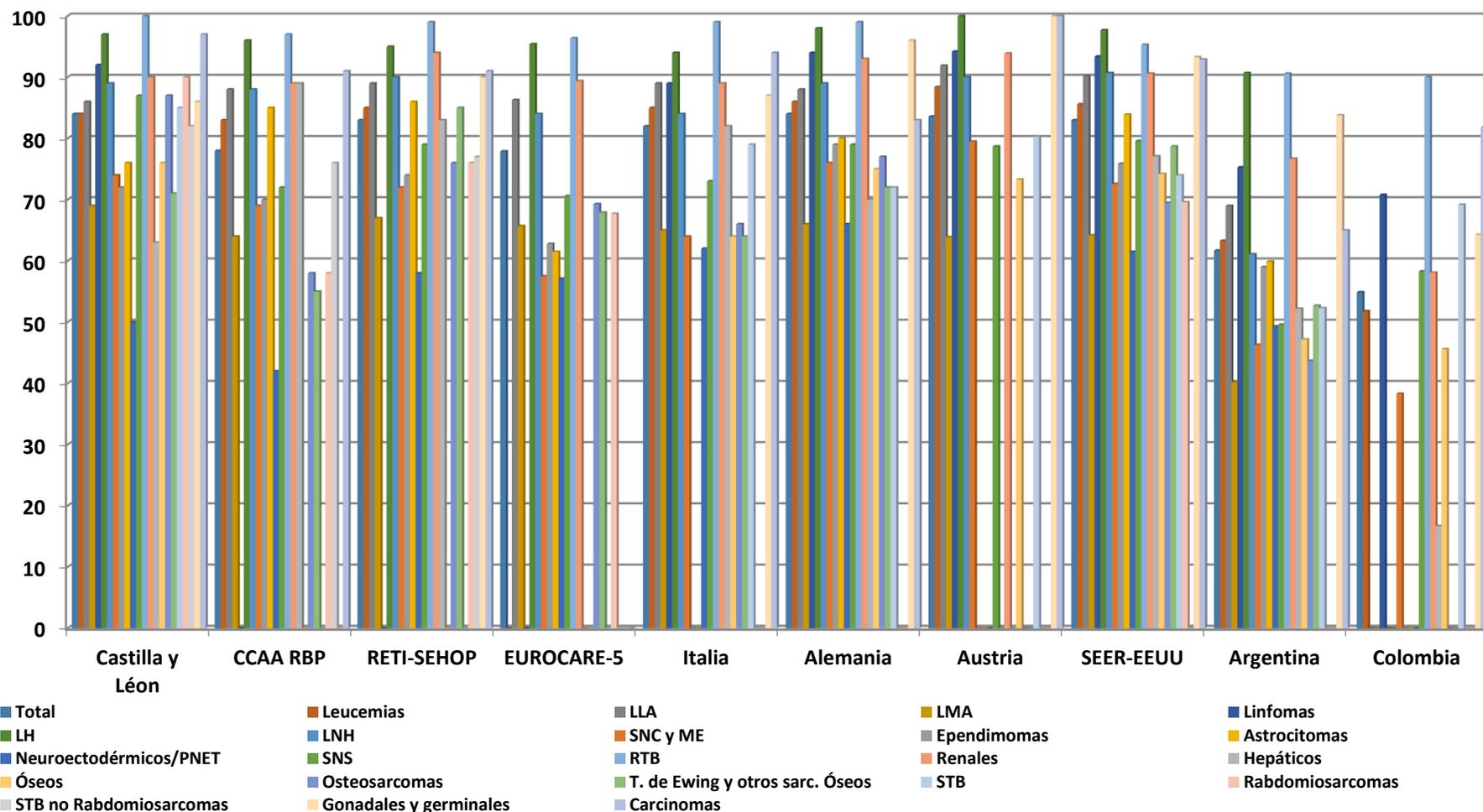


Figura 83: Porcentajes de supervivencia al cáncer infantil en las series Castellano-Leonesa, CCAA RBP, RETI-SEHOP, EUROCARE-5, Italia, Alemania, Austria, SEER-EEUU, Argentina y Colombia de forma global y por tipos y subtipos tumorales más frecuentes [89, 95, 188, 190, 202, 208, 221, 222]

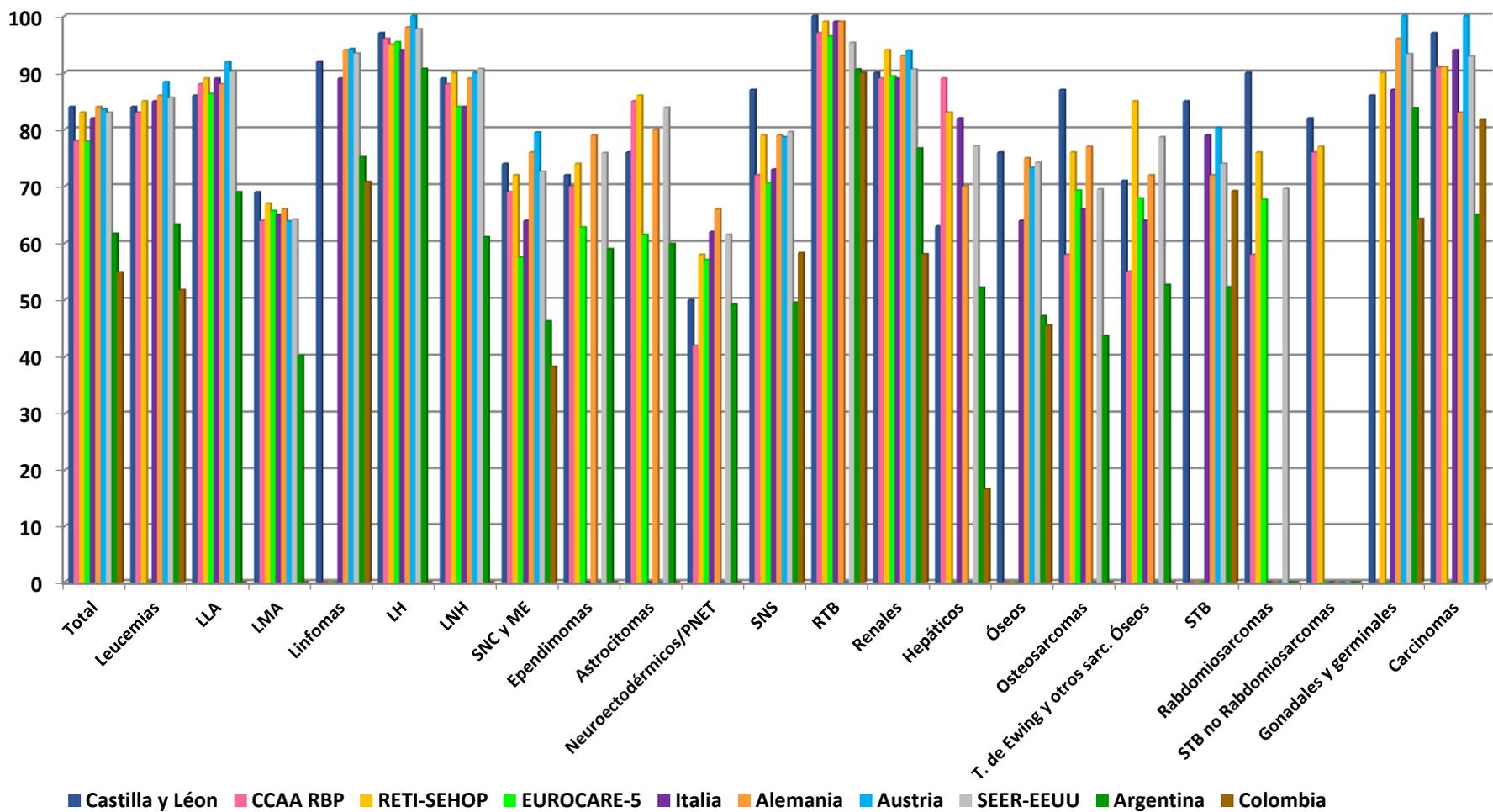


Figura 84: Porcentajes de supervivencia al cáncer infantil de forma global y por tipos y subtipos tumorales más frecuentes en las series Castellano-Leonesa, CCAA RBP, RETI-SEHOP, EUROCARE-5, Italia, Alemania, Austria, SEER-EEUU, Argentina y Colombia [89, 95, 188, 190, 202, 208, 221, 222]

La supervivencia al cáncer infantil de nuestra serie pudo compararse por sexo y grupos de edad con las series de EUROCARE-5 (niños de 0-14 años) [92] y SEER-EEUU (niños de 0-19 años) [190], **Tablas 66 y 67 y Figura 85**.

- De forma global la supervivencia al cáncer infantil a \geq de 5 años del diagnóstico fue muy similar entre ambos sexos para cada serie, siendo discretamente mayor en niñas en las series de EUROCARE-5 y en la estadounidense, con cifras del 84,6% vs 82,1% en EEUU y del 78,3% vs 77,5% en EUROCARE-5 frente al 83% en niñas vs 84% en niños de nuestra serie, diferencias sin aparente relevancia.
- En el estudio EUROCARE-5 solamente se encontraron diferencias llamativas en la supervivencia de osteosarcomas, con mayor porcentaje de supervivencia en niñas (72,8% vs 66,4%), este hallazgo se encontró en nuestra serie, en la que, aunque corta ($n = 16$ pacientes), dicho porcentaje también fue superior en niñas (100% vs 80%); mientras que en la serie estadounidense las diferencias intersexo fueron menores (69% niñas vs 65% niños).
- En la serie estadounidense esas diferencias solo fueron más relevantes en la supervivencia a tumores de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados, con mayor supervivencia en mujeres (76,9% vs 68,8%), este hecho no se observó en la serie de EUROCARE-5, mientras que en la nuestra se invierten los porcentajes de supervivencia, presentando los niños mejores resultados (80% vs 65% en niñas), si bien es cierto que nuestra serie de casos, al igual que sucedía con los osteosarcomas, es corta ($n = 23$ pacientes), por lo que estas diferencias podrían deberse al azar.
- Con respecto a las leucemias linfoblásticas agudas encontramos porcentajes de supervivencia similares en ambos sexos en las tres series, ligeramente superiores en niñas, excepto en nuestra serie, donde fueron discretamente inferiores (85% niñas vs 87% en niños). En cuanto a las leucemias mieloblásticas agudas, sus porcentajes de supervivencia se situaron alrededor del 62-63% en las series europea y estadounidense, siendo similares en ambos sexos, a diferencia de nuestra serie, en la que el sexo femenino mostró un porcentaje de supervivencia claramente superior al sexo masculino (87% vs 59%) y se situó por encima del resto de porcentajes de las otras dos series.
- Los linfomas de Hodgkin presentaron de forma discreta mejor supervivencia en varones en las series europea (96,6% vs 94,3%) y castellano-leonesa (100% vs 93%), estas diferencias no se observaron en la serie estadounidense. Este mismo hecho se observó en los porcentajes de supervivencia de los linfomas de Burkitt, con valores del 90,7% en niños vs 85,4% en niñas en la serie europea y del 95% en niños vs 78% en niñas en la nuestra. Los linfomas no Hodgkin mostraron mejor supervivencia en las niñas de nuestra serie (100% vs 79% en varones), diferencias no observadas en las otras dos series.
- La supervivencia a los tumores del SNC y ME de forma global, no mostró diferencias entre sexos en cada serie. Los porcentajes de nuestra serie y la estadounidense fueron similares entre sí y superiores en hasta un 15% a los que publicó el estudio EUROCARE-5. Por subtipos de tumores del SNC y ME todos ellos mostraron menores porcentajes en la serie europea respecto a las otras dos, sin mostrar diferencias relevantes entre ambos sexos. La serie estadounidense presentó las mejores tasas de supervivencia a estos subtipos y tampoco presentó diferencias de supervivencia importantes entre ambos

sexos. En nuestra serie se describen diferencias en ependimomas con mejor supervivencia en niños (90% vs 51%, n = 18 pacientes) y en tumores neuroectodérmicos/PNET, siendo mejor en niñas (61% vs 45%, n = 26 pacientes). Al ser ambas series de datos cortas, las diferencias observadas en nuestra serie podrían deberse al azar.

- Los tumores del SNS mostraron un discreto predominio en niñas en las tres series, con cifras un 2% superiores. Estos porcentajes fueron un 16% mayores para ambos sexos en nuestra serie con respecto al estudio EUROCARE-5 y un 7% superiores respecto a la serie estadounidense.
- Los retinoblastomas mostraron altos porcentajes de supervivencia en las tres series, sin diferencias relevantes entre sexos.
- Los tumores renales no mostraron diferencias de interés entre las tres series, presentando una supervivencia discretamente mayor en varones en nuestra serie (93% vs 87%) y en niñas en la estadounidense (91,1% vs 87,2%), sin mostrar diferencias entre sexos en la europea.
- Con respecto a los rhabdomyosarcomas, en las tres series se muestra mejor supervivencia en varones, de forma discreta en la europea (69,7% vs 64,7%) y en la estadounidense (66,5% vs 64,9%) y más llamativa en la castellano-leonesa (100% vs 67%, n = 12 pacientes), si bien se vuelve a resaltar el escaso número de pacientes de la serie, por lo que estas diferencias podrían disminuir o desaparecer en series más numerosas, como ocurre en la europea y la estadounidense.

Tabla 66: COMPARACIÓN TASAS DE SUPERVIVENCIA A ≥ 5 AÑOS (IC 95%) DE TUMORES INFANTILES MÁS FRECUENTES ENTRE LAS SERIES EUROCARE-5 (2000-2007) Y CASTILLA Y LEÓN (2003-2015) DE FORMA GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL SEXO								
GRUPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN 2003-2015				EUROCARE-5 2000-2007			
	n	Total	Niñas	Niños	n	Total	Niñas	Niños
<i>Ia. Leucemias linfoblásticas agudas</i>	127	86 (78,9-90,9)	85 (75,1-91,2)	87 (73,1-94)	15.860	86,3 (85,5-87,1)	87,6 (86,4-88,6)	85,3 (84,1-86,4)
<i>Ib. Leucemias mieloides agudas</i>	23	69 (45-84,1)	87 (37,9-98)	59 (30,2-79,2)	3.094	62,7 (60,5-64,9)	62,6 (59,3-65,7)	62,6 (59,4-65,6)
<i>Ila. Linfomas de Hodgkin</i>	45	97 (80-99,6)	93 (66,1-98,7)	100 (90,9-100)	3.142	95,4 (94,1-96,5)	94,3 (92-96)	96,6 (95,5-97,4)
<i>Ilb. Linf. No Hodgkin</i>	20	83 (55,8-94,2)	100 (46,4-100)	79 (47,2-92,9)	2.544	84 (82-85,8)	84 (80,7-86,7)	84 (81,5-86,2)
<i>Ilc. Linf. De Burkitt</i>	26	92 (68-98,2)	78 (15,3-96,8)	95 (68,2-99,3)	1.443	90,2 (88,5-91,7)	85,4 (80-89,4)	90,7 (88,8-92,3)
<i>III. SNC y médula</i>	139	74 (65,2-80,9)	74 (60-83,7)	73 (66,6-78,4)	9.277	57,5 (56,1-58,8)	56,8 (54,7-58,9)	58 (56,2-59,7)
<i>IIIa. Ependimomas</i>	18	72 (41,1-88,6)	51 (12,1-80,7)	90 (50,8-98,4)	1.233	62,8 (58,4-66,8)	61,6 (55,1-67,4)	62,5 (56,5-67,9)
<i>IIIb. Astrocitomas</i>	36	76 (55,9-87,9)	74 (45,3-89,2)	77 (50-90,6)	2.714	61,5 (59-63,9)	62,1 (58,7-65,3)	60,7 (57,1-64,1)
<i>IIIc. Neuroectodérmicos. PNET</i>	26	50 (29,5-67,5)	61 (20,3-85,8)	45 (21,5-66)	3.119	57,1 (54,6-59,6)	57,1 (53-60,9)	57,1 (53,9-60,2)
<i>IV. SN Simpático</i>	48	87 (73,1-94)	88 (59,7-96,9)	86 (68,8-94,1)	4.588	70,6 (68,4-72,6)	71,7 (68,3-74,8)	69,5 (66,7-72,1)
<i>V. Retinoblastomas</i>	15	100 (84,8-100)	100 (62,1-100)	100 (78,3-100)	1.627	96,4 (94,6-97,6)	96,1 (93,3-97,8)	97,2 (95,5-98,2)
<i>VI. Renales</i>	34	90 (74,4-96,3)	87 (55-96,8)	93 (57,5-99,1)	3.554	89,4 (88-90,7)	89,7 (87,7-91,3)	89,2 (87-91)
<i>VIIIa. Osteosarcomas</i>	16	87 (55-96,8)	100 (67-100)	80 (39,5-94,8)	1.500	69,3 (66,2-72,3)	72,8 (68,3-76,8)	66,4 (62,1-70,4)
<i>VIIIc. Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados</i>	23	71 (46,4-85,8)	65 (31,7-85,1)	80 (39,5-94,8)	1.397	67,9 (64,2-71,2)	66,7 (61,4-71,4)	68,7 (63,7-73,1)
<i>IXa. Rhabdomyosarcomas</i>	12	90 (50,8-98,4)	67 (5,6-94,6)	100 (76,2-100)	2.197	67,7 (64,7-70,6)	64,7 (59,4-69,4)	69,7 (66,1-73)
TOTAL	615	84 (79,6-87,5)	83 (78,7-86,5)	84 (79,6-87,5)	57.956	77,9 (77,4-78,3)	78,3 (77,6-79)	77,5 (76,9-78,2)

Tabla 66: Comparación de tasas de supervivencia a ≥ 5 años de tumores infantiles más frecuentes entre las series EUROCARE-5 (2000-2007)[89] y Castilla y León (2003-2015) según el sexo

Tabla 67: COMPARACIÓN TASAS DE SUPERVIVENCIA A ≥ 5 AÑOS (IC 95%) DE TUMORES INFANTILES MÁS FRECUENTES ENTRE LAS SERIES SEER (2006-2012) Y CASTILLA Y LEÓN (2003-2015) DE FORMA GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL SEXO								
GRUPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN 2003-2015				SEER 2006-2012			
	n	Total 0-14 años	Niñas	Niños	n	Total 0-19 años	Niñas	Niños
Ia. Leucemias linfoblásticas agudas	127	86 (78,9-90,9)	85 (75,1-91,2)	87 (73,1-94)	30.608	88,1	88,8	87,5
Ib. Leucemias mieloides agudas	23	69 (45-84,1)	87 (37,9-98)	59 (30,2-79,2)	4.292	62,9	63,3	62,4
Ila. Linfomas de Hodgkin	45	97 (80-99,6)	93 (66,1-98,7)	100 (90,9-100)	4.774	96,9	97,0	96,7
Ilb. Linf. No Hodgkin	20	83 (55,8-94,2)	100 (46,4-100)	79 (47,2-92,9)	6.877	88,8	87,7	89,3
Ilc. Linf. De Burkitt	26	92 (68-98,2)	78 (15,3-96,8)	95 (68,2-99,3)				
III. SNC y médula	139	74 (65,2-80,9)	74 (60-83,7)	73 (66,6-78,4)	21.219	73,8	74,8	72,9
IIIa. Ependimomas	18	72 (41,1-88,6)	51 (12,1-80,7)	90 (50,8-98,4)		77,9	78,6	77,3
IIIb. Astrocitomas	36	76 (55,9-87,9)	74 (45,3-89,2)	77 (50-90,6)		82,6	84,1	81,1
IIIc. Neuroectodérmicos. PNET	26	50 (29,5-67,5)	61 (20,3-85,8)	45 (21,5-66)		62,8	63,5	62,3
IV. SN Simpático	48	87 (73,1-94)	88 (59,7-96,9)	86 (68,8-94,1)	9.783	79,5	81,0	78,2
V. Retinoblastomas	15	100 (84,8-100)	100 (62,1-100)	100 (78,3-100)		95,3	96,5	94,2
VI. Renales	34	90 (74,4-96,3)	87 (55-96,8)	93 (57,5-99,1)	7.533	89,2	91,1	87,2
VIIIa. Osteosarcomas	16	87 (55-96,8)	100 (67-100)	80 (39,5-94,8)	1.966	67,0	69,4	65,1
VIIIc. Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados	23	71 (46,4-85,8)	65 (31,7-85,1)	80 (39,5-94,8)	1.339	71,7	76,9	68,8
IXa. Rabdomiosarcomas	12	90 (50,8-98,4)	67 (5,6-94,6)	100 (76,2-100)	7.120	65,8	64,9	66,5
TOTAL	615	84 (79,6-87,5)	83 (78,7-86,5)	84 (79,6-87,5)	116.243	83,3	84,6	82,1

Tabla 67: Comparación tasas de supervivencia a ≥ 5 años de tumores infantiles más frecuentes entre las series SEER (2006-2012) [190] y Castilla y León (2003-2015) en función del sexo.

NOTA: Las casillas sombreadas indican datos no disponibles.

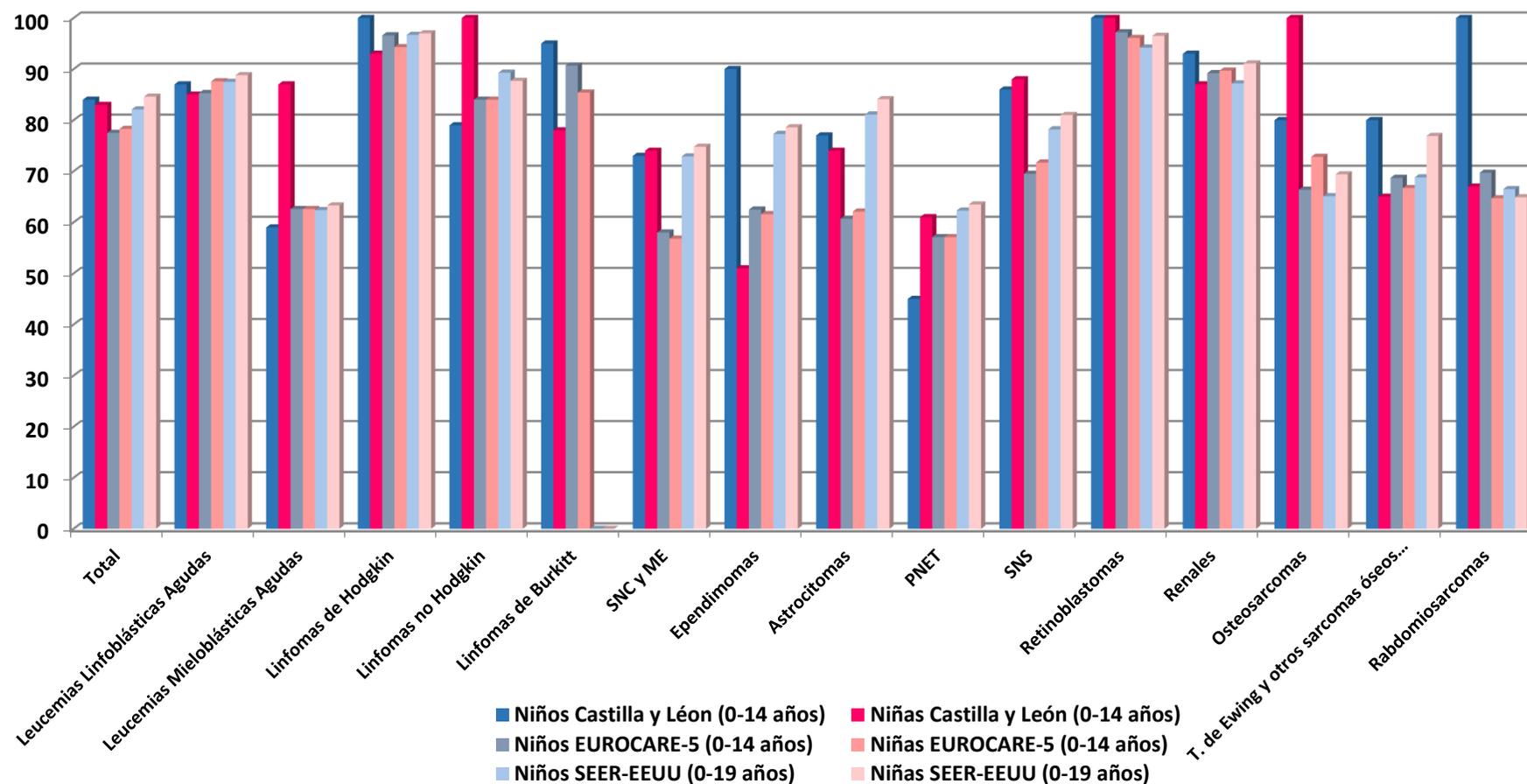


Figura 85: Porcentajes de supervivencia por tipo y subtipo de los tumores infantiles más frecuentes en función del sexo en las series Castellano-Leonesa, EUROCORE-5 (2000-2007) [89] y SEER-EEUU (2006-2012) [190]

Se realizó la comparación por grupos de edad entre las tres series teniendo en cuenta que debido al menor número de pacientes de nuestra serie para algunos tipos y subtipos tumorales las diferencias encontradas podrían deberse al azar. Los resultados se muestran por grupo y subgrupo de tumores (**Figura 86 y Tablas 68 y 69**):

- De forma global, los porcentajes de supervivencia a \geq de 5 años del diagnóstico fueron similares en los distintos rangos de edad en las tres series, mostrando discretas diferencias. Los niños menores de un año de edad presentaron un porcentaje de supervivencia similar en las tres series, oscilando del 77% en la nuestra al 77,9% en EUROCARE-5 y al 78,7% de la estadounidense. Los niños de 1-4 años mostraron un porcentaje de supervivencia superior en nuestra serie (87%) frente a la estadounidense (84,5%) y a la europea (79,3%). La serie estadounidense mostró el mejor porcentaje de supervivencia al cáncer en niños de 5-9 años, con cifras del 83,2% frente al 77,6% de la europea y al 72% de la nuestra, así como en los de 10-14 años, con valores del 82,3% frente al 80% de la castellano-leonesa o al 76,6% de la europea.
- El hecho de que la supervivencia en menores del año de edad sea inferior que en niños de 10-14 años obedece al tipo de tumores predominantes en cada rango de edad, de manera que los menores presentaron mayor incidencia de tumores malignos del SNC y ME y de leucemias linfoblásticas agudas, mientras que los mayores padecieron con mayor frecuencia linfomas, siendo éstos de mejor pronóstico que los anteriores. Es típico observar este patrón en las series estudiadas.
- No se registraron casos de linfomas de Hodgkin, linfomas de Burkitt, astrocitomas, tumores neuroectodérmicos/PNET, osteosarcomas ni tumores de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados en el grupo de niños menores de 1 año en nuestra serie.
- Con respecto a las leucemias linfoblásticas agudas por grupos de edad mostraron porcentajes de supervivencia similares, excepto en el grupo de 10-14 años, donde la serie estadounidense (82,2%) y la europea (77,7%) presentaron un porcentaje claramente mayor que la nuestra (67%). Esta diferencia de supervivencia de leucemias linfoblásticas en niños de 10-14 años ha de ser monitorizada en nuestra comunidad y, de persistir en el tiempo, será motivo de investigaciones posteriores que aclaren estas diferencias. En la serie castellano-leonesa no se registraron casos de leucemias mieloblásticas agudas en los menores de 5 años de edad. Mientras que los porcentajes de supervivencia en los niños de 5-9 años (78%) y de 10-14 años (66%) de nuestra serie fueron superiores a los de las otras dos [EUROCARE-5: 5-9 años (67,9%) y 10-14 años (59,5%); SEER-EEUU: 5-9 años (69,1%) y de 10-14 años (61,2%)], siendo similares entre estas últimas.
- No se registraron linfomas de Hodgkin en los menores de 5 años de nuestra serie ni en los menores de 1 año de las otras dos. En la europea y en la estadounidense no se observaron diferencias en supervivencia en niños de 1-4 años. La serie castellano-leonesa mostró una supervivencia discretamente menor en el grupo de 5-9 años y discretamente mayor en el de 10-14 años respecto a las otras dos series, con diferencias del 7% y de casi el 5%, respectivamente. La serie estadounidense no recoge supervivencia de linfomas no Hodgkin en los menores del año de vida. La serie castellano-leonesa mostró una supervivencia muy superior a la de EUROCARE-5 en

menores del año de edad, con cifras del 100% (n = 2 pacientes) frente al 63,3%, siendo también superior en los niños de 5-9 años de nuestra serie (100%, n = 9 pacientes) frente a las otras dos (87% para EUROCARE-5 y 92,2% en SEER-EEUU). Se observó el efecto contrario en los grupos de 1-4 años y de 10-14 años, con menores porcentajes en nuestra serie, principalmente en los niños de 1-4 años, con cifras del 50% (n = 2 pacientes) frente al 78,1% de EUROCARE-5 y al 91,3% de SEER-EEUU. Con respecto a los niños de 10-14 años nuestro porcentaje de supervivencia (73%) fue del 16% menos que la serie más alta (SEER-EEUU: 89,7%).

- En el caso de los linfomas de Burkitt los menores de 1 año presentaron los menores porcentajes de supervivencia en las series europea y estadounidense, en la nuestra no se registraron casos, con cifras del 40% y del 60% que contrastan con porcentajes de más del 70% que presentan en el resto de grupos de edad. En los niños de 1-4 años destaca un elevado porcentaje de supervivencia en nuestra serie, alcanzando el 100% (n = 7 pacientes).
- Los tumores del SNC y ME mostraron una supervivencia global muy similar en todos los grupos de edad entre las series estadounidense y castellano-leonesa, mostrando menor supervivencia la nuestra en el grupo de niños menores de un año, de forma llamativa (38% vs 65,3%), así como frente a la europea (38% vs 48,3%). Para el resto de grupos de edad la serie europea mostró menor supervivencia que las otras dos, este hallazgo se observa en el análisis por subtipo tumoral. Las series estadounidense y castellano-leonesa mostraron diferencias en supervivencia a ependimomas en todos los grupos de edad, mientras que entre las series europea y estadounidense la supervivencia se asemejó en los niños de 5-14 años. Respecto a los astrocitomas, nuestra serie mostró mayor supervivencia en los niños de 1-9 años, no se registraron casos en menores de 1 año y se asemejó a la presentada por la serie estadounidense en niños de 10-14 años. Los tumores neuroectodérmicos/PNET constituyeron los de peor pronóstico en las tres series, observándose mejor supervivencia a cualquier edad en la estadounidense, salvo en los menores del año de vida, donde no se aportan datos. En dicho grupo de edad tampoco se aportan datos en nuestra serie, para la europea el porcentaje de supervivencia no alcanzó el 40%. Destaca un alto porcentaje de supervivencia a estos tumores en niños de 1-4 años en la serie estadounidense (94,5%) frente al resto [Europea (46,5%), Castellano-Leonesa (54%)]. En niños de 5-9 y de 10-14 años nuestros porcentajes de supervivencia fueron mucho menores que los de las otras dos series, mostrando las mayores diferencias con EEUU en niños de 10-14 años, con porcentajes de supervivencia más de un 20% menores que los de dicha serie.
- Los tumores del SNS presentaron mejores porcentajes de supervivencia en todos los grupos de edad en nuestra serie, salvo en niños de 10-14 años, donde no se registraron casos. Esta supervivencia empeoró con la edad, de forma que los mayores porcentajes los presentan niños de menos del año de edad en las tres series. La serie europea mostró menor supervivencia que el resto de series para todos los grupos de edad.
- Los retinoblastomas mostraron altos porcentajes de supervivencia en las tres series, sin mostrar grandes diferencias entre sí. En ninguna de las series se aportan casos en niños por encima de los 9 años.

- Los tumores renales presentaron, al igual que los retinoblastomas, altos porcentajes de supervivencia en general, siendo similares en niños de 1-9 años en las tres series. Para los menores del año de edad fueron mayores en la serie estadounidense y en los niños de 10-14 años en nuestra serie, con porcentaje del 100% (n = 1 paciente) frente al 76,7% (europea) y 76,3% (estadounidense), diferencia no valorable por computar un solo paciente.
- Respecto a los osteosarcomas, en las series estadounidense y castellano-leonesa no se aportan casos en menores de 5 años de edad, en la europea presentaron una supervivencia en niños de 1-4 años del 59,8%. En niños por encima de los 5 años de edad nuestra serie mostró los mejores porcentajes de supervivencia, con cifras del 100% (n = 4 pacientes) en niños de 5-9 años y del 82% (n = 12 pacientes) en los de 10-14 años, mientras que las otras dos series no mostraron grandes diferencias entre sí por grupo de edad, con supervivencias de alrededor del 70%.
- En nuestra serie no se diagnosticaron tumores de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados en niños menores de 5 años de edad. En los menores del año de vida la serie europea aporta datos de supervivencia del 70,6%. En el resto de grupos de edad la serie estadounidense mostró los mejores datos de supervivencia, salvo en niños de 5-9 años donde el porcentaje fue discretamente superior en nuestra serie.
- Con respecto a los rhabdomyosarcomas, nuestra serie mostró mayores porcentajes de supervivencia a todas las edades, con grandes diferencias en los menores del año de vida y en los de 5-14 años, donde dichos porcentajes alcanzan el 100% (n = 12 pacientes en total de la serie). Las diferencias observadas podrían deberse al azar por el escaso número de pacientes. Entre las series estadounidense y europea no se encontraron grandes diferencias.

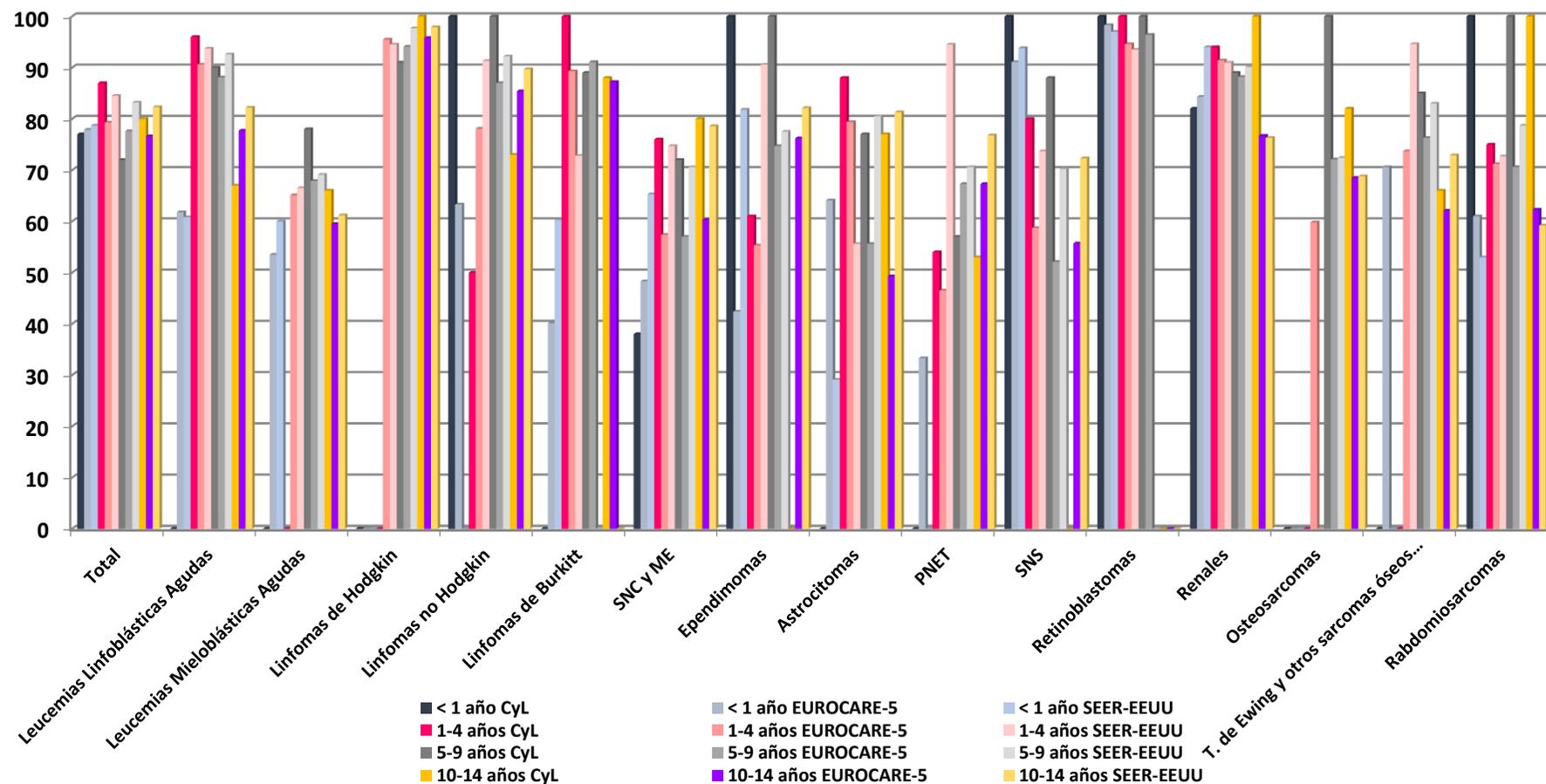


Figura 86: Porcentajes de supervivencia a \geq 5 años por tipo y subtipo tumoral en función del sexo en la comparación de la serie de Castilla y León, EUROCARE-5 (2000-2007) [89] y SEER-EEUU (2006-2012) [190]

Tabla 68: COMPARACIÓN TASAS DE SUPERVIVENCIA A ≥ 5 AÑOS (IC 95%) DE TUMORES INFANTILES MÁS FRECUENTES ENTRE LAS SERIES EUROCARE-5 (2000-2007), SEER (2006-2012) Y CASTILLA Y LEÓN (2003-2015) DE FORMA GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD AL DIAGNÓSTICO												
GRUPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN 2003-2015				EUROCARE-5 2000-2007				SEER 2006-2012			
	n	Total	< 1 año	1-4 años	n	Total	< 1 año	1-4 años	n	Total	< 1 año	1-4 años
Ia. Leucemias linfoblásticas agudas	127	86 (78,9-90,9)		96 (83,3-99,1)	15.860	86,3 (85,5-87,1)	61,8 (56-67,1)	90,6 (89,5-91,7)	30.608	90,2	60,8	93,7
Ib. Leucemias mieloides agudas	23	69 (45-84,1)			3.094	62,7 (60,5-64,9)	53,5 (47-59,6)	65,1 (61,4-68,5)	4.292	64,2	60,0	66,5
IIa. Linfomas de Hodgkin	45	97 (80-99,6)			3.142	95,4 (94,1-96,5)		95,5 (91,1-97,8)	4.774	97,7		94,5
IIb. Linf. No Hodgkin	20	83 (55,8-94,2)	100 (14,7-100)	50 (0,7-90,9)	2.544	84 (82-85,8)	63,3 (49,8-74)	78,1 (72,7-82,5)	6.877	90,7		91,3
IIc. Linf. De Burkitt	26	92 (68-98,2)		100 (70,8-100)	1.443	90,2 (88,5-91,7)	40,1 (40,1-40,1)	89,3 (85,3-92,3)			60,3	72,8
III. SNC y médula	139	74 (65,2-80,9)	38 (9,1-67,6)	76 (58,9-86,7)	9.277	57,5 (56,1-58,8)	48,3 (43,8-52,7)	57,4 (55-59,8)	21.219	72,6	65,3	74,7
IIIa. Ependimomas	18	72 (41,1-88,6)	100 (33,3-100)	61 (20,3-85,8)	1.233	62,8 (58,4-66,8)	42,4 (30-54,3)	55,3 (50,6-59,8)		75,9	81,8	90,6
IIIb. Astrocitomas	36	76 (55,9-87,9)		88 (35,5-98,4)	2.714	61,5 (59-63,9)	64,1 (56,3-70,9)	79,4 (75,6-82,7)		83,9	29,1	55,6
IIIc. Neuroectodérmicos / PNET	26	50 (29,5-67,5)		54 (18,7-79,7)	3.119	57,1 (54,6-59,6)	33,3 (26,6-40,2)	46,5 (42,3-50,5)		61,5		94,5
IV. SN Simpático	48	87 (73,1-94)	100 (83,8-100)	80 (58,4-91,1)	4.588	70,6 (68,4-72,6)	91,1 (89,6-92,5)	58,7 (54,8-62,5)	9.783	79,6	93,8	73,7
V. Retinoblastomas	15	100 (84,8-100)	100 (88,9-100)	100 (80,2-100)	1.627	96,4 (94,6-97,6)	98,3 (96,6-99,1)	94,6 (89,9-97,2)		95,3	97,0	93,5
VI. Renales	34	90 (74,4-96,3)	82 (25,6-97,2)	94 (62,7-99,2)	3.554	89,4 (88-90,7)	84,3 (80,2-87,6)	91,4 (89,7-92,9)	7.533	90,6	94,0	91,0
VIIIa. Osteosarcomas	16	87 (55-96,8)			1.500	69,3 (66,2-72,3)		59,8 (47,6-70,1)	1.966	69,5		
VIIIc. T. Ewing y otros sarc óseos relacionados	23	71 (46,4-85,8)			1.397	67,9 (64,2-71,2)	70,6 (58,8-79,6)	73,7 (64,6-80,7)	1.339	78,7		94,6
IXa. Rabdomyosarcomas	12	90 (50,8-98,4)	100 (14,7-100)	75 (12-96,2)	2.197	67,7 (64,7-70,6)	61 (49,7-70,5)	71,2 (66,2-75,5)	7.120	69,6	53,0	72,7
TOTAL	615	84 (79,6-87,5)	77 (62,5-86,4)	87 (79,8-91,8)	57.956	77,9 (77,4-78,3)	77,9 (76,4-79,4)	79,3 (78,4-80)	116.243	83	78,7	84,5

Tabla 68: Comparación tasas de supervivencia a ≥ 5 años de tumores infantiles más frecuentes entre las series EUROCARE-5 (2000-2007) [89], SEER (2006-2012) [190] y Castilla y León (2003-2015) en función de la edad (0-4 años). NOTA: Las casillas sombreadas muestran datos no disponibles.

Tabla 69: COMPARACIÓN TASAS DE SUPERVIVENCIA A ≥ 5 AÑOS (IC 95%) DE TUMORES INFANTILES MÁS FRECUENTES ENTRE LAS SERIES EUROCARE-5 (2000-2007), SEER (2006-2012) Y CASTILLA Y LEÓN (2003-2015) DE FORMA GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD AL DIAGNÓSTICO												
GRUPO TUMORAL	CASTILLA Y LEÓN 2003-2015				EUROCARE 2000-2007				SEER 2006-2012			
	n	Total	5-9 años	10-14 años	n	Total	5-9 años	10-14 años	n	Total 0-14 años	5-9 años	10-14 años
Ia. Leucemias linfoblásticas agudas	127	86 (78,9-90,9)	90 (74,4-96,3)	67 (46,2-81,3)	15.860	86,3 (85,5-87,1)	88,1 (86,8-89,3)	77,7 (75,5-79,7)	30.608	90,2	92,6	82,2
Ib. Leucemias mieloides agudas	23	69 (45-84,1)	78 (35,9-94,1)	66 (32,3-85,8)	3.094	62,7 (60,5-64,9)	67,9 (63,5-71,9)	59,5 (55,1-63,5)	4.292	64,2	69,1	61,2
IIa. Linfomas de Hodgkin	45	97 (80-99,6)	91 (47,9-98,8)	100 (92,72-100)	3.142	95,4 (94,1-96,5)	94,1 (89,9-96,6)	95,8 (94,5-96,8)	4.774	97,7	97,7	97,9
IIb. Linfomas No Hodgkin	20	83 (55,8-94,2)	100 (76,2-100)	73 (29,2-92,3)	2.544	84 (82-85,8)	87 (83,8-89,6)	85,4 (82,7-87,8)	6.877	90,7	92,2	89,7
IIc. Linfomas de Burkitt	26	92 (68-98,2)	89 (46,2-98,3)	88 (41,9-98,1)	1.443	90,2 (88,5-91,7)	91,1 (88,8-93)	87,2 (84-89,8)				
III. SNC y médula	139	74 (65,2-80,9)	72 (55,6-83,2)	80 (61,8-90,2)	9.277	57,5 (56,1-58,8)	57 (54,6-59,3)	60,3 (57,8-62,7)	21.219	72,6	70,6	78,6
IIIa. Ependimomas	18	72 (41,1-88,6)	100 (62,1-100)		1.233	62,8 (58,4-66,8)	74,7 (66,5-81,1)	76,2 (68,6-82,2)		75,9	77,5	82,1
IIIb. Astrocitomas	36	76 (55,9-87,9)	77 (43,1-92,2)	77 (36-93,5)	2.714	61,5 (59-63,9)	55,6 (51,1-60)	49,3 (45-53,5)		83,9	80,5	81,3
IIIc. Neuroectodérmicos / PNET	26	50 (29,5-67,5)	57 (16,6-83,9)	53 (13,1-82)	3.119	57,1 (54,6-59,6)	67,3 (63,3-71)	67,3 (62,2-71,9)		61,5	70,6	76,8
IV. SN Simpático	48	87 (73,1-94)	88 (41,9-98,1)		4.588	70,6 (68,4-72,6)	52,1 (45,8-58)	55,7 (45,5-64,6)	9.783	79,6	70,2	72,3
V. Retinoblastomas	15	100 (84,8-100)	100 (46,4-10)		1.627	96,4 (94,6-97,6)	96,4 (79,9-99,4)			95,3		
VI. Renales	34	90 (74,4-96,3)	89 (46,2-98,3)	100 (14,7-100)	3.554	89,4 (88-90,7)	88,2 (85,4-90,4)	76,7 (66-84,5)	7.533	90,6	90,1	76,3
VIIIa. Osteosarcomas	16	87 (55-96,8)	100 (55,5-100)	82 (47,4-94,9)	1.500	69,3 (66,2-72,3)	72,1 (66,7-76,8)	68,5 (64,9-71,9)	1.966	69,5	72,4	68,8
VIIIc. T. Ewing y otros sarc óseos relacionados	23	71 (46,4-85,8)	85 (30,6-97,8)	66 (32,3-85,8)	1.397	67,9 (64,2-71,2)	76,3 (71,5-80,4)	62,1 (57,1-66,6)	1.339	78,7	83,0	72,9
IXa. Rabdomyosarcomas	12	90 (50,8-98,4)	100 (33,3-100)	100 (55,5-100)	2.197	67,7 (64,7-70,6)	70,6 (65,5-75,2)	62,3 (56,6-67,5)	7.120	69,6	78,7	59,2
TOTAL	615	84 (79,6-87,5)	72 (55,6-83,2)	80 (61,8-90,2)	57.956	77,9 (77,4-78,3)	77,6 (76,6-78,5)	76,6 (75,7-77,5)	116.243	83	83,2	82,3

Tabla 69: Comparación tasas de supervivencia a ≥ 5 años (IC 95%) de tumores infantiles más frecuentes entre las series EUROCARE-5 (2000-2007) [89], SEER (2006-2012) [190] y Castilla y León (2003-2015) en función de la edad (5-14 años). NOTA: Las casillas sombreadas muestran datos no disponibles.

5.4. ANÁLISIS DE LA TENDENCIA TEMPORAL DE LA SUPERVIVENCIA

La supervivencia al cáncer infantil de forma global ha experimentado un incremento significativo en las últimas décadas, sobre todo en países desarrollados, como los norteamericanos y europeos, entre los que se incluye España, de manera que aproximadamente uno de cada 1.000 habitantes de la población general en países desarrollados es un superviviente al cáncer infantil [224], estimándose que en Europa existen de 300.000 a 500.000 supervivientes [225].

En nuestra serie se estudió la supervivencia al cáncer infantil de niños diagnosticados entre los años 2003-2014, con estudio de supervivencia hasta 2014. Al analizar la supervivencia de forma comparativa con series españolas e internacionales pertenecientes a países desarrollados se observó que en líneas generales, dicha supervivencia fue similar, experimentando una mejoría en la línea que lo han hecho grandes potencias mundiales, como Alemania y EEUU, como se muestra a continuación.

Peris-Bonet y cols publicaron en 2010 un análisis de supervivencia al cáncer infantil en España entre los años 1991-2002 de niños diagnosticados en el periodo de 1983-2002 [204]. En dicho estudio se concluyó que la supervivencia global a \geq de 5 años del diagnóstico en la serie española [74% (IC al 95%: 72,5-75,5)] era similar a la publicada por otros países correspondientes a periodos de tiempo semejantes, como Italia [226] con cifras del 78,2% (IC al 95%: 76,3-80) entre los años 1998-2002, Gran Bretaña con un porcentaje del 74% perteneciente a los años 1991-2000 [227], Europa con un porcentaje del 80% entre los años 1995-2000[92] o EEUU con cifras del 77,9% en el periodo de 1996-2003 [228]. Estas tasas de supervivencia en España han mejorado drásticamente desde principios de los años 80, donde la supervivencia global al cáncer infantil a \geq de 3 y de 5 años del diagnóstico era del 58% (IC al 95%: 56-60) y del 54% (IC al 95%: 51-56), respectivamente, hasta cifras actuales, que en el caso de supervivencia a \geq de 3 y de 5 años del diagnóstico entre los años 2005-2009 fue del 80% (IC al 95%: 79-81) y del 77% (IC al 95%: 76-78), respectivamente, y a \geq de 3 años del diagnóstico entre los años 2010-2011 ha sido del 83% (IC al 95%: 82-85), lo que supone un incremento aproximado del 3% en la supervivencia a \geq de 3 años del diagnóstico en los dos últimos periodos de tiempo [95]. Este último dato es similar al porcentaje de supervivencia de nuestra serie, como se comentó en el apartado anterior, es decir, la supervivencia al cáncer infantil en la comunidad de Castilla y León es semejante aunque discretamente superior a la del resto de España.

En ese mismo estudio, al analizar los datos en función de la edad y los grupos tumorales más frecuentes (leucemias, tumores del SNC y el grupo de tumores sólidos) se observó un incremento de la supervivencia con la edad y en los grupos de leucemias y tumores sólidos de forma significativa, no así en los tumores malignos del SNC, que mostraron una supervivencia similar entre periodos.

Estos hallazgos se asemejan a los encontrados en nuestro estudio, donde se analizó la tendencia de la supervivencia a 3 años del diagnóstico en niños diagnosticados entre los años 2003 y 2013. El análisis para el conjunto de la Comunidad Autónoma (n = 585 niños) mostró

una tendencia descendente con un porcentaje anual de cambio (APC) del -1,2% (IC95%: -2,4; 0), sin significación estadística y sin puntos de inflexión. Sin embargo, en el grupo de leucemias (n = 146 pacientes) se observó una tendencia temporal de supervivencia ascendente, con un porcentaje anual de cambio del 1,27% (IC95%: 0,1-2,5), estadísticamente significativa. Respecto a los tumores del SNC (n = 127 casos), que en nuestra serie incluyen malignos y benignos, mostraron dos puntos de inflexión en 2008 y 2011. Se apreció una tendencia ascendente en la supervivencia en el periodo 2003-2008, con un porcentaje anual de cambio del 3,8% (IC95%: -1,2; 9,1), con una tendencia descendente entre los años 2008-2011 y un porcentaje anual de cambio del -18,9% (IC95%: -51; 34,5) y en el periodo 2011-2013 de nuevo presentaron tendencia ascendente con porcentaje anual de cambio del 15,1% (IC95%: -19,8; 65,3), sin significación estadística en ninguno de los tres periodos. Por tanto, en el caso de los tumores del SNC la supervivencia fue fluctuante, sin evidenciar una tendencia clara ascendente o descendente, este hallazgo podría deberse al subtipo de tumor del SNC diagnosticado en el periodo de 2008-2011, de manera que el hecho de haber diagnosticado subtipos de peor pronóstico produjera ese descenso de supervivencia observado o bien pudiera deberse al azar. En cuanto a los linfomas (n = 88 pacientes), en nuestra serie reflejaron una tendencia constante en el tiempo con porcentaje anual de cambio de -0,01% (IC95%: -0,2; 0,2). A pesar de carecer de estudios previos de supervivencia al cáncer infantil en nuestra comunidad parece ser que la tendencia de la supervivencia, en general, fue paralela a la presentada a nivel nacional, como se observó al comparar los porcentajes globales de nuestra serie con los nacionales en el apartado anterior.

El estudio EURO CARE-5 de Gatta y cols [89], comentado previamente, mostró un incremento significativo en los porcentajes de supervivencia globales en prácticamente todas las regiones europeas estudiadas, siendo este incremento mayor en países de Europa del Este tras su incorporación en ensayos clínicos multicéntricos con adquisición de protocolos diagnóstico-terapéuticos actualizados y tras la mejora progresiva de la atención médica especializada de estos pacientes. Esta serie presentó una supervivencia global a 5 años del diagnóstico que mejoró de un 76,1% (IC al 95%: 74,4-77,7) en el periodo de 1999 a 2001 hasta un 79% (IC al 95%: 77,3-80,7) entre los años 2005-2007. Este incremento fue de aproximadamente un 3% anual, al igual que presentaron las series española de RETI-SEHOP [95] y la nuestra. Estas mejoras en supervivencia se objetivaron de forma estadísticamente significativa principalmente en leucemias linfoblásticas agudas, aunque también se observaron en leucemias mieloblásticas agudas y linfomas no Hodgkin. Ni tumores del SNC ni otros grupos tumorales diagnósticos experimentaron una mejora significativa en su supervivencia.

Al igual que en la serie nacional de RETI-SEHOP [95] y en la nuestra, las mejoras de supervivencia se objetivaron principalmente en el grupo de leucemias, mientras que los tumores del SNC presentaron las tasas más bajas, este hecho también fue analizado y observado en un estudio reciente de Karalexi y cols en 2015 [229]. Dicho estudio analiza la supervivencia infantil frente a tumores del SNC diagnosticados en el Sur y Este de Europa entre los años 1983 y 2014, incluyendo países como Portugal, Malta, Grecia y Bulgaria, entre otros. En él, al igual que en el estudio EURO CARE-5 [89], se concluye que la mortalidad por tumores del SNC parece haberse estabilizado tras el descenso observado en las últimas décadas,

pudiendo reflejar la necesidad de avanzar en la investigación y desarrollo de nuevas terapias y métodos diagnósticos de este tipo de tumores [229, 230].

Sin embargo, el estudio EURO CARE-5 [89], al igual que manifestaron estudios previos como el publicado por Stiller y cols en 2006 [112] ponen de manifiesto la persistencia de importantes diferencias en la supervivencia entre los distintos países europeos, siendo menor en los países de Europa del Este, aunque estén en mejoría respecto a épocas previas. Estas diferencias fueron mayores en grupos de tumores con peor pronóstico, como las leucemias mieloblásticas agudas, ependimomas y sarcomas óseos y de tejidos blandos, siendo los tumores del SNC los que reflejaron las mayores desigualdades debido a la dificultad a la hora de efectuar comparaciones diagnósticas y en su clasificación. Esta situación podría mejorar aumentando la colaboración internacional, adquiriendo protocolos de actuación similares y motivando políticas de desarrollo de infraestructuras para satisfacer las necesidades específicas de los niños con cáncer.

El grupo de trabajo del Registro Italiano de Tumores Infantiles, AIRTUM, publicó en 2013 un estudio acerca de la supervivencia de pacientes diagnosticados entre los años 1988-2008, mostrando un incremento del 12% de la supervivencia a más de 5 años en niños de 0-14 años comparando los periodos diagnósticos de 1988-1993 y del 2003-2008. Los niños diagnosticados de cáncer en los últimos años presentaban una supervivencia a más de 15 años del diagnóstico de alrededor del 75%, similar a la supervivencia a 5 años del diagnóstico, lo que les sugirió que los niños que se mantenían en remisión 5 años después del diagnóstico tenían una esperanza de vida similar a los que nunca habían padecido un cáncer. El incremento en supervivencia para adolescentes fue del 17% en ese mismo periodo, principalmente debido a la mejora de supervivencia en pacientes diagnosticados de leucemia [188].

Stiller y cols publicaron en 2012 un análisis de supervivencia al cáncer de los tumores más frecuentes en la infancia diagnosticados en niños de Gran Bretaña entre los años 1978 y 2005 [231]. Analizaron la supervivencia de leucemias, linfomas, tumores del SNC y ME, tumor de Wilms, meduloblastomas, neuroblastomas, hepatoblastomas, osteosarcomas, sarcomas de Ewing, rhabdomyosarcomas y tumores de células germinales. Observaron un incremento de la supervivencia en general de forma significativa, con una reducción anual del riesgo de muerte que variaba con el tipo y subtipo tumoral, de forma que dicha reducción fue del 2,7% en rhabdomyosarcomas y del 12% para tumores gonadales y de células germinales. También objetivaron un incremento de la supervivencia en función de la edad en leucemias y neuroblastomas, siendo este incremento menor en el caso de meduloblastomas, osteosarcomas y sarcomas de Ewing.

En EEUU la tasa de mortalidad infantil debido al cáncer ha disminuido drásticamente entre los años 1969 (66%, 6,5 casos cada 100.000) y 2012 (2,2 por 100.000), debido a la mejora en los tratamientos y la inclusión en ensayos clínicos. Entre los años 2003 y 2012 la tasa de mortalidad disminuyó aproximadamente un 1,3% anual. Este hecho se tradujo en un incremento de la supervivencia de un 58% a mediados de los años 70 al 83% entre los años 2005-2011 y 2006-2012, como se analizó en el apartado anterior, mostrando al igual que Europa, España y Castilla y León, mayor incremento de supervivencia en determinados tipos tumorales, sobre todo en leucemias [232], constatando un incremento absoluto de

supervivencia del 16,8% (IC al 95%: 9,2-24,3%) para los linfomas de Hodgkin y un 48,3% (IC al 95%: 37,7-59%) para las leucemias mieloides agudas [233].

Schindler y cols [234] publicaron el pasado año un análisis de la supervivencia y la reducción del riesgo de mortalidad al cáncer infantil en Suiza entre los años 1976-2013, objetivando una mejoría significativa de la supervivencia, de un 64% entre los años 1976-1983 al 88% de 2004 a 2013, con una reducción del riesgo de mortalidad para todos los grupos tumorales del 4%, siendo mayor para algunos de ellos, como los linfomas de Hodgkin (8%), ependimomas (6%), linfomas de Burkitt (6%) y tumores de células germinales (6%). También observaron que los niños que habían sido tratados en centros sin unidades pediátricas especializadas en cáncer presentaron mayores tasas de mortalidad, principalmente para linfomas, tumores del SNC y neuroblastomas, resaltando la necesidad de tratar a estos pacientes en unidades específicas.

Wongmeerit y cols publicaron recientemente un estudio sobre la tendencia de la supervivencia al cáncer infantil en el Hospital Universitario del Noroeste de Thailandia analizando la supervivencia de los niños diagnosticados de cáncer infantil entre los años 1993-2012 [235]. A pesar de que los porcentajes de supervivencia eran muy inferiores a los que presentan los países desarrollados en dichos periodos, cabe destacar la clara mejoría en la supervivencia, de un 43,7% en el periodo 1993-1999 hasta un 69,9% entre los años 2006-2012, siendo inferior en el caso de las leucemias mieloblásticas agudas (28,1% vs 42,2%) y elevada en los linfomas no Hodgkin (44% vs 86,8%). Se asoció mayor riesgo de mortalidad en niños diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda menores de 1 año o mayores de 10 años de edad así como la falta de uso de protocolos específicos de tratamiento, siendo ésta última la causa de mayor riesgo de mortalidad para los linfomas no Hodgkin. También describieron un incremento en la supervivencia de los tumores sólidos (hepáticos y retinoblastomas), mientras que no objetivaron cambios en la supervivencia de tumores del SNC, neuroblastomas ni en tumores óseos. De forma que la supervivencia mejoró al implementar protocolos de tratamiento estandarizados a nivel nacional, como se defiende en el estudio EURO CARE-5 [89] como medida de mejora en supervivencia y reducción de las diferencias entre países.

Entre los años 1979-2008 la tasa de mortalidad al cáncer infantil en Brasil cayó del 1,2 al 1,6% por año en las regiones del sur y suroeste del país, de forma especialmente significativa para leucemias [236].

En China se registró una incidencia global de cáncer infantil de 87,1 casos por millón de niños y año con 36,3 muertes por millón de niños y año entre los años 2000-2010. Esto supuso un incremento significativo de la tasa de incidencia anual del 2,8% (95% CI: 1,1-4,6%), sin acompañarse de un descenso significativo de la mortalidad y de la supervivencia global a los cinco años del diagnóstico, a diferencia de lo que ocurre en los países previamente comentados y en nuestra propia serie, con una supervivencia del 71,9%, inferior a los porcentajes que presentan dichos estudios y la serie castellano-leonesa, revelando la necesidad de mejora en el diagnóstico y tratamiento de los niños chinos diagnosticados de cáncer infantil [237].

En Austria se observó igualmente un incremento en la supervivencia global al cáncer infantil en niños diagnosticados entre los años 1994-2011, reflejado en los estudios previos comentados, de forma que la supervivencia a cinco años del diagnóstico aumentó un 5-7% en los últimos años, alcanzando un 86%, mostrando una reducción de la mortalidad del 2,4%. La mejora en supervivencia se objetivó de forma significativa en niños diagnosticados de leucemias y en los diagnosticados de tumores del SNC, mientras que empeoró para los tumores óseos. El sexo y la edad no influyeron en la tendencia temporal de la supervivencia [208].

Finlandia mostró hallazgos similares a Austria en el estudio de supervivencia al cáncer infantil de niños diagnosticados entre los años 1953-2010. De forma que la supervivencia global a cinco años del diagnóstico fue similar a la suya, con cifras del 82,1% en los últimos años, mostrando un incremento global hasta el año 2000, a partir del cual no fue tan llamativo. Durante las tres últimas décadas, al igual que en Austria, dicho incremento fue significativo para leucemias, linfomas no Hodgkin y tumores del SNC [238].

Yang y cols en 2015 publicaron un análisis de mortalidad y supervivencia al cáncer infantil en niños japoneses diagnosticados entre los años 1980 y 2013, observando un descenso significativo en la mortalidad hasta aproximadamente el año 2000, mostrando tasas más estables hasta la actualidad, que, al igual que en el resto de series comentadas y en la nuestra, se produjo principalmente a expensas del grupo de leucemias, principalmente leucemias linfoblásticas agudas. Asimismo, al igual que en nuestra serie, se observó un ligero aumento de la mortalidad para los tumores del SNC de forma independiente al sexo, con un porcentaje de cambio anual significativo que osciló del 0,5 al 0,6% [239].

Por tanto, tras analizar comparativamente con los estudios más recientes publicados a nivel mundial se pudo confirmar que nuestra serie, al igual que en el resto de países desarrollados y en vías de desarrollo mostró una tendencia al incremento de la supervivencia en los últimos años, principalmente a expensas del grupo de leucemias y de algunos subtipos de linfomas como los linfomas no Hodgkin, con tasas de supervivencia global que superan el 80%, como el resto de países desarrollados, y en la mayor parte de ellos, de forma independiente al sexo y directamente relacionado con el tipo tumoral y en algunos casos con el grupo de edad. Las menores de tasas de supervivencia se encontraron sistemáticamente en tumores malignos del SNC y sarcomas óseos y de tejidos blandos. Las series austríaca [208] y finlandesa [238], a diferencia del resto de estudios mundiales y el de nuestra comunidad, mostró un incremento en la supervivencia de tumores del SNC, siendo este dato relevante a la hora de valorar en nuestra comunidad y en el resto del mundo, qué estrategias diagnóstico-terapéuticas se realizan con respecto a este tipo tumoral o si ese incremento de supervivencia se debe fundamentalmente a las características del propio tumor, de su población pediátrica o del medioambiente en el que habitan. De forma general, la mejora en supervivencia en países con menos recursos, tanto europeos como en otros continentes, se produjo tras la implementación de protocolos específicos y su inclusión en ensayos clínicos multicéntricos.

Castilla y León, en el seno de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica, ha ido adquiriendo los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer infantil que se utilizan a nivel europeo [240], creando unidades específicas de atención a este tipo de pacientes, dotadas con especialistas en este ámbito. La mejora en dotación de

recursos a estas unidades y el desarrollo de proyectos de investigación en el campo de la oncología infantil, como la elaboración del Registro Regional de Tumores Infantiles de nuestra comunidad, ha hecho que evolutivamente la supervivencia al cáncer infantil se haya visto incrementada, como lo ha hecho a nivel nacional y europeo.

En este contexto la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), en cuyo seno se encuentra la SEHOP, publicó un plan estratégico en 2015 [240] para incrementar la supervivencia y calidad de vida de los niños con cáncer infantil europeos basándose en 7 puntos estratégicos que incluyen:

1. El uso de nuevos tratamientos de mayor efectividad y menor toxicidad.
2. La mejora de la clasificación y estratificación del cáncer para elegir la opción terapéutica más adecuada en función del tipo tumoral y del paciente.
3. Incrementar el conocimiento acerca de las características biológicas tumorales.
4. Facilitar la igualdad en el acceso a la atención y los recursos sanitarios.
5. Atender las necesidades específicas de adolescentes y adultos jóvenes afectados de cáncer en colaboración con las unidades de oncología de adultos.
6. Abordar las consecuencias del tratamiento del cáncer, tales como efectos secundarios a largo plazo, para comprender mejor la base genética del tipo tumoral que confiere el riesgo de enfermedad del paciente y mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer infantil.
7. Comprender las causas de los cánceres pediátricos y abordar la prevención siempre que sea posible.

El desarrollo de este tipo de estrategias internacionales para el estudio, diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil y sus secuelas, así como la mejora en dotación de recursos materiales y humanos especializados en la atención y registro de estos pacientes posibilitará que ganemos la batalla contra el cáncer, pudiendo dibujar una sonrisa en nuestros niños y sus familias.

5.5. DISCUSIÓN EN FUNCIÓN DEL MEDIO POBLACIONAL (RURAL VS URBANO)

Son pocos los estudios que analizan diferencias de incidencia y supervivencia entre medios urbano y rural, debido a que los registros de cáncer no suelen recoger esta variable. Además otra dificultad para comparar resultados es que los criterios para denominar a los territorios como rurales no son uniformes.

La población rural se caracteriza por tener una baja densidad de población, por la importancia de su actividad agraria, la estrecha relación entre los habitantes y el medio natural que los rodea y las fuertes relaciones sociales que se establecen entre sus habitantes. Sin embargo, es difícil establecer criterios poblacionales que reúnan estas características. Así, por número de habitantes resulta complejo establecer el umbral a partir del cual se fija la delimitación. Existe gran disparidad de criterios en distintos países encontrando una amplia variedad que va desde los 1.000 a los 20.000 habitantes como umbral para definir una población como urbana. Otro criterio es la densidad de población, como complemento del anterior, siendo también de común uso como criterio delimitador; tiene como ventaja sobre el anterior que da una idea de la intensidad de ocupación de la población sobre el territorio, pero su representatividad está condicionada en muchos casos por la extensión del municipio. El criterio del diferente tipo de actividad económica con un neto predominio de los usos extensivos del suelo es una característica clara del medio rural por contraposición al urbano. Teniendo en cuenta todas estas características demográficas, en la ordenación del territorio de la Comunidad de Castilla y León se establece como criterio definitorio de núcleos rurales a aquellos que cuentan con menos de 20.000 habitantes, siendo este el criterio finalmente elegido para nuestro estudio [162].

En general son escasas las publicaciones que diferencian la incidencia del cáncer infantil en función del medio poblacional, rural o urbano. La mayoría de ellas hacen referencia o bien a países en vías de desarrollo, cuyos sistemas sanitario y de registro de cáncer infantil aún tienen muchas carencias, o bien a publicaciones en países desarrollados que analizan determinadas áreas o *clusters* donde se ha concentrado cierto número de casos en un determinado periodo, por ejemplo en áreas rurales, buscando el efecto de factores como la exposición a pesticidas en la incidencia de ciertos tipos tumorales, principalmente hematológicos, o buscando el efecto de la ocupación parental, infecciones y lugar de residencia durante la gestación en el desarrollo de tumores durante la infancia.

Un ejemplo de ello sería el caso de India, cuyo registro de tumores infantiles tiene una cobertura principalmente rural, puesto que más del 70% de su población vive en aldeas. La incidencia de cáncer infantil en áreas rurales es más baja que en las urbanas y que en el resto del mundo. Lo explican por dos posibles razones: infradiagnóstico por difícil acceso a la sanidad o por falta de medios o bien porque realmente la incidencia es menor. Las tasas de incidencia de tumores hematológicos y del SNC son menores en áreas rurales que en urbanas y, en general, esas tasas son inferiores a las presentadas en países desarrollados. Sin embargo, las tasas de incidencia de tumores de Wilms o retinoblastomas son similares a dichos países.

Dado que estos tumores tienen sintomatología más específica que los anteriores (hematológicos y del SNC), su diagnóstico depende de la pericia del médico y de los medios sanitarios disponibles para su diagnóstico, siendo este hecho más acusado en el medio rural,

de forma que no se puede esclarecer la causa principal de que dichas tasas de incidencia sean inferiores [241].

En 2013 Valery y cols publicaron un estudio elaborado en Australia acerca de la incidencia y supervivencia al cáncer infantil en población indígena y no indígena, concluyendo que los niños indígenas, aunque en general tenían menor incidencia de cáncer infantil, presentaron menor supervivencia global al cáncer, explicado no sólo por el difícil acceso a las áreas sanitarias y la pobre educación de los niños, sino que comentaron que estas diferencias no solo pueden explicarse por este motivo sino que probablemente influyan otros factores genéticos [242].

En 2005 Fear y cols publicaron un estudio de casos y controles acerca de la influencia de la ocupación parental en el desarrollo posterior de cualquier tipo de cáncer infantil basándose en datos pertenecientes al *United Kingdom Childhood Cancer Study*. Realizaron una estratificación del riesgo parental infeccioso en base a su ocupación laboral en tres niveles (alto, medio y bajo) en función del grado de contacto con otras personas como riesgo de exposición a infecciones. Tras efectuar su análisis concluyeron que no habían encontrado relación entre el desarrollo de leucemias u otros tipos de cáncer infantil en relación con dicho factor [243] en contraposición a otros artículos que habían sido publicados previamente y donde sí se relacionaba el desarrollo de leucemias y de linfomas no Hodgkin en hijos de padres con alto grado de exposición ocupacional a infecciones [244-246], uno de ellos demostró mayor incidencia de leucemias en áreas rurales escocesas, explicado porque la menor densidad poblacional de dichas áreas se traduce en una mayor prevalencia de individuos susceptibles, haciéndolas más vulnerables a los brotes infecciosos provocados por nuevos contactos con personas infectadas [245].

En 2006 Cole publicó un estudio defendiendo que la incidencia de cáncer infantil es mayor en niños de ambientes ricos que viven en zonas rurales o aisladas en Reino Unido, en determinadas áreas o *clusters*. El Comité de aspectos médicos de la radiación en el medioambiente computó hasta 32.000 casos entre los años 1969 y 1993 y declaró haber encontrado una distribución del cáncer infantil desigual, de forma que leucemias, tumores del SNC, tumores óseos y algunos linfomas fueron más frecuentes en áreas con mucha afluencia de gente pero también en zonas más aisladas. La prevalencia global de cáncer infantil en niños de un nivel socioeconómico alto fue mayor que en niños más desfavorecidos, con tasas de 126,4 frente a 103,1 casos por 10⁶ niños/año. Sin embargo, los linfomas de Hodgkin mostraron un patrón de distribución diferente, siendo más prevalentes en niños desfavorecidos de áreas más pobladas. Dicho comité concluyó que ciertos tipos tumorales, como leucemias, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas, tendían a agruparse en determinadas áreas o *clusters* durante un periodo de tiempo. Asimismo se llega a la conclusión de que no solo las leucemias se asocian a determinado nivel socioeconómico, sino que otros tipos tumorales también, de forma que deben tener alguna causa en común. En este sentido se planteó la posibilidad de que un factor infeccioso actuase como desencadenante de un proceso de activación tumoral con desarrollo posterior de cáncer [247].

Dicha relación se ha encontrado posteriormente en un nuevo estudio publicado por Keegan y cols en 2012, donde el desarrollo de leucemias en niños, tanto linfoblásticas como

mieloblásticas agudas, se relacionó con el tipo de ocupación parental, de forma de hijos de padres con mayor exposición infecciosa tenían más riesgo de desarrollar leucemia de forma estadísticamente significativa, apoyando la teoría infecciosa de su origen [248].

En esta línea los mismos autores elaboraron y publicaron en 2013 un nuevo estudio de casos y controles para analizar la posible asociación entre el desarrollo de tumores del SNC en niños y la clase social y el riesgo ocupacional de los padres al nacimiento, encontrando relación entre ésta y el desarrollo de algunos tumores del SNC como astrocitomas y otros gliomas [248]. Su posible asociación con ciertos tipos de infecciones, sobre todo de tipo vírico durante la gestación, también había sido descrita [249].

Estas asociaciones han sido estudiadas a nivel mundial, en 2008 Carozza y cols elaboraron un estudio en EEUU que analizó el riesgo de desarrollar tumores en la infancia en función de la distribución de áreas geográficas en base a su producción agrícola, encontrando un riesgo incrementado de tener cualquier tipo tumoral en la infancia de hasta dos o tres veces en áreas con mayor actividad ($\geq 60\%$ de superficie cultivada) y en menor proporción en áreas de actividad media (20-60% de superficie cultivada), objetivando mayor o menor incidencia de determinados grupos tumorales en función del tipo de cultivo o la asociación de varios cultivos, relacionando estos hallazgos con el uso de pesticidas [250].

En el estudio de leucemias, que es donde se han encontrado mayores diferencias en nuestra serie en cuanto al estudio de incidencia y supervivencia al cáncer en función del medio poblacional, como se reseñó en los apartados anteriores, hay dos estudios de incidencia de leucemias infantiles, ambos provenientes de registros poblacionales y del sur de Europa, que encuentran mayor riesgo en áreas urbanas, en contraposición a los resultados de nuestro estudio. En el estudio de García-Pérez y col. [251] sobre 638 leucemias infantiles del noreste de España (1999-2011) mediante estudio de casos y controles, utilizando como criterio poblacional de ámbito rural los 10.000 habitantes, aportan mayor riesgo de leucemia infantil en áreas urbanas asociadas y con la proximidad del domicilio a áreas industriales. De igual modo en el norte de Italia Malagoli y col [252], realizan un estudio de casos y controles con 111 leucemias infantiles diagnosticadas entre 1998 y 2011, definiendo población rural a las que se dedican fundamentalmente a la agricultura y encuentran mayor riesgo de leucemia en áreas urbanas. Otros estudios sin usar la definición de poblaciones “urbana o rural” encuentran mayor riesgo de leucemia infantil en asociación con la polución derivada de la densidad del tráfico [253, 254].

Sin embargo son mayoría los autores encuentran asociación entre la exposición a pesticidas, bien prenatal o en los primeros años de vida, con la leucemia infantil [250, 255-259], aunque también hay autores que no hallan asociación significativa entre la leucemia infantil con la agricultura intensiva ni con la ocupación de los padres a exposición a pesticidas [260]. Los estudios de asociación entre leucemias infantiles y pesticidas están basados en cuestionarios de ocupación de los padres en estudios de casos y controles y no en estudios de incidencia poblacional, pero es lógico pensar en una mayor exposición a plaguicidas, por ocupación de los padres a labores agrícolas, en el medio rural, como demuestran algunos autores [261, 262]. Finalmente un estudio basado en mortalidad por leucemia infantil en Korea

del Sur [263] encontró un aumento significativo de incidencia de leucemia en medio rural en asociación con las actividades agrícolas y la exposición a pesticidas.

Aunque la etiología de la leucemia infantil permanece desconocida, se cree que tanto factores genéticos como medioambientales están implicados [4, 5]. La influencia genética se demuestra porque en niños de 0-14 años las mayores tasas de incidencia de leucemia se hallan en niños blancos hispánicos en EEUU y por la asociación del desarrollo de leucemias en el seno de determinados síndromes [6]. Tanto el aumento de leucemias en las últimas 4 décadas (con una media del 0,7% anual) como las grandes diferencias de incidencia entre distintas regiones mundiales [97], son indicadores de que el origen de la leucemia no solo está influenciado por factores genéticos [5]. Las radiaciones ionizantes se han establecido como un factor de riesgo etiológico y, con menor fuerza de asociación, otras exposiciones medioambientales: exposición temprana a la polución del tráfico en edades precoces, exposiciones paternas antes de la concepción y maternas antes de la concepción o durante el embarazo a disolventes, pesticidas y al humo del tabaco [5].

De todos estos factores ambientales con asociación a la leucemia infantil es posible que dependiendo de sus características demográficas, en una determinada población influyan unos factores y en otras otros factores ambientales diferentes. Así la Comunidad Autónoma de Castilla y León se caracteriza por una baja densidad de población (25,97 habitantes/km²) y una amplia extensión territorial (94,227 km²) y una población total actual de 2.447.519 habitantes, con solamente un núcleo urbano de 300.000 habitantes, tres ciudades entre 100.000 y 200.000 habitantes y solamente otros 11 núcleos urbanos con más de 20.000 habitantes, para una población urbana total del 56%. En estas circunstancias el efecto de la polución del tráfico en la mayoría de las ciudades de la comunidad autónoma, es posible que muestre menor intensidad en comparación con otras regiones con ciudades muy pobladas. De igual forma las actividades industriales asociadas a los núcleos urbanos en Castilla y León derivan de la industria automovilística, papelera, aeronáutica, alimentaria y en menor proporción y muy localizada la química. Por su extensión la actividad agraria es importante en Castilla y León, principalmente el cultivo de cereales y vitivinícolas que se concentran en poblaciones rurales por lo que el uso de pesticidas sobre la población rural pueda tener más efecto que los asociados a industrias químicas y polución del tráfico en sus áreas urbanas.

En cuanto al análisis provincial efectuado en esta serie, se encontró una incidencia de cáncer infantil destacada en la provincia de Soria en relación con la media poblacional de niños menores de 15 años que la habitan, con una tasa de incidencia similar a la encontrada en Valladolid, por encima de los 200 casos por 10⁶ niños/año, siendo ésta la provincia con mayor incidencia tumoral. Este hecho podría deberse al azar, aunque estudios de series temporales más largas que incluyan el análisis de otros factores que puedan influir en el desarrollo de cáncer infantil, como los expuestos en este apartado, podría esclarecer si este hallazgo es constante o incidental, de cara a tomar medidas en el seno de política sanitaria y medioambiental regional.

En cuanto al análisis de supervivencia al cáncer infantil, en este estudio destaca una baja tasa de supervivencia para las leucemias diagnosticadas en niños de 10-14 años de áreas urbanas, determinando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia para

leucemias y en general al cáncer infantil entre áreas, con mejor supervivencia en nuestra población rural. Este hallazgo, no publicado previamente, debe ser confirmado en nuestra población con el paso del tiempo y, si se confirma, debe justificarse investigando las diferencias pronósticas existentes entre las áreas rural y urbana en niños de 10-14 años.

En conclusión, para avanzar en el conocimiento de los posibles factores ambientales que pudieran tener efecto en el cáncer infantil y en la leucemia infantil en particular, que es donde se han encontrado las diferencias más relevantes en nuestra serie, sería aconsejable que los actuales registros de cáncer pudieran disponer de variables como el medio poblacional, la ocupación de los padres durante el embarazo y durante los primeros meses de vida del niño, la exposición prenatal y postnatal al tabaco y monitorizar por regiones la exposición a contaminantes industriales, pesticidas y disolventes.

5.6. ANÁLISIS DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

La HCL es el resultado de la proliferación clonal de células de Langerhans morfológicamente redondeadas. Se utiliza el término células de la HCL porque hay claras diferencias las células de Langerhans de la epidermis y las células de las lesiones por HCL. Con anterioridad existió debate respecto a si la proliferación clonal de las células de la HCL es el resultado de una transformación maligna o el resultado de un estímulo inmunológico [264]. En la actualidad conocemos que alrededor del 60 % de las biopsias muestran la mutación V600E en el oncogén BRAF y que casi todas las lesiones muestran pruebas de una activación ERK secuencia abajo de BRAF; y por tanto también se pueden identificar otras mutaciones en genes que participan en la vía RAS-RAF-MEK-ERK, llegando a la conclusión de que la HCL es un trastorno neoplásico clonal [265, 266]. De esta forma la actualización del 1 de septiembre de 2011 de la CIE-O-3 [151] incluye esta entidad como de comportamiento maligno y por tanto debe ser incluida dentro del cáncer infantil, aunque los estudios epidemiológicos basados en registros poblacionales aún no incluyen esta patología.

Por estos motivos son pocos los estudios epidemiológicos poblacionales para esta enfermedad que aporten datos de incidencia real de la misma. En Europa la incidencia anual de la HCL se estima entre 2 a 10 casos por millón de niños de 15 años de edad o menos, con una proporción entre hombres y mujeres cercana a 1 y una mediana de edad de presentación de 30 meses [152, 153, 267, 268].

En Estados Unidos, el mayor estudio epidemiológico sobre 145 casos entre 2000 a 2009, la incidencia estandarizada por edad fue de 0,7 por millón de niños por año, con una incidencia más baja en pacientes de raza negra (0,41 por millón) y una incidencia más alta en pacientes hispanos (1,63 por millón) [269].

La incidencia estandarizada de la HCL aportada para Castilla y León es de 4,99 casos por 10⁶ niños/año (IC95%: 2,81; 8,19), con una mediana etaria de 36 meses (cuartiles: 12 - 72,8), es por el momento la primera aportación en España de incidencia de esta enfermedad, que se asemeja mucho al resto de aportaciones europeas. Al igual que en aportaciones previas la edad de aparición es más frecuente en menores de 4 años y no se aprecia predominio por sexo en nuestra serie. Sin embargo, es llamativa la diferencia de incidencia entre las aportaciones europeas, incluida la nuestra, con las estadounidenses dónde además se demuestran influencias étnicas importantes, con tasas mucho más bajas en población negra y tasas más aproximadas a las europeas en pacientes de procedencia hispana. De nuevo estas diferencias encontradas en los estudios epidemiológicos en diversas áreas mundiales serán la base para intentar encontrar factores de riesgo asociados, en este caso a la HCL. Así para esta enfermedad parece claro que existen diferencias raciales [269] y se han relacionado otros factores que deben ser contrastados como la exposición de los padres a solventes, polvo de metal, granito o madera, antecedentes familiares de cáncer, antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, infecciones perinatales [270-272] y estado socioeconómico precario [269].

5.7. ¿QUÉ APORTA LA CREACIÓN DE UN REGISTRO REGIONAL DE TUMORES INFANTILES EN CASTILLA Y LEÓN?

¿PUEDE COMPLEMENTARSE LA INFORMACIÓN MEDIANTE COLABORACIÓN DEL REGISTRO AUTONÓMICO CON RETI-SEHOP?

La creación del Registro Regional de Tumores Infantiles en Castilla y León ha supuesto una mejora en la calidad de la información acerca del cáncer infantil en nuestra comunidad, permitiendo el estudio de esta patología con datos más fiables, que se complementan con los aportados por el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP).

A partir de los datos proporcionados por ambos registros se ha podido recopilar información completa de las variables de los casos diagnosticados desde 2010 a través del Registro Regional de Tumores Infantiles y completar la información de los casos diagnosticados en el periodo previo a expensas de la información proporcionada por RETI-SEHOP. Ello ha permitido analizar la incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer infantil con datos fiables y completos por primera vez en nuestra comunidad.

La información aportada por el Registro Regional puede y debe complementarse con la del RETI-SEHOP, ya que ambos registros se enriquecen de ello y hay pacientes que por las características de determinados tumores precisan tratamientos no disponibles en nuestra comunidad y son notificados desde otros centros españoles, asimismo el Registro Regional sirve como fuente de datos al RETI-SEHOP.

La mejora continua de estas bases de datos junto con el intercambio de información entre registros hace que se disponga de mayor información de forma bilateral, facilitando la investigación sobre el cáncer infantil y la participación en estudios de índole nacional e internacional.

Queda demostrado que la disponibilidad de un registro regional de base poblacional en la comunidad es importante y necesaria para poder estudiar una patología tan grave como es el cáncer infantil, siendo preciso promover la creación de este tipo de registros con carácter autonómico para aportar calidad al registro nacional y poder analizar en profundidad las particularidades de esta enfermedad.

Los resultados obtenidos a partir de esta tesis constituyen el punto de partida para elaborar planes de atención socio-sanitaria y han permitido establecer varias líneas de investigación para esclarecer qué factores o combinación de los mismos (genéticos, epidemiológicos, medioambientales y geoestadísticos) predispone a nuestra población al desarrollo de cáncer en la infancia o en la edad adulta. A pesar de que la información aportada por los registros comentados es de gran calidad, en el momento actual tras los resultados obtenidos en este estudio las nuevas líneas de investigación se inclinan por el análisis y correlación entre el número de casos observados en un área concreta (urbana o rural) con el tipo de actividad industrial o indicadores de contaminación medioambiental y predisposición genética de la población que habita dicho área. Por ello, para analizar con profundidad estos factores, se ha propuesto a ambos registros la posibilidad de ampliar la información recogida

en sus bases de datos incluyendo variables como la edad, patologías predisponentes y profesión de ambos padres o su exposición a agentes tóxicos y las secuelas y daños derivados de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos recibidos, así como el domicilio de nacimiento y habitado durante la gestación o si el paciente recibió lactancia materna y la duración de la misma.

En este sentido, una de las líneas de investigación promovidas tras la realización de esta tesis por nuestro grupo de trabajo ha sido la elaboración del primer estudio geoestadístico de cáncer infantil en nuestra comunidad, siendo uno de los primeros que se realizan a nivel nacional y europeo.

Como se ha visto, existe distinta susceptibilidad genética para padecer cáncer infantil que depende del sexo y de la edad del niño, asimismo se ha demostrado que existen diferencias en la incidencia y supervivencia de determinados tumores infantiles en función del medio poblacional habitado. En este contexto, otra de las líneas de investigación iniciada a partir de los resultados obtenidos del análisis de incidencia y supervivencia del cáncer infantil por medio poblacional habitado al diagnóstico, concretamente en base a los resultados obtenidos acerca de las leucemias, es el inicio de una tesis doctoral para el estudio de las características genéticas e inmuno-fenotípicas de las leucemias infantiles en Castilla y León; lo cual dará luz a las causas por las que existen las particularidades de esta patología que se han encontrado a partir de este estudio.

Conscientes de la importante morbilidad que presentan los niños supervivientes al cáncer infantil también se ha planteado la recogida de mayor información en el seguimiento de estos pacientes, detallando tanto la presencia de toxicidad orgánica (cardiaca, renal, endocrinológica, etc) como afectación psicológica asociada o no a fracaso escolar.

En relación con ello se ha planteado como nueva línea de investigación y mejora de su asistencia sanitaria el desarrollo de un programa de seguimiento específico de dichas comorbilidades (principalmente renal y cardiaca) dentro de nuestra unidad.

La mejora continua de estas bases de datos con la inclusión de nueva información es fundamental para avanzar en el conocimiento de esta patología. Por ello se promueve la recogida de estos datos que sin duda repercutirán en la comprensión de esta enfermedad, así como en la mejora del seguimiento de los pacientes, estudiando la calidad de vida de los mismos; optimizando estrategias preventivas y protocolos diagnóstico-terapéuticos para descender su incidencia y detectar el cáncer infantil en estadios precoces, aumentando la supervivencia de los niños al mismo tiempo que se reduzcan los efectos secundarios y secuelas físicas y psicológicas derivadas del impacto y tratamiento de esta enfermedad en nuestros niños.

El desarrollo de estrategias nacionales e internacionales para el estudio, diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil y sus secuelas, así como la mejora en dotación de recursos materiales y humanos especializados en la atención y registro de estos pacientes posibilitará que ganemos la batalla contra el cáncer, pudiendo dibujar una sonrisa en nuestros niños y sus familias.

5.8. ¿QUÉ PAPEL TIENEN LAS FUENTES NO REGISTRALES COMO CMBD, MEDORACYL® O SIFCO?

Fuentes de datos no registrales, como CMBD, MedoraCyL® y SIFCO, pueden ayudar a recopilar información anterior a la creación de los registros específicos de cáncer infantil y complementar la información no actualizada de los mismos, aunque, como se ha demostrado, la información aportada por estas fuentes es muy concisa y en ocasiones imprecisa, como sucedió a la hora de determinar el domicilio al diagnóstico de ciertos pacientes.

5.9. ESTUDIO GEOESTADÍSTICO DEL CÁNCER INFANTIL

El estudio geoestadístico del cáncer infantil supone una herramienta en la elaboración de una historia clínica medioambiental, un sistema de información muy valioso que permite elaborar mapas de incidencia y analizar su distribución geográfica, mejorando la información aportada por el Registro Autonómico de Tumores Infantiles de Castilla y León.

Como se explicó en la introducción, el cáncer infantil es el resultado de la interacción entre los determinantes constitucionales o genéticos y medioambientales [90]. Las fases iniciales de la vida (periodos prenatal, infantil y juvenil) son especialmente vulnerables al efecto de los carcinógenos, con un riesgo 10 veces mayor al esperado en adultos durante los dos primeros años y tres veces superior entre los 3-15 años [273].

Al igual que en adultos, donde este tipo de estudios en pacientes oncológicos lleva siendo realizando más tiempo, se ha demostrado la importancia de estos mapas con indicadores de salud en el estudio etiológico de las enfermedades. Cada vez son más los trabajos publicados a nivel internacional donde se efectúa un análisis del cáncer infantil georreferenciado [274-280].

En España destaca el trabajo publicado en 2011 y elaborado por Ortega-García y cols, que realiza un análisis geoestadístico del cáncer infantil en la Región de Murcia [281]. Su objetivo fue presentar la metodología, el estudio descriptivo y los primeros resultados sobre la incidencia espacial y temporal del cáncer pediátrico en dicha región. Para ello realizaron un estudio descriptivo y de georreferenciación de todos los casos de cáncer pediátrico en menores de 15 años diagnosticados entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2009. A cada caso le asociaban tres direcciones postales: durante el embarazo, en el período posnatal y en el momento del diagnóstico. También utilizaron las siguientes variables: sexo, fechas de nacimiento y diagnóstico y el diagnóstico patológico. En sus resultados comentan que no observan un incremento en la tendencia de la incidencia del cáncer infantil, la tasa cruda de incidencia fue de 14,3 casos por 100.000 niños menores de 15 años, la razón de incidencia estandarizada fue más elevada en el noroeste de la región y el 30% tenían un domicilio previo al diagnóstico distinto al del embarazo. Defienden que la integración de la información temporal y espacial de la historia ambiental pediátrica en un sistema de información geográfica permitirá identificar y estudiar conglomerados espacio-temporales a través de un sistema de

vigilancia medioambiental que ayude a ponderar la importancia de los factores de riesgo asociados.

Conocer la distribución geográfica de la incidencia del cáncer pediátrico al diagnóstico constituye una importante herramienta en el estudio de su etiología y, por tanto, ayudará a implementar programas preventivos sanitarios eficaces. Es por ello que uno de los objetivos de esta tesis ha sido sentar las bases para realizar un estudio geoestadístico del cáncer infantil en la población pediátrica de Castilla y León y demostrar mediante el análisis de las áreas poblacionales rural y urbana la conveniencia de efectuarlo, puesto que se han encontrado diferencias relevantes.

La realización de dicho estudio geoestadístico es fundamental para elaborar estudios más complejos de carácter epigenético y poder relacionar factores favorecedores de modificaciones genéticas del ADN y cambios medioambientales que justifiquen la aparición y el desarrollo tumoral en la infancia.

5.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Para minimizar el diagnóstico erróneo de cáncer infantil o clasificarlo de forma incorrecta, se aceptó la definición de “caso” expresada anteriormente, que se comparte con la utilizada en los registros RPTICYL y RETI-SEHOP, siguiendo criterios internacionales de la 3ª Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC-3) [96], estandarizada para la clasificación y estudio de esta patología. Algunos de los tipos de cáncer infantil son muy infrecuentes por lo que a pesar de tratarse de un estudio que agrupa la población autónoma de Castilla y León para algunos grupos de tumores infantiles poco prevalentes o las comparaciones realizadas por variables analizadas (sexo, grupos de edad y medio) pueden contar aún con escaso número de casos para establecer conclusiones definitivas.

Otra limitación, compartida con otros registros de tumores, es la posibilidad de perder casos de diagnósticos de cáncer de la población de estudio por ser atendidos en centros no autonómicos. Debido a la amplitud de nuestra región algunos hospitales secundarios o comarcales remiten a los pacientes con sospecha de patología oncológica pediátrica a las Unidades de Referencia de los hospitales más cercanos, independientemente de que no se alojen dentro de la comunidad. Tal es el caso de hospitales circundantes a Castilla y León, como el H. Materno-Infantil de La Paz, el Hospital Infantil Niño Jesús y el Hospital Doce de Octubre de Madrid o el Hospital Universitario Cruces de Bilbao; así como diversas clínicas privadas, principalmente en Madrid. Para reducir el sesgo de pérdida de estos pacientes se decidió cruzar la información obtenida de las bases principales del estudio (RPTICYL, CMBD, MedoraCyL®) con el RETI-SEHOP y SIFCO, para captar los casos de esos circuitos. De esta manera se reduce el sesgo de no inclusión de pacientes que habiendo nacido en nuestra comunidad pudiera haber sido diagnosticado, derivado o tratado fuera de ella, sin notificar a las bases de datos utilizadas.

La información obtenida de las fuentes utilizadas es insuficiente para efectuar un estudio óptimo de supervivencia al cáncer infantil en el momento presente. El CMBD es una

valiosa fuente de información de los códigos diagnósticos al alta hospitalaria, pero es una fuente de datos estática, es decir, no nos aporta información acerca de lo que le sucede al paciente posteriormente. Tanto el RPTICYL como el RETI-SEHOP son fuentes de información dinámicas donde los colaboradores relacionados con el manejo de estos pacientes, de forma directa o indirecta, aportan nuevos datos clínicos acerca de su evolución, permitiendo conocer datos evolutivos del estado del paciente en cuanto a recaídas del tumos, efectos secundarios y segundos tumores y no sólo la supervivencia al cáncer infantil. En la actualidad el RPTICYL puede aportar estos datos desde su creación en 2010 y el RETI para Castilla y León durante el periodo de estudio tiene una cobertura del 60%. De esta forma para este trabajo, además de obtener los datos de seguimiento de los registros disponibles, se decidió realizar un estudio de supervivencia global de los pacientes diagnosticados a lo largo del estudio realizando una consulta al INDEF al finalizar el mismo, lo que aseguró información sobre el estado del paciente, pero no se obtuvo información suficiente en un tercio de los pacientes en cuanto a recaídas o efectos secundarios tardíos.

La tendencia temporal de la supervivencia al cáncer infantil en registros con larga historia de creación se valora analizando las diferencias de supervivencia por quinquenios sucesivos. En nuestro caso con datos de supervivencia al cáncer infantil solamente desde 2003 y hasta 2014 se ha optado por un análisis de regresión jointpoint para intentar evaluar posibles diferencias de supervivencia en el periodo estudiado, pero las diferencias metodológicas dificultan las comparaciones con otras series en este aspecto.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La creación del Registro Regional de Tumores Infantiles en Castilla y León a partir del inicio de investigación de esta tesis doctoral ha supuesto una mejora en la calidad de la información acerca del cáncer infantil en nuestra comunidad. La inclusión de este registro regional como fuente de datos del RETI-SEHOP mejorará la cobertura poblacional de la serie nacional. En registros poblacionales de cáncer la utilización de fuentes de captura o recaptura como el CMBD, MEDORA Y SIFCO, así como la colaboración con el Registro Nacional de Tumores Infantiles optimiza la calidad de la información.
2. La tasa de incidencia de cáncer infantil en Castilla y León es significativamente mayor que la del conjunto de comunidades autónomas españolas con registros de base poblacional, que la media de incidencia mundial y la del sur de Europa; siendo una de las más altas reportadas a nivel internacional.
3. A pesar de que al igual que a nivel mundial y en la serie de comunidades autónomas españolas con registro de base poblacional en Castilla y León los tres tumores infantiles más frecuentes son leucemias, tumores del SNC y ME y linfomas y de que existe mayor incidencia de cáncer infantil en niños de 0-4 años y en varones, la distribución porcentual y las tasas de incidencia por grupo tumoral muestran diferencias relevantes en función de la edad y el sexo.
4. Las leucemias infantiles en Castilla y León predominan en mujeres, en contraposición a datos nacionales e internacionales, siendo motivo de una de las líneas de investigación que se inician a partir de esta tesis para esclarecer qué factores genéticos y ambientales se dan de forma particular en nuestra región.
5. En Castilla y León se encuentra mayor incidencia de linfomas que en el resto de España, al igual que ocurre con otros países de la cuenca mediterránea, como Italia, principalmente a expensas de tipo Burkitt, en comparación con otros países del norte de Europa y EEUU.
6. La incidencia del cáncer infantil en nuestra comunidad en el periodo 2003-2014 se ha mantenido estable de forma global, con un descenso significativo de la incidencia de tumores sólidos excluidos los del SNC.
7. Las principales causas de mortalidad por cáncer infantil son los tumores del SNC y las leucemias. Tanto la supervivencia global al cáncer infantil como la supervivencia por tipos y subtipos tumorales en Castilla y León (2003-2015) muestran tasas superponibles a los estándares nacionales e internacionales de países desarrollados.
8. La supervivencia de las leucemias fue significativamente menor en niños de 10-14 años ligado a mayor porcentaje de leucemias mieloblásticas en este grupo.
9. La tendencia temporal de la supervivencia al cáncer infantil en Castilla y León en el periodo 2003-2013 se ha mantenido estable, con tendencia significativamente ascendente para leucemias.

10. Por primera vez a nivel regional y nacional se proporciona un análisis del cáncer infantil por medio poblacional al diagnóstico (urbano vs rural), siendo escasos los trabajos que analizan este aspecto y están publicados a nivel mundial.
11. La incidencia de cáncer infantil global en Castilla y León no muestra diferencias significativas por medio urbano y rural, sin embargo, por grupos de edad se observa que los niños de 0-4 años de medio urbano presentan mayor incidencia de cáncer global. Por grupos tumorales, la incidencia de leucemia infantil presenta mayor incidencia en medio rural. La tendencia de incidencia de cáncer infantil global muestra una tendencia estable tanto en medio urbano como rural.
12. En Castilla y León la supervivencia a leucemias infantiles (2003-2015) es significativamente mayor en el medio rural, lo que condiciona una mejor supervivencia global. Esta mejor supervivencia de leucemias en medio rural se aprecia en niños de 10-14 años y no se debe a diferencias de distribución de subtipos de leucemias por medio poblacional. La tendencia temporal de la supervivencia en medio rural es estable, en el medio urbano la supervivencia de tumores sólidos excluidos los del SNC muestra una tendencia descendente significativa.
13. Por primera vez se proporcionan datos fiables acerca de las Histiocitosis de Células de Langerhans en nuestra comunidad y a nivel nacional.
14. La información proporcionada en esta tesis doctoral es el origen de varias líneas de investigación para esclarecer la etiopatogenia del cáncer infantil no solo a nivel regional sino nacional e internacional y optimizar la atención sociosanitaria de estos pacientes y sus familias en su entorno.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schifeling DJ, Horton J, Tafelski TJ. *Common cancers--genetics, origin, prevention, screening: Parts I and II*. Dis Mon. 1997;43(10):681-742.
2. Hanahan D, Weinberg RA. *The hallmarks of cancer*. Cell. 2000;100(1): p. 57-70.
3. Lampert F, Harbott J, Ritterbach J. *Chromosome aberrations in acute leukemia in childhood: analysis of 1009 patients*. Klin Padiatr. 1991;203(4): p. 311-8.
4. Pui CH, Robison LL, Look AT. *Acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet. 2008;371(9617): p. 1030-43.
5. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. *Childhood leukemia: a preventable disease*. Pediatrics. 2016;138(Supplement 1): p. S45-55.
6. Schüz J, Erdmann F. *Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview*. Arch Med Res. 2016;47(8): p. 607-14.
7. Crick F. *The double helix: a personal view*. Nature. 1974;248(5451): p. 766-9.
8. Evans HJ, Savage JR. *THE RELATION BETWEEN DNA SYNTHESIS AND CHROMOSOME STRUCTURE AS RESOLVED BY X-RAY DAMAGE*. J Cell Biol. 1963;18: p.525-40.
9. Lambert B, Hansson K, Bui TH, Funes-Cravioto F, Lindsten J. *DNA repair and frequency of x-ray and u.v.-light induced chromosome aberrations in leukocytes from patients with Down's syndrome*. Ann Hum Genet. 1976;39(3): p.293-303.
10. Erickson LC, Bradley MO, Kohn KW. *Mechanisms for the production of DNA damage in cultured human and hamster cells irradiated with light from fluorescent lamps, sunlamps, and the sun*. Biochim Biophys Acta. 1980;610(1): p. 105-15.
11. Olive PL. *The role of DNA single- and double-strand breaks in cell killing by ionizing radiation*. Radiat Res. 1998;150(5 Suppl): p. S42-51.
12. Narod SA, Douglas GR, Nestmann ER, Blakey DH. *Human mutagens: evidence from paternal exposure?* Environ Mol Mutagen. 1988;11(3): p. 401-15.
13. Grizzi F, Di Ieva A, Russo C, Frezza EE, Cobos E, Muzzio PC, et al. *Cancer initiation and progression: an unsimplifiable complexity*. Theor Biol Med Model. 2006;3: p.37.
14. Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V, Dupuis S, Akçakaya N, Cokura H, et al. *HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFNgammaR1 deficiency*. J Pediatr. 2004;144(4): p.519-23.
15. Lord CJ, Ashworth A. *The DNA damage response and cancer therapy*. Nature. 2012;481(7381): p.287-94.
16. Kleinerman RA. *Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations*. Pediatr Radiol. 2009;39 Suppl 1: p.S27-31.
17. Ron E. *Cancer risks from medical radiation*. Health Phys. 2003;85(1): p. 47-59.
18. Preston, D.L., et al., *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children*. Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(6): p. 428-436.
19. Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children*. J Natl Cancer Inst. 2008;100(6): p. 428-36.
20. Lundell M, Holm LE. *Mortality from leukemia after irradiation in infancy for skin hemangioma*. Radiat Res. 1996;145(5): p. 595-601.
21. Kleinerman RA. *Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children*. Pediatr Radiol. 2006;36 Suppl 2: p. 121-5.
22. Sánchez EL, Soto-Monge T. *EPIGENÉTICA Y CÁNCER (Revisión Bibliográfica)*. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA. 2007;XIV(580): p. 177-82.

23. Ganjavi H, Malkin D. *Genetics of childhood cancer*. Clin Orthop Relat Res. 2002;401: p. 75-87.
24. Knudson AG. *Cancer genetics*. Am J Med Genet. 2002;111(1): p. 96-102.
25. Strahm B, Malkin D. *Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications*. Int J Cancer. 2006;119(9): p. 2001-6.
26. Balkwill F, Mantovani A. *Inflammation and cancer: back to Virchow?* Lancet. 2001;357(9255): p. 539-45.
27. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. *Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease*. Cancer Cell. 2005;7(3): p. 211-7.
28. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. *Immunity, inflammation, and cancer*. Cell. 2010;140(6): p. 883-99.
29. Kidson C. *Diseases of DNA repair*. Clin Haematol. 1980;9(1): p. 141-57.
30. Merks JH, Ozgen HM, Koster J, Zwinderman AH, Caron HN, Hennekam RC. *Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer*. JAMA. 2008;299(1): p. 61-9.
31. Merks JHM, Caron HN, Hennekam R. *High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer*. Am J Med Genet A. 2005;134(2): p. 132-43.
32. Hopman S, Merks J, Eussen H, Douben H, Snijder S, Hennekam R, et al. *Structural genome variations in individuals with childhood cancer and tumour predisposition syndromes*. Eur J Cancer. 2013;49(9): p. 2170-8.
33. Barr FG, Galili N, Holick J, Biegel JA, Rovera G, Emanuel BS. *Rearrangement of the PAX3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma*. Nat Genet. 1993;3(2): p. 113-7.
34. Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T, Maseki N, Kaneko Y, Ohki M. *t (8; 21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(23): p. 10431-4.
35. Nakamura T, Largaespada DA, Lee MP, Johnson LA, Ohyashiki K, Toyama K, et al. *Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 by the chromosome translocation t (7; 11)(p15; p15) in human myeloid leukaemia*. Nat Genet. 1996;12(2): p. 154-8.
36. Knapke S, Nagarajan R, Correll J, Kent D, Burns K. *Hereditary cancer risk assessment in a pediatric oncology follow-up clinic*. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(1): p. 85-9.
37. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkins MM. *Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling*. Br J Cancer. 1992;66(1): p. 211-9.
38. Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, Friedl W, Propping P, von Schweinitz D, et al. *Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations?* Pediatr Blood Cancer. 2006;47(6): p. 811-8.
39. De Krijger RR, Petri BJ, Van Nederveen FH, Korpershoek E, De Herder WW, De Muinck Keizer-Schrama SM, et al. *Frequent genetic changes in childhood pheochromocytomas*. Ann N Y Acad Sci. 2006;1073(1): p. 166-76.
40. Strong LC. *Genetic implications for long-term survivors of childhood cancer*. Cancer. 1993;71(S10): p. 3435-40.
41. i Tortajada JF, Garcia i Castell J, López Andreu JA, Pellicer Porres C. *Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos*. An Esp Pediatr. 1999;50: p. 4-13.
42. *Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer*. [Access date: 15/10/2013]. Available from: [<https://www.cnio.es/es/programas/prog504a.asp>].
43. Kleinerman RA. *Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations*. Pediatric radiology. 2009;39: p. 27-31.

44. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look AT, Friend SH, Gebhardt MC, et al. *Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms*. N Engl J Med. 1992;326(20): p. 1309-15.
45. Bhatia S, Sklar C. *Second cancers in survivors of childhood cancer*. Nat Rev Cancer. 2002;2(2): p. 124-32.
46. Meadows AT. *A mouse model for studying therapy-induced cancers*. Cancer Cell. 2005;8(4): p. 271-3.
47. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. *Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes*. J Med Genet. 2006;43(4): p. 289-94.
48. Schiffman JD, Geller JI, Mundt E, Means A, Means L, Means V. *Update on pediatric cancer predisposition syndromes*. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(8): p. 1247-52.
49. Rao A, Rothman J, Nichols KE. *Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndromes*. Curr Opin Pediatr. 2008;20(1): p. 1-7.
50. Knapke S, Zelle K, Nichols KE, Kohlmann W, Schiffman JD. *Identification, management, and evaluation of children with cancer-predisposition syndromes*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012: p. 576-84.
51. Segura-Guinard MF, Roma-Castanyer J. En: Madero-López L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. *Hematología y oncología pediátricas*. Madrid: Ergon; 2015. p. 271-276.
52. Weinberg RA. *The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes*. Ann N Y Acad Sci. 1995;758(1): p. 331-8.
53. Bosch-Barrera J, López-Picazo JM, García-Foncillas J, Prósper F. *Células madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral*. Revista de Medicina. 2007;51(2): p. 14-7.
54. Arvelo F, Cotte C, Sojo F. *Células madre y cáncer*. Invest Clín. 2014;55(4): p.371-91.
55. Gupta PB, Fillmore CM, Jiang G, Shapira SD, Tao K, Kuperwasser C et al. *Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells*. Cell. 2011;146(4): p. 633-44.
56. Bissell MJ, Radisky D. *Putting tumours in context*. Nat Rev Cancer. 2001;1(1): p. 46-54.
57. Greaves M. *Cancer stem cells as 'units of selection'*. Evol Appl. 2013;6(1): p. 102-8.
58. Weissman IL. *Stem cells are units of natural selection for tissue formation, for germline development, and in cancer development*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(29): p. 8922-8.
59. Galvan A, Ioannidis JP, Dragani TA. *Beyond genome-wide association studies: genetic heterogeneity and individual predisposition to cancer*. Trends Genet. 2010;26(3): p. 132-141.
60. McGranahan N, Swanton C. *Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution*. Cancer Cell. 2015;27(1): p. 15-26.
61. Buick RN, Stanisic TH, Fry SE, Salmon SE, Trent JM, Krasovich P. *Development of an agar-methyl cellulose clonogenic assay for cells in transitional cell carcinoma of the human bladder*. Cancer Res. 1979;39(12): p. 5051-6.
62. Kovnat A, Buick RN, Connolly JG, Jewett MA, Keresteci AG, Tannock IF. *Comparison of growth of human bladder cancer in tissue culture or as xenografts with clinical and pathological characteristics*. Cancer Res. 1984;44(6): p. 2530-3.
63. Mackillop W, Bizarri J, Ward G. *Cellular heterogeneity in normal and neoplastic human urothelium*. Cancer Res. 1985;45(9): p. 4360-5.
64. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(7): p. 3983-8.
65. Heppner GH. *Tumor heterogeneity*. Cancer Res. 1984;44(6): p. 2259-65.

66. Wodinsky I, Swiniarski J, Kensler C. *Spleen colony studies of leukemia L1210. I. Growth kinetics of lymphocytic L1210 cells in vivo as determined by spleen colony assay*. Cancer Chemother Rep. 1967;51: p. 415-21.
67. Southam CM, Brunschwig A. *Quantitative studies of autotransplantation of human cancer. Preliminary report*. Cancer. 1961;14(5): p. 971-8.
68. Hamburger AW, Salmon SE. *Primary bioassay of human tumor stem cells*. Science. 1977;197(4302): p. 461-3.
69. Fialkow P. *Human tumors studied with genetic markers*. Birth Defects Orig Artic Ser. 1976;12(1): p. 123-32.
70. Bergsagel D, Valeriote F. *Growth characteristics of a mouse plasma cell tumor*. Cancer Res. 1968;28(11): p. 2187-96.
71. Weisenthal LM, Lippman ME. *Clonogenic and nonclonogenic in vitro chemosensitivity assays*. Cancer Treat Rep. 1985;69(6): p. 615-32.
72. Rossi DJ, Jamieson CH, Weissman IL. *Stem cells and the pathways to aging and cancer*. Cell. 2008;132(4): p. 681-96.
73. Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. *A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages*. Nature. 2000;404(6774): p. 193-7.
74. Majeti R, Weissman IL. *Human acute myelogenous leukemia stem cells revisited: there's more than meets the eye*. Cancer Cell. 2011;19(1): p. 9-10.
75. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, Chen WC, Brandwein JM, Gupta V, et al. *Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia*. Nature. 2014;506(7488): p. 328-33.
76. Corces-Zimmerman MR, Hong WJ, Weissman IL, Medeiros BC, Majeti R. *Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(7): p. 2548-53.
77. Chow D, Greenberg A. *The generation of tumor heterogeneity in vivo*. Int J Cancer. 1980;25(2): p. 261-5.
78. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. *The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution*. Nature. 2013;501(7467): p. 338-45.
79. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, et al. *The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer*. Nature. 2010;467(7319): p. 1109-13.
80. Sun XF, Zhang H. *Clinicopathological significance of stromal variables: angiogenesis, lymphangiogenesis, inflammatory infiltration, MMP and PINCH in colorectal carcinomas*. Mol Cancer. 2006;5(1): p. 43.
81. Astigarraga I. *Avances y retos en la lucha contra el cáncer infantil*. An Pediatr (Barc). 2015 Feb;82(2):57-8.
82. Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui CH, Ding L, et al. *The pediatric cancer genome project*. Nat Genet. 2012;44(6): p. 619-22.
83. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. *Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update*. Exp Hematol Oncol. 2014;3(1): p. 16.
84. Estrada-Padilla S, Corona-Rivera J, Sánchez-Zubieta F, Bobadilla-Morales L, Corona-Ribera A. *Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México*. An Pediatr (Barc). 2015;82(2):75-82.
85. Zhao M. *Pedican: Pediatric cancer gene database*. [Access date: 12/12/2014]. Available from: <http://pedican.bioinfo-minzhao.org/>.
86. Zhao M, Ma L, Liu Y, Qu H. *Pedican: an online gene resource for pediatric cancers with literature evidence*. Sci Rep. 2015;5:11435.
87. World Health O. *Global Health Observatory (GHO)*. 2011. [Last access date: 12/12/2016]. Available from: <http://www.who.int/publications/en/>.

88. Stewart BW, Wild CW, IARC. *World cancer report*. IARC Press; 2014 ed. edition (28 Jan. 2014).
89. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. *Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study*. *Lancet Oncol*. 2014;15(1): p. 35-47.
90. Kaatsch P. *Epidemiology of childhood cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36(4): p. 277-85.
91. Instituto Nacional de Estadística. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://www.ine.es/inebase/>.
92. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. *Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002*. *Eur J Cancer*. 2009;45(6): p. 992-1005.
93. Sankila R, Martos-Jiménez MC, Miljus D, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, Stiller C. *Geographical comparison of cancer survival in European children (1988-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. *Eur J Cancer*. 2006;42(13): p. 1972-80.
94. *Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)*. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://www.uv.es/rnti/informes.html>.
95. Peris-Bonet R et al. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980–2014*. Registro Nacional de Tumores infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia; 2015. (Edición CD-Rom).
96. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. *Cancer*. 2005;103(7): p. 1457-67.
97. 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;18(6):719-731.
98. Stiller C.A. *Epidemiology and genetics of childhood cancer*. *Oncogene*. 2004;23(38): p. 6429-6444.
99. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. *US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status*. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
100. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012*. 2014, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
101. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EURO CARE Working Group. *EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary*. *Eur J Cancer*. 2009;45(6): p. 931-91.
102. Avilés JA, García-Andrade CR, Gómez-Cornejo LP, Lazaro P, de Portugal J. *Characteristics of Kaposi's sarcoma. A retrospective study in a reference hospital*. *An Med Interna*. 2003;20(4): p. 170-4.
103. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. *Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose*. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):983-9.
104. Tsurusawa M, Gosho M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al. *Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma*. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):279-84.
105. Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. *Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients*. *Pediatr Nephrol*. 2017. doi: 10.1007/s00467-017-3765-6. [Epub ahead of print]

106. Yazaki K, Takahashi K, Shigemitsu S, Yamada M, Iso T, Kobayashi M, et al. *In-Depth Insight Into the Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Patients With Childhood Cancer After Anthracycline Treatment Using Layer-Specific Strain Analysis*. *Circ J*. 2017. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0874. [Epub ahead of print]
107. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. *Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(8):817-832.
108. Peris Bonet R et al. *Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980–2012*. Registro Nacional de Tumores infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia; 2013. (Edición CD-Rom).
109. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. *Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration*. *Int J Cancer*. 2015;137(9): p. 2060-71.
110. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control*. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17): p. 1276-99.
111. *German Childhood Cancer Registry. Annual report 2008; 2009*. [Access date: 15/12/2015]. Available from: www.kinderkrebsregister.de/english/content08.html.
112. Stiller CA, Desandes E, Danon SE, Izarzugaza I, Ratiu A, Vassileva-Valerianova Z, et al. *Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. *Eur J Cancer*. 2006;42(13): p. 2006-18.
113. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. *Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study*. *Lancet*. 2004;364(9451): p. 2097-105.
114. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. *Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area*. *JAMA*. 2004;291(20):2471-5.
115. Antillon F, Baez FL, Barr R, Barrantes Zamorra JC, Carrasco LF, Moreno B, et al. *AMOR: a proposed cooperative effort to improve outcomes of childhood cancer in Central America*. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2): p. 107-10.
116. Bonilla M, Moreno N, Marina N, de Reyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al. *Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(6): p. 495-501.
117. Masera G, Baez F, Biondi A, Cavalli F, Conter V, Flores A, et al. *North-South twinning in paediatric haemato-oncology: the La Mascota programme, Nicaragua*. *Lancet*. 1998;352(9144): p. 1923-26.
118. Ribeiro RC, Steliarova-Foucher E, Magrath I, Lemerle J, Eden T, Forget C, et al. *Baseline status of paediatric oncology in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study*. *Lancet Oncol*. 2008;9(8): p. 721-9.
119. *European Directive*. [Access date: 02/05/2013]. Available from: http://ec.europa.eu/health/europe_for_patients/cross_border_healthcare/index_it.htm.
120. Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R; EURO CARE Working Group. *Comparative cancer survival information in Europe*. *Eur J Cancer*. 2009;45(6): p. 901-8.
121. Dimitrova N. *The under-used role of the Bulgarian National Cancer Registry in cancer control*. *Cancer control*. 2014: p. 134-7.

122. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. *Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(4): p. 653-63.
123. Mertens AC, Yong J, Dietz AC, Kreiter E, Yasui Y, Bleyer A, et al. *Conditional survival in pediatric malignancies: analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. *Cancer*. 2015;121(7): p. 1108-17.
124. Robison LL, Hudson MM. *Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities*. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(1): p. 61-70.
125. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
126. Oeffinger KC, Hudson MM. *Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors*. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(4): p. 208-36.
127. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS. *Survivors of childhood and adolescent cancer*. Chapter, 2005. 3: p. 17-34.
128. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. *N Engl J Med*. 2006;355(15): p. 1572-82.
129. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. *Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer*. *JAMA*. 2013;309(22): p. 2371-81.
130. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. *Ageing and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study*. *J Clin Oncol*. 2014;32(12): p. 1218-27.
131. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. *Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*. 2001;19(13): p. 3163-72.
132. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. *Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19): p. 1368-79.
133. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. *Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer*. *JAMA*. 2010;304(2): p. 172-9.
134. Armstrong GT, Pan Z, Ness KK, Srivastava D, Robison LL. *Temporal trends in cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer*. *J Clin Oncol*. 2010;28(7): p. 1224-31.
135. Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, Kupelian V, Bondy ML. *The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data*. *Cancer*. 1999;85(2): p. 485-91.
136. Hwang SL, Yang YH, Lieu AS, Chuang MC, Chang SJ, Chang YY, et al. *The conditional survival statistics for survivors with primary supratentorial astrocytic tumors*. *J Neurooncol*. 2000;50(3): p. 257-64.
137. Meng L, Maskarinec G, Lee J. *Ethnicity and conditional breast cancer survival in Hawaii*. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(11): p. 1289-96.
138. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. *Conditional survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma*. *Cancer*. 2006;106(10): p. 2165-70.

139. Skuladottir H, Olsen JH. *Conditional survival of patients with the four major histologic subgroups of lung cancer in Denmark*. J Clin Oncol. 2003;21(16): p. 3035-40.
140. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, Strong LC, Li FP, Stovall M, et al. *Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children*. N Engl J Med. 1987;317(10): p. 588-93.
141. Pai VB, Nahata MC. *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention*. Drug Saf. 2000;22(4): p. 263-302.
142. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies*. IARC Sci Publ. 1987(82): p. 1-406.
143. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. *Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group*. Pediatrics. 2008;121(2): p. e387-96.
144. Armstrong GT, Sklar CA, Hudson MM, Robison LL. *Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter?* J Clin Oncol. 2007;25(28): p. 4477-89.
145. Smith Sehdev AE, Hutchins GM. *Problems with proper completion and accuracy of the cause-of-death statement*. Arch Intern Med. 2001;161(2): p. 277-84.
146. Galligan AJ. *Childhood Cancer Survivorship and Long-Term Outcomes*. Adv Pediatr. 2017;64(1): p. 133-69.
147. Kramarova E, Stiller CA. *The international classification of childhood cancer*. Int J Cancer. 1996;68(6): p. 759-65.
148. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al, editors. *International Classification of Diseases for Oncology*, third edition. Geneva: World Health Organization, 2000.
149. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A, et al. *Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. Eur J Cancer. 2006;42(13): p. 1915-51.
150. *Edición electrónica de la Clasificación Internacional de Enfermedades*. [Access date: 18/02/2014]. Available from: http://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html
151. *Updates to the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICDO-3)*. [Last access date: 15-12-2015]. Available from: ICDO3@iarc.fr.
152. Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn R, Windebank KP. *Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland*. Arch Dis Child. 2009;94(5):376-80.
153. *A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group*. Arch Dis Child. 1996;75(1):17-24.
154. González-García H, Quirós AB, Crespo CV, Meléndez PG, Gómez ST, Sanz JC. *Incidencia del cáncer infantil en la Comunidad de Castilla y León (2003–2007)*. An Pediatr (Barc). 2010;73(4):169-79.
155. Walsh KM, Chokkalingam AP, Hsu LI, Metayer C, de Smith AJ, Jacobs DI, et al. *Associations between genome-wide Native American ancestry, known risk alleles and B-cell ALL risk in Hispanic children*. Leukemia. 2013;27(12):2416-9.
156. Gupta A. *Pesticide use in south and south-east Asia: environmental public health and legal concerns*. Am J Environ Sci. 2012;8(2): p. 152-7.
157. Hernández AF, Menéndez P. *Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms*. Int J Mol Sci. 2016;17(4):461.

158. Ward MH, Colt JS, Metayer C, Gunier RB, Lubin J, Crouse V, et al. *Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia*. Environ Health Perspect. 2009;117(6):1007-13.
159. Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Orozco-Llamas M, Espinosa-López B, Tobarra-Sánchez, et al. *Spatial clustering of childhood leukaemia with the integration of the Paediatric Environmental History*. Environ Res. 2017;156:605-12.
160. *Sistema de Información Estadística (SIE)*. Dirección General de Presupuestos y Estadística. Conserjería de Economía y Hacienda de la Junta de Castilla y León. [Last access date: 31/12/2016]. Available from: <https://www.jcyl.es/sie/>.
161. *European Network of Cancer Registries*. [Access date: 31/12/2015]. Available from: <http://www.enrc.com.fr/>.
162. Molina de la Torre I. *Medio rural y ordenación del territorio en Castilla y León*. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://www.fperspectivas.es/sites/default/files/documentos/files/ORDENACION%20T%20Y%20MEDIO%20RURAL%20EN%20CYL.pdf>.
163. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. *Planificación y desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios*. Lyon (Francia): International Agency for Research on Cancer IARC, 2016.
164. *Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud*. CMBD. Norma Estatal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>.
165. *European Minimum Basic Data Set (MBDS)*. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://www.iasist.com/es/resources/glossary/minimum-basic-data-set-mbds>.
166. *Uniform Hospital Discharge Data Set (UHDDS)*. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://medicalbillingcodingworld.com/2015/07/uniform-hospital-discharge-data-set-uhdds>.
167. *Guía MedoraCyL®*. [Access date: 15/12/2014]. Available from: <http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/images?idMmedia=119847>.
168. *ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System*. [Access date: 18/12/2014]. Available from: <http://accis.iarc.fr/>.
169. *EUROCARE: European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients*. [Access date: 18/12/2014]. Available from: <http://www.eurocare.it/>.
170. *ORDEN SAN/1089/2010, de 21 de julio, por la que se crea el Registro Poblacional de Tumores Infantiles de Castilla y León*. BOCYL nº 148/2010, de 03 de agosto de 2010.
171. *ORDEN SAN/746/2013, de 9 de septiembre, por la que se modifican ficheros automatizados de datos de carácter personal*. BOCYL nº 180/2013, de 18 de septiembre de 2013.
172. *Índice Nacional de Defunciones (INDEF)*. [Last access date: 18/02/2016]. Available from: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm.
173. *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal*, (BOE 14/12/1999).
174. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. *Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates*. Stat Med, 2000. 19(3): p. 335-51.
175. *Asociación Médica Mundial*. [Access date: 10/12/2013]. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.

176. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano . BOE 16 febrero 2008, núm. 41/2008, pág. 8738.
177. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina. Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999. p. 36825-36830.
178. RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999. BOE núm. 17, de 19/01/2008.
179. Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica). BOE núm. 274, de 15/11/2002.
180. Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes). BOE núm. 158, de 03/07/2001.
181. Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001. BOE núm. 158, de 3 de julio de 2001, págs. 23537-23541.
182. Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica. DOG núm. 34 del 18 de febrero de 2009.
183. Surveillance, Epidemiology and End Results Programe. Cancer Statistics Review. [Access date: 10/12/2014]. Available from: <https://seer.cancer.gov/>.
184. Fritz A. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología : CIE-0. Washington: Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 2003.
185. Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori. [Access date: 22/01/2015]. Available from: www.istitutotumori.mi.it.
186. Istituto Superiore di Sanità. [Access date: 22/01/2015]. Available from: www.iss.it.
187. AIRTUM: Associazione Italiana Registri tumori. [Last access date: 31/12/2016]. Available from: <http://www.registri-tumori.it/cms/en>.
188. AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. Epidemiol Prev. 2013;37(1 Suppl 1): p. 1-225.
189. Cancer Research UK. [Last access date: 31/12/2016]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers/incidence>.
190. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
191. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. Front Genet. 2012;3:268.
192. Do TN, Ucisik-Akkaya E, Davis CF, Morrison BA, Dorak MT. TP53 R72P and MDM2 SNP309 polymorphisms in modification of childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility. Cancer Genet Cytogenet. 2009;195(1):31-6.
193. Morrison BA, Ucisik-Akkaya E, Flores H, Alaez C, Gorodezky C, Dorak MT. Multiple sclerosis risk markers in HLA-DRA, HLA-C, and IFNG genes are associated with sex-specific childhood leukemia risk. Autoimmunity. 2010;43(8): p. 690-7.
194. Sinnott D, Krajcinovic M, Labuda D. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2000;38(5-6): p. 447-62.

195. Marcos-Gragera R, Cervantes-Amat M, Vicente ML, de Sanjosé S, Guallar E, Godoy C, et al. *Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain (1993-2002)*. Eur J Cancer Prev. 2010;19(4): p. 247-55.
196. Stiller CA, Parkin DM. *International variations in the incidence of childhood lymphomas*. Paediatr Perinat Epidemiol. 1990;4(3): p. 303-24.
197. Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, et al. *International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years*. Int J Cancer. 2016;138(8): p. 1862-74.
198. van den Bosch CA. *Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumour promoter?* Lancet Oncol. 2004;5(12): p. 738-46.
199. Mutalima N, Molyneux E, Jaffe H, Kamiza S, Borgstein E, Mkandawire N, et al. *Associations between Burkitt lymphoma among children in Malawi and infection with HIV, EBV and malaria: results from a case-control study*. PLoS One. 2008;3(6): p. e2505.
200. Koh YW, Kang HJ, Yoon DH, Suh C, Kim JE, Kim CW, et al. *Changing trend of Epstein-Barr virus association in Hodgkin lymphoma in the Republic of Korea*. Ann Hematol. 2013;92(12): p. 1653-60.
201. Hjalgrim H. *On the aetiology of Hodgkin lymphoma*. Dan Med J. 2012;59(7): p. B4485.
202. Kaatsch P, Spix C. *German Childhood Cancer Registry—Annual Report 2011 (1980–2010)*. Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, 2012.
203. *Netherlands Comprehensive Cancer Center. Netherlands Cancer Registry*. [Last access Date: 15/09/2016]. Available from: www.cijfersoverkanker.nl.
204. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. *Childhood cancer incidence and survival in Spain*. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3: p. iii103-110.
205. Linabery AM, Ross JA. *Trends in childhood cancer incidence in the US (1992–2004)*. Cancer. 2008;112(2): p. 416-32.
206. Kroll ME, Carpenter LM, Murphy MFG, Stiller CA. *Effects of changes in diagnosis and registration on time trends in recorded childhood cancer incidence in Great Britain*. Br J Cancer. 2012;107(7): p. 1159.
207. Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, L. de Munain A, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. *Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007*. Clin Transl Oncol. 2017;19(3): p. 301-16.
208. Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavic I, et al. *Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994-2011*. Cancer Epidemiol. 2016;42: p. 72-81.
209. Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. *Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. Eur J Cancer. 2006;42(13): p. 2050-63.
210. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin. 2014;64(2): p. 83-103.
211. McNally RJ, Cairns DP, Eden OB, Kelsey AM, Taylor GM, Birch JM. *Examination of temporal trends in the incidence of childhood leukaemias and lymphomas provides aetiological clues*. Leukemia. 2001;15(10): p. 1612.
212. Bao P, Zheng Y, Gu K, Wang C, Wu C, Jin F, et al. *Trends in childhood cancer incidence and mortality in urban Shanghai, 1973–2005*. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(7): p. 1009-13.

213. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. *Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States*. J Natl Cancer Inst. 1999;91(12): p. 1051-58.
214. Martinsson U, Glimelius B, Sundström C. *Lymphoma incidence in a Swedish county during 1969–1987*. Acta Oncol. 1992;31(3): p. 275-82.
215. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001.
216. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood. 2002;100(7): p. 2292-302.
217. Correa P, O'Connor GT. *Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease*. Int J Cancer. 1971;8(2): p. 192-201.
218. Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. *Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project*. Eur J Cancer. 2006;42(13): p. 2037-49.
219. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, et al. *Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009*. J Neurooncol. 2013;115(2): p. 153-60.
220. Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, de Blank PM, Kruchko CA, et al. *Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010*. Cancer. 2015;121(1): p. 102-12.
221. Moreno F, Dussel V, Orellana L, ROHA network. *Childhood cancer in Argentina: Survival 2000-2007*. Cancer Epidemiol. 2015;39(4): p. 505-10.
222. Jones LA, Chilton JA, Hajek RA, Iammarino NK, Laufman L. *Between and within: international perspectives on cancer and health disparities*. J Clin Oncol. 2006;24(14): p. 2204-8.
223. *German childhood cancer registry*. [Last access date: 31/12/2016]. Available from: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr-gb/about-us/overview.html?L=1>.
224. Olsen JH, Möller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadóttir L, et al. *Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries*. J Natl Cancer Inst. 2009;101(11): p. 806-13.
225. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Scoppa S, Hachey M, Ries L, et al. *Long-term survivors of childhood cancers in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4): p. 1033-40.
226. Pession A, Dama E, Rondelli R, Magnani C, De Rosa M, Locatelli F, et al. *Survival of children with cancer in Italy, 1989-98. A report from the hospital based registry of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology (AIEOP)*. Eur J Cancer. 2008;44(9): p. 1282-9.
227. Stiller C (ed), UK Cancer Research. *Childhood cancer in Britain incidence, survival, mortality*. Br J Cancer. 2007;18; 96(12): 1927.
228. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
229. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. *Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): Gaps persist across 14 cancer registries*. Eur J Cancer. 2015;51(17): p. 2665-77.

230. Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, Le Deley MC, Hargrave D, Blanc P, et al. *New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways*. *Lancet Oncol*. 2013;14(3): p. e117-e124.
231. Stiller CA, Kroll ME, Pritchard-Jones K. *Population survival from childhood cancer in Britain during 1978–2005 by eras of entry to clinical trials*. *Ann Oncol*. 2012;23(9): p. 2464-9.
232. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society. [Last access date: 31/12/2016]. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>.
233. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2014, featuring survival*. *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
234. Schindler M, Belle FN, Grotzer MA, von der Weid NX, Kuehni CE, Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). *Childhood cancer survival in Switzerland (1976-2013): Time-trends and predictors*. *Int J Cancer*. 2017;140(1): p. 62-74.
235. Wongmeerit P, Suwanrungruang K, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S. *Trends in Survival of Childhood Cancers in a University Hospital, Northeast Thailand, 1993-2012*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7): p. 3515-9.
236. Ferman S, Santos Mde O, Ferreira JM, Reis Rde S, Oliveira JF, Pombo-de-Oliveira MS, et al. *Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008*. *Clinics*. 2013; 68(2): p. 219-24.
237. Zheng R, Peng X, Zeng H, Zhang S, Chen T, Wang H, et al. *Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000–2010 period: A population-based study*. *Cancer Lett*. 2015;363(2): p. 176-80.
238. Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, Saarinen-Pihkala UM. *Childhood cancer survival in Finland (1953–2010): A nation-wide population-based study*. *Int J Cancer*. 2014;135(9): p. 2129-34.
239. Yang L, Fujimoto J. *Childhood cancer mortality in Japan, 1980–2013*. *BMC Cancer*. 2015;15(1): p. 446.
240. Société Internationale D’Oncologie Pédiatrique. *SIOP*. [Last access date: 31/12/2016]. Available from: <http://siop-online.org>.
241. Arora RS. *Why is the incidence of childhood cancer lower in rural India?* *Cancer epidemiol*. 2010;34(1): p. 105-6.
242. Valery PC, Youlden DR, Baade PD, Ward LJ, Green AC, Aitken JF. *Cancer survival in Indigenous and non-Indigenous Australian children: what is the difference?* *Cancer Causes Control*. 2013;24(12): p. 2099-106.
243. Fear NT, Simpson J, Roman E, United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. *Childhood cancer and social contact: the role of paternal occupation (United Kingdom)*. *Cancer Causes Control*. 2005;16(9): p. 1091-7.
244. Pearce MS, Cotterill SJ, Parker L. *Fathers’ occupational contacts and risk of childhood leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. *Epidemiology*. 2004;15(3): p. 352-6.
245. Kinlen LJ, Bramald S. *Paternal occupational contact level and childhood leukaemia in rural Scotland: a case-control study*. *Br J Cancer*. 2001;84(7): p. 1002.
246. Kinlen LJ. *High-contact paternal occupations, infection and childhood leukaemia: five studies of unusual population-mixing of adults*. *Br J Cancer*. 1997;76(12): p. 1539.
247. Cole A. *Cancer is more likely in children from rich, rural British families*. *BMJ*. 2006;333(7561): p. 218.

248. Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, et al. *Case-control study of paternal occupation and social class with risk of childhood central nervous system tumours in Great Britain, 1962–2006*. Br J Cancer. 2013;108(9): p. 1907.
249. Fear NT, Roman E, Ansell P, Bull D. *Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom)*. Cancer Causes Control. 2001;12(5): p. 443-9.
250. Carozza SE, Li B, Elgethun K, Whitworth R. *Risk of childhood cancers associated with residence in agriculturally intense areas in the United States*. Environmental Health Perspect. 2008;116(4): p. 559.
251. García-Pérez J, López-Abente G, Gómez-Barroso D, Morales-Piga A, Romaguera EP, Tamayo I, et al. *Childhood leukemia and residential proximity to industrial and urban sites*. Environ Res. 2015;140: p. 542-53.
252. Malagoli C, Malavolti M, Costanzini S, Fabbri S, Tezzi S, Palazzi G, et al. *Increased incidence of childhood leukemia in urban areas: a population-based case-control study*. Epidemiol Prev. 2015;39(4 Suppl 1): p. 102-7.
253. Crosignani P, Tittarelli A, Borgini A, Codazzi T, Rovelli A, Porro E, et al. *Childhood leukemia and road traffic: a population-based case-control study*. Int J Cancer. 2004;108(4): p. 596-9.
254. Boothe VL, Boehmer TK, Wendel AM, Yip FY. *Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis*. Am J Prev Med. 2014;46(4): p. 413-22.
255. Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et al. *Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Int J Cancer. 2011;129(7): p. 1678-88.
256. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, et al. *Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE)*. Environ Health Perspect. 2007;115(12): p. 1787.
257. Gunier RB, Kang A, Hammond SK, Reinier K, Lea CS, Chang JS, et al. *A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia*. Environ Res. 2017;156: p. 57-62.
258. Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, et al. *Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia*. Environ Res. 2009;109(7): p. 891-9.
259. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. *Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California*. Environ Health Perspect. 2002;110(3): p. 319.
260. Glass DC, Reid A, Bailey HD, Milne E, Fritschi L. *Risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia following parental occupational exposure to pesticides*. Occup Environ Med. 2012;69(11): p. 846-9.
261. Elvia LF, Sioban HD, Bernardo HP, Carillo Constanza S. *Organochlorine pesticide exposure in rural and urban areas in Mexico*. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2000;10(4): p. 394.
262. Roberts JR, Karr CJ, Council On Environmental Health. *Pesticide exposure in children*. Pediatrics. 2012;130(6): p. e1765-88.
263. Cha ES, Hwang SS, Lee WJ. *Childhood leukemia mortality and farming exposure in South Korea: A national population-based birth cohort study*. Cancer Epidemiol. 2014;38(4): p. 401-7.
264. Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, Hogendoorn PC, Egeler RM. *Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'*. Trends Immunol. 2003;24(4):190-6.

265. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, et al. *Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis*. Blood. 2014;124(19):3007-15.
266. Nelson DS, van Halteren A, Quispel WT, van den Bos C, Bovée JV, Patel B, et al. *MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis*. Genes Chromosomes Cancer. 2015;54(6):361-8.
267. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. *Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004*. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(1):71-5.
268. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, Kelsey A, Birch JM, Eden TO. *Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998*. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(5):555-60.
269. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CB, Rollins B, Rodriguez-Galindo C. *Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis*. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(6):982-7.
270. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, Buckley JD, Mertens A, Robison LL. *Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children*. J Pediatr. 1997;130(5):774-84.
271. Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, Jeng M, Jubran R. *An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis*. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(7):1324-6.
272. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. *The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis*. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12(2):379-84.
273. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Group. *Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood*. Childs Nerv Syst. 2010;26(8): p. 1029-34.
274. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Sobrino-Najul E, Febo I, Fuster-Soler JL. *Environment and paediatric cancer in the Region of Murcia (Spain): integrating clinical and environmental history in a geographic information system*. An Pediatr (Barc). 2011;74(4):255-60.
275. Nyari TA, Ottóffy G, Bartyik K, Thurzó L, Solymosi N, Cserni G, et al. *Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary*. Pathol Oncol Res. 2013;19(2): p. 297-302.
276. Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P, Schüz J. *Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987-2007*. Eur J Epidemiol. 2010;25(9): p. 627-33.
277. McNally RJ, Alexander FE, Vincent TJ, Murphy MF. *Spatial clustering of childhood cancer in Great Britain during the period 1969–1993*. Int J Cancer. 2009;124(4): p. 932-6.
278. Rainey JJ, Omenah D, Sumba PO, Moormann AM, Rochford R, Wilson ML. *Spatial clustering of endemic Burkitt's lymphoma in high-risk regions of Kenya*. Int J Cancer. 2007;120(1): p. 121-7.
279. Konstantinou G, Kreis C, Ammann RA, Niggli F, Kuehni CE, Spycher BD, et al. *Spatial clustering of childhood leukaemia in Switzerland: A nationwide study*. Int J Cancer. 2017;141(7): p. 1324-32.
280. Tlacuilo-Parra A, Garibaldi-Covarrubias R, Romo-Rubio H, Soto-Sumuano L, Ruiz-Chávez CF, Suárez-Arredondo M, et al. *Geographical Distribution and Cluster Detection of Childhood Leukemia in the Metropolitan Area of Guadalajara, Mexico*. Rev Invest Clin. 2017;69(3): p. 159-65.

281. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárcelos-Álvarez A, Santiago-Rodríguez EJ, Sánchez AC, Bermúdez-Cortés M, et al. *Analysis of small areas of pediatric cancer in the municipality of Murcia (Spain)*. An Pediatr (Barc). 2016;84(3): p. 154-62.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: 3ª CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER INFANTIL (ICCC-3)

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER INFANTIL ICCC-3 [96]

I Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas

Ia Leucemias linfoides

Ia1 Leucemias de células precursoras

Ia2 Leucemias de células B maduras

Ia3 Leucemias de células T maduras y células NK

Ia4 Leucemias linfoides NOS

Ib Leucemias mieloides agudas

Ic Enfermedades crónicas mieloproliferativas

Id síndrome mielodisplásico y otras enfermedades mieloproliferativas

Ie No especificadas y otras

II Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales

Ila Linfomas de Hodgkin

Ilb Linfomas no Hodgkin (excepto Burkitt)

Ilb1 Linfomas de células precursoras

Ilb2 Linfomas de células B maduras (excepto Burkitt)

Ilb3 Linfomas de células T maduras y células NK

Ilb4 Linfomas no Hodgkin NOS

Ilc Linfoma de Burkitt

Ild Miscelánea de neoplasias linforeticulares

Ile Linfomas no especificados

III SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales

IIIa Ependimomas y tumores de plexos coroideos

IIIa1 Ependimomas

IIIa2 Tumores de plexos coroideos

IIIb Astrocitomas

IIIc Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales

IIIc1 Meduloblastomas

IIIc2 PNET

IIIc3 Meduloepiteliomas

IIIc4 Teratoide/rabdoide atípico

IIId Otros gliomas

IIId1 Oligodendrogliomas

-
- IIIId2 Gliomas mixtos y no especificados
 - IIIId3 Tumores gliales neuroepiteliales de origen incierto
 - IIIe Otras neoplasias intracraneales e intraespinales especificadas
 - IIIe1 Adenomas y carcinomas pituitarios
 - IIIe2 Tumores de la región selar (craneofaringiomas)
 - IIIe3 Tumores pineales parenquimales
 - IIIe4 Tumores neuronales y neuronal-glial mixtos
 - IIIe5 Meningiomas
 - IIIIf Intracraneales e intraespinales no especificados

IV Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas

- IVa Neuroblastomas y ganglioneuroblastomas
- IVb Otros tumores de células nerviosas periféricas

V Retinoblastomas

VI Tumores renales

- Vla Nefroblastomas y otros tumores renales no epiteliales
 - Vla1 Nefroblastomas
 - Vla2 Rabdoides renales
 - Vla3 Sarcomas renales
 - Vla4 PNETp renales
- Vlb Carcinomas renales
- Vlc Renales no especificados

VII Tumores hepáticos

- VIIa Hepatoblastomas
- VIIb Carcinomas hepáticos
- VIIc Hepáticos no especificados

VIII Tumores óseos

- VIIIa Osteosarcomas
- VIIIb Condrosarcomas
- VIIIc Ewing y sarcomas óseos relacionados
 - VIIIc1 Ewing y Askin óseos
 - VIIIc2 PNETp óseo
- VIIId Otros tumores óseos especificados
 - VIIId1 Neoplasias malignas óseas fibrosas
 - VIIId2 Cordomas malignos
 - VIIId3 Tumores odontogénicos malignos
 - VIIId4 Miscelánea de tumores óseos malignos
- VIIIe Óseos no especificados

IX Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos

- IXa Rabdomiosarcomas
-

IXb Fibrosarcomas, tumores de las vainas nerviosas periféricas y otras neoplasias fibrosas

IXb1 Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos

IXb2 Tumores de las vainas nerviosas

IXb3 Otras neoplasias fibrosas

IXc Sarcoma de Kaposi

IXd Otros sarcomas de tejidos blandos especificados

IXd 1 Tumores de Ewing y Askin de tejidos blandos

IXd 2 PNETp de tejidos blandos

IXd 3 Tumores rabdoideas extrarenales

IXd 4 Liposarcomas

IXd 5 Tumores fibrohistiocíticos

IXd 6 Leiomiosarcomas

IXd 7 Sarcomas sinoviales

IXd 8 Tumores de los vasos sanguíneos

IXd 9 Neoplasias óseas y condromatosas de tejidos blandos

IXd10 Sarcomas alveolares de partes blandas

IXd11 Miscelánea de sarcomas de tejidos blandos

Ixe Sarcomas de tejidos blandos no especificados

X Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias gonadales

Xa Tumores de células germinales intracraneales e intraespinales

Xa1 Germinomas intracraneales e intraespinales

Xa2 Teratomas intracraneales e intraespinales

Xa3 Carcinomas embrionarios intracraneales e intraespinales

Xa4 Tumor del saco vitelino intracraneales e intraespinales

Xa5 Coriocarcinoma intracraneales e intraespinales

Xa6 Tumores de formas mixtas intracraneales e intraespinales

Xb Tumores de células germinales extracraneales y extragonadales

Xb1 Germinomas de sitios extracraneales y extragonadales

Xb2 Teratomas de sitios extracraneales y extragonadales

Xb3 Carcinomas embrionarios de sitios extracraneales y extragonadales

Xb4 Tumores del saco vitelino de sitios extracraneales y extragonadales

Xb5 Coriocarcinomas de sitios extracraneales y extragonadales

Xb6 Otros y no especificados de sitios extracraneales y extragonadales

Xc Tumores gonadales de células germinales

Xc1 Germinomas gonadales

Xc2 Teratomas gonadales

Xc3 Carcinomas embrionarios gonadales

Xc4 Tumores gonadales del saco vitelino

Xc5 Coriocarcinomas gonadales

Xc6 Tumores gonadales malignos de formas mixtas

Xc7 Gonadoblastomas gonadales malignos

Xd Carcinomas gonadales

Xe No especificados

XI Melanomas malignos y otras neoplasias epiteliales malignas

XIa Carcinomas adrenocorticales

XIb Carcinomas tiroideos

XIc Carcinomas nasofaríngeos

XId Melanomas malignos

XIe Carcinomas de piel

XIf Otros y no especificados

XIf 1 Carcinomas de glándulas salivares

XIf 2 Carcinomas de colon y recto

XIf 3 Carcinomas de apéndice

XIf 4 Carcinomas de pulmón

XIf 5 Carcinomas de timo

XIf 6 Carcinomas de mama

XIf 7 Carcinomas de cérvix uterino

XIf 8 Carcinomas de vejiga

XIf 9 Carcinomas de ojo

XIf10 Carcinomas de otros sitios especificados

XIf11 Carcinomas de sitios no especificados

XII Otras neoplasias malignas y no especificadas

XIIa Otros tumores malignos especificados

XIIa1 Tumor del estroma gastrointestinal

XIIa2 Pancreatoblastoma

XIIa3 Blastoma pulmonar y pleuropulmonar

XIIa4 Otras neoplasias complejas mixtas y estromales

XIIa5 Mesoteliomas

XIIa6 Otros tumores malignos especificados

XIIb Otros tumores malignos no especificados

Clasificación Internacional del Cáncer Infantil ICC-3 [123]

9.2. ANEXO 2: CORRELACIÓN ENTRE ICC3 E ICD-O-2/3

CORRELACIÓN ENTRE ICC3 E ICD-O-2/3 [96]			
GRUPO DE LOCALIZACIÓN	TIPO HISTOLÓGICO ICD-O-3	LOCALIZACIÓN ICD-O-2/3	RECODIFICACIÓN
I Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas			
(a) Leucemias linfoides	9820, 9823, 9826, 9827, 9831-9837, 9940, 9948	C000-C809	011
(b) Leucemias mieloides agudas	9840, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9931	C000-C809	012
(c) Enfermedades MP crónicas	9863, 9875, 9876, 9950, 9960-9964	C000-C809	013
(d) Síndrome mielodisplásico y otras Enf MP	9945, 9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989	C000-C809	014
(e) Otras y no especificadas	9800, 9801, 9805, 9860, 9930	C000-C809	015
II Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales			
(a) Linfomas de Hodgkin	9650-9655, 9659, 9661-9665, 9667	C000-C809	021
(b) Linfomas no Hodgkin (excepto linfomas de Burkitt)	9591, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9689-9691, 9695, 9698-9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716-9719, 9727-9729, 9731-9734, 9760-9762, 9764-9769, 9970	C000-C809	022
(c) Linfomas de Burkitt	9687	C000-C809	023
(d) Miscelánea de neoplasias reticuloendoteliales	9740-9742, 9750, 9754-9758	C000-C809	024
(e) Linfomas no especificados	9590, 9596	C000-C809	025
III SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales			
(a) Ependimomas y tumores de plexos coroideos	9383, 9390-9394	C000-C809	031
(b) Astrocitomas	9380 9384, 9400-9411, 9420, 9421-9424, 9440-9442	C723 C000-C809	032
(c) Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales	9470-9474, 9480, 9508 9501-9504	C000-C809 C700-C729	033
(d) Otros gliomas	9380 9381, 9382, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460	C700-C722, C724-C729, C751, C753 C000-C809	034

(e) Otras neoplasias intracraneales e intraespinales especificadas	8270-8281, 8300, 9350-9352, 9360-9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505-9507, 9530-9539, 9582	C000-C809	035
(f) Intracraneales e intraespinales no especificados	8000-8005	C700-C729, C751-C753	036
IV Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas			
(a) Neuroblastomas y ganglioneuroblastomas	9490, 9500	C000-C809	041
(b) Otros tumores de células nerviosas periféricas	8680-8683, 8690-8693, 8700, 9520-9523 9501-9504	C000-C809 C000-C699, C739-C768, C809	042
V Retinoblastomas	9510-9514	C000-C809	050
VI Tumores Renales			
(a) Nefroblastomas y otros tumores renales no epiteliales	8959, 8960, 8964-8967 8963, 9364	C000-C809 C649	061
(b) Carcinomas renales	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576 8311, 8312, 8316-8319, 8361	C649 C000-C809	062
(c) Renales no especificados	8000-8005	C649	063
VII Tumores Hepáticos			
(a) Hepatoblastoma	8970	C000-C809	071
(b) Carcinomas hepáticos	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576 8160-8180	C220, C221 C000-C809	072
(c) Hepáticos no especificados	8000-8005	C220, C221	073
VIII Tumores Óseos Malignos			
(a) Osteosarcomas	9180-9187, 9191-9195, 9200	C400-C419, C760-C768, C809	081
o) Condrosarcomas	9210, 9220, 9240 9221, 9230, 9241-9243	C400-C419, C760-C768, C809 C000-C809	082
(c) Ewing y sarcomas óseos relacionados	9260 9363-9365	C400-C419, C760-C768, C809 C400-C419	083
(d) Otros tumores óseos no especificados	8810, 8811, 8823, 8830 8812, 9250, 9261, 9262, 9270-9275, 9280-9282, 9290, 9300-9302, 9310-9312, 9320-9322, 9330, 9340-9342, 9370-9372	C400-C419 C000-C809	084

(e) Óseos no especificados	8000-8005, 8800, 8801, 8803-8805	C400-C419	085
IX Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos			
(a) Rabdomiosarcomas	8900-8905, 8910, 8912, 8920, 8991	C000-C809	091
(b) Fibrosarcomas, tumores de las vainas nerviosas periféricas y otras neoplasias fibrosas	8810, 8811, 8813-8815, 8821, 8823, 8834-8835 8820, 8822, 8824-8827, 9150, 9160, 9491, 9540-9571, 9580	C000-C399, C440-C768, C809 C000-C809	092
(c) Sarcoma de Kaposi	9140	C000-C809	093
(d) Otros sarcomas de tejidos blandos especificados	8587, 8710-8713, 8806, 8831-8833, 8836, 8840-8842, 8850-8858, 8860-8862, 8870, 8880, 8881, 8890-8898, 8921, 8982, 8990, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9133, 9135, 9136, 9141, 9142, 9161, 9170-9175, 9231, 9251, 9252, 9373, 9581 8830 8963 9180, 9210, 9220, 9240 9260 9364 9365	C000-C809 C000-C399, C440-C768, C809 C000-C639, C659-C699, C739-C768, C809 C490-C499 C000-C399, C470-C759 C000-C399, C470-C639, C659-C699, C739-C768, C809 C000-C399, C470-C639, C659-C768, C809	094
(e) Sarcomas de tejidos blandos no especificados	8800-8805	C000-C399, C440-C768, C809	095
X Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias gonadales			
(a) Tumores de células germinales intracraneales e intraespinales	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100, 9101	C700-C729, C751-C753	101
(b) Tumores de células germinales extracraneales y extragonadales	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100-9105	C000-C559, C570-C619, C630-C699, C739-C750, C754-C768, C809	102
(c) Tumores gonadales de células germinales	9060-9065, 9070-9073, 9080-9085, 9090, 9091, 9100, 9101	C569, C620-C629	103
(d) Carcinomas gonadales	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8241, 8244-8246, 8260-8263,	C569, C620-C629	104

	8290, 8310, 8313, 8320, 8323, 8380-8384, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8573, 9000, 9014, 9015		
	8441-8444, 8450, 8451, 8460-8473		
		C000-C809	
(e) Otros no especificados	8590-8671	C000-C809	105
	8000-8005	C569, C620-C629	
XI Melanomas malignos y otras neoplasias epiteliales malignas			
(a) Carcinomas adrenocorticales	8370-8375	C000-C809	111
(b) Carcinomas tiroideos	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8510, 8560-8573	C739	112
	8330-8337, 8340-8347, 8350		
		C000-C809	
(c) Carcinomas nasofaríngeos	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8083, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8500-8576	C110-C119	113
(d) Melanomas malignos	8720-8780, 8790	C000-C809	114
(e) Carcinomas de piel	8010-8041, 8050-8075, 8078, 8082, 8090-8110, 8140, 8143, 8147, 8190, 8200, 8240, 8246, 8247, 8260, 8310, 8320, 8323, 8390-8420, 8430, 8480, 8542, 8560, 8570-8573, 8940, 8941	C440-C449	115
(f) Otros y no especificados	8010-8084, 8120-8157, 8190-8264, 8290, 8310, 8313-8315, 8320-8325, 8360, 8380-8384, 8430-8440, 8452-8454, 8480-8586, 8588-8589, 8940, 8941, 8983, 9000, 9010-9016, 9020, 9030	C000-C109, C129-C218, C239-C399, C480-C488, C500-C559, C570-C619, C630-C639, C659-C729, C750-C768, C809	116
XII Otras neoplasias malignas y no especificadas			
(a) Otros tumores malignos especificados	8930-8936, 8950, 8951, 8971-8981, 9050-9055, 9110	C000-C809	121
	9363	C000-C399, C470-C759	
(b) Otros tumores malignos no especificados	8000-8005	C000-C218, C239-C399, C420-C559, C570-C619, C630-C639, C659-C699, C739-C750, C754-C809	122

Correlación entre ICC3 e ICD-O-2/3 [123]

9.3. ANEXO 3: DATOS POBLACIONALES GLOBALES ANUALES

POBLACIÓN PEDIÁTRICA CASTELLANO-LEONESA EN EL PERIODO 2003-2014				
AÑO	GRUPO DE EDAD	AMBOS SEXOS	VARONES	MUJERES
2003	Total CyL	2.487.646	1.228.177	1.259.469
	Total Pediátrica	285.419	146.722	138.697
	0-4 años	81.871	42.122	39.749
	5-9 años	93.527	47.945	45.582
	10-14 años	110.021	56.655	53.366
2004	Total CyL	2.493.918	1.231.258	1.262.660
	Total Pediátrica	285.776	146.624	139.152
	0-4 años	84.786	43.446	41.340
	5-9 años	92.829	47.652	45.177
	10-14 años	108.161	55.526	52.635
2005	Total CyL	2.510.849	1.240.450	1.270.399
	Total Pediátrica	287.551	147.598	139.953
	0-4 años	88.829	45.570	43.259
	5-9 años	92.822	47.417	45.405
	10-14 años	105.900	54.611	51.289
2006	Total CyL	2.523.020	1.247.158	1.275.862
	Total Pediátrica	289.507	148.690	140.817
	0-4 años	91.563	46.925	44.638
	5-9 años	93.994	48.224	45.770
	10-14 años	103.950	53.541	50.409
2007	Total CyL	2.528.417	1.251.082	1.277.335
	Total Pediátrica	291.392	149.626	141.766
	0-4 años	93.906	48.279	45.627
	5-9 años	95.224	48.895	46.329
	10-14 años	102.262	52.452	49.810
2008	Total CyL	2.557.330	1.269.338	1.287.992
	Total Pediátrica	297.090	149.751	144.413
	0-4 años	97.630	50.278	47.352
	5-9 años	97.371	50.114	47.257
	10-14 años	102.089	52.285	49.804
2009	Total CyL	2.563.521	1.272.020	1.291.501
	Total Pediátrica	301.256	154.802	146.454

	0-4 años	100.817	52.021	48.796
	5-9 años	99.718	51.090	48.628
	10-14 años	100.721	51.691	49.030
2010	Total CyL	2.559.515	1.268.860	1.290.655
	Total Pediátrica	304.148	156.154	147.994
	0-4 años	102.135	52.600	49.535
	5-9 años	101.439	52.099	49.340
	10-14 años	100.574	51.455	49.119
2011	Total CyL	2.558.463	1.267.671	1.290.792
	Total Pediátrica	306.521	157.489	149.032
	0-4 años	102.915	53.033	49.882
	5-9 años	102.512	52.551	49.961
	10-14 años	101.094	51.905	49.189
2012	Total CyL	2.546.078	1.261.141	1.284.937
	Total Pediátrica	306.114	157.291	148.823
	0-4 años	101.583	52.341	49.242
	5-9 años	103.532	53.069	50.463
	10-14 años	100.999	51.881	49.118
2013	Total CyL	2.519.875	1.246.377	1.273.498
	Total Pediátrica	304.766	156.550	148.216
	0-4 años	100.168	51.523	48.645
	5-9 años	103.955	53.262	50.693
	10-14 años	100.643	51.765	48.878
2014	Total CyL	2.494.790	1.232.250	1.262.540
	Total Pediátrica	301.768	155.029	146.739
	0-4 años	96.043	49.496	46.547
	5-9 años	104.475	53.773	50.702
	10-14 años	101.250	51.760	49.490
MEDIAS GLOBALES	Total CyL	2.528.618	1.251.315	1.277.303
	Total Pediátrica	296.776	152.438	144.338
	0-4 años	95.187	48.969	46.218
	5-9 años	98.450	50.508	47.942
	10-14 años	103.139	52.961	50.178

Población pediátrica Castellano-Leonesa durante los años 2003-2014. Fuente: Sistema de Información Estadística (SIE) de la Dirección General de Estadística de la Junta de Castilla y León [186]

9.4. ANEXO 4: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CASTELLANO-LEONESA ENTRE LOS AÑOS 2003-2014 EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL MEDIO POBLACIONAL (RURAL/URBANO)

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE CASTILLA Y LEÓN ENTRE LOS AÑOS 2003-2014 EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL MEDIO POBLACIONAL		
POBLACIÓN URBANA TOTAL	0-4 años	52.979
	5-9 años	55.186
	10-14 años	56.849
	<i>Total Urbana</i>	165.014
POBLACIÓN RURAL TOTAL	0-4 años	42.208
	5-9 años	43.264
	10-14 años	46.290
	<i>Total Rural</i>	131.762
POBLACIÓN PEDIÁTRICA TOTAL EN CASTILLA Y LEÓN	0-4 años	95.187
	5-9 años	98.450
	10-14 años	103.139
	<i>TOTAL</i>	296.776

Distribución de la Población Pediátrica Castellano-Leonesa entre los años 2003-2014 en función de la edad y del medio poblacional (rural/urbano) [160]

9.5. ANEXO 5: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL EN NIÑOS DE 0-4 AÑOS Y DIFERENCIAS DE INCIDENCIA POR GRUPOS DE EDAD (MENORES DE 1 AÑO Y EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS)

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL EN NIÑOS DE 0-4 AÑOS Y DIFERENCIAS DE INCIDENCIA POR GRUPOS DE EDAD (MENORES DE 1 AÑO Y EN NIÑOS DE 1-4 AÑOS)								
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
I. Leucemias	Total	155	43,52	44,46	37,67-52,21	4,26	1,33-13,6	0,012
	0-4 años	59	51,65					
	< 1 año	3	14,14					
	1-4 años	56	60,21					
II. Linfomas	Total	96	26,96	25,05	20,24-30,75	2,51	0,36-108	0,635
	0-4 años	12	10,51					
	< 1 año	1	4,71					
	1-4 años	11	11,83					
III. SNC y ME	Total	139	39,03	39,98	33,53-47,4	1,31	0,62-2,78	0,592
	0-4 años	54	47,28					
	< 1 año	8	37,71					
	1-4 años	46	49,46					
IV. SNS	Total	48	13,48	15,76	11,58-20,94	2,56	1,32-4,94	0,007
	0-4 años	38	33,27					
	< 1 año	14	65,98					
	1-4 años	24	25,8					
V. RTB	Total	15	4,21	5,14	2,85-8,5	1,2	0,21-4,53	0,994
	0-4 años	14	12,26					
	< 1 año	3	14,14					
	1-4 años	11	11,83					
VI. Renales	Total	34	9,56	10,77	7,42-15,14	1,55	0,5-4,11	0,49
	0-4 años	23	20,14					
	< 1 año	6	28,28					
	1-4 años	17	18,28					
VII. Hepáticos	Total	8	2,25	2,79	1,22-5,49	13,15	2,35-133,23	0,002
	0-4 años	8	7					
	< 1 año	6	28,28					

	1-4 años	2	2,15					
VIII. Óseos	Total	41	11,51	10,49	7,5-14,39	No se puede calcular		
	0-4 años	3	2,63					
	< 1 año	0	0					
	1-4 años	3	3,23					
IX. STB	Total	30	8,42	8,66	5,8-12,48			
	0-4 años	12	10,51			1,46	0,25-5,86	0,782
	< 1 año	3	14,14					
	1-4 años	9	9,68					
X. Gonadal y de célula germinal	Total	15	4,21	4,33	2,41-7,28			
	0-4 años	6	5,25			4,38	0,59-32,73	0,164
	< 1 año	3	14,14					
	1-4 años	3	3,23					
XI. Epiteliales	Total	30	8,42	8,25	5,53-11,95			
	0-4 años	8	7			2,63	0,41-13,52	0,345
	< 1 año	3	14,14					
	1-4 años	5	5,38					
XII. Otros tumores	Total	0	0	0	0			
	0-4 años	0	0			0	0	0
	< 1 año	0	0					
	1-4 años	0	0					
XIII. Histiocitosis	Total	20	5,62	5,98	3,62-9,34			
	0-4 años	10	8,75			1,88	0,31-8,23	0,559
	< 1 año	3	14,14					
	1-4 años	7	7,53					
TOTAL	Total	631	177,18	181,66	167,54-196,69			
	0-4 años	247	216,24			1,2	0,88-1,62	0,279
	< 1 año	53	249,8					
	1-4 años	194	208,59					

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo. RTB: retinoblastomas. STB: sarcomas de tejidos blandos.

9.6. ANEXO 6: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS DEL GLOBAL DE TUMORES Y DE LOS TRES TIPOS TUMORALES MÁS FRECUENTES

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS DEL GLOBAL DE TUMORES Y DE LOS TRES TIPOS TUMORALES MÁS FRECUENTES						
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
GLOBAL	0-4 años	247	216,24	1,44	1,18-1,74	0,0003
	5-9 años	178	150,67			
	0-4 años	247	216,24	1,3	1,08-1,56	0,006
	10-14 años	206	166,44			
	5-9 años	178	150,67			
10-14 años	206	166,44	1,1	0,9-1,35	0,356	
LEUCEMIAS	0-4 años	59	51,65	1,17	0,81-1,7	0,455
	5-9 años	52	44,02			
	0-4 años	59	51,65	1,45	0,98-2,15	0,074
	10-14 años	44	35,55			
	5-9 años	52	44,02			
10-14 años	44	35,55	1,24	0,83-1,85	0,346	
LINFOMAS	0-4 años	12	10,51	2,58	1,33-5,01	0,006
	5-9 años	32	27,09			
	0-4 años	12	10,51	3,99	2,13-7,49	0,000
	10-14 años	52	42,01			
	5-9 años	32	27,09			
10-14 años	52	42,01	1,55	1-2,41	0,063	
SNC y ME	0-4 años	54	47,28	1,36	0,91-2,04	0,163
	5-9 años	41	34,7			
	0-4 años	54	47,28	1,33	0,89-1,98	0,191
	10-14 años	44	35,55			
	5-9 años	41	34,7			
10-14 años	44	35,55	1,02	0,67-1,57	0,998	

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.7. ANEXO 7: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS DEL RESTO DE GRUPOS TUMORALES

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS DEL RESTO DE GRUPOS TUMORALES						
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
SNS	0-4 años	38	33,27	4,36	2,11-9,03	0,000
	5-9 años	9	7,62			
	0-4 años	38	33,27	41,17	6,96-1668,56	0,000
	10-14 años	1	0,81			
	5-9 años	9	7,62	9,43	1,31-413,27	0,018
	10-14 años	1	0,81			
RTB	0-4 años	14	12,26	14,48	2,2-612,26	0,0008
	5-9 años	1	0,85			
Renales	0-4 años	23	20,14	2,64	1,22-5,71	0,017
	5-9 años	9	7,62			
	0-4 años	23	20,14	12,46	3,08-109,04	0,000
	10-14 años	2	1,62			
	5-9 años	9	7,62	4,71	0,98-44,84	0,055
	10-14 años	2	1,62			
Óseos	0-4 años	3	2,63	4,51	1,26-24,49	0,015
	5-9 años	14	11,85			
	0-4 años	3	2,63	7,38	2,24-38,03	0,0003
	10-14 años	24	19,39			
	5-9 años	14	11,85	1,64	0,85-3,16	0,188
	10-14 años	24	19,39			
STB	0-4 años	12	10,51	2,48	0,81-8,99	0,125
	5-9 años	5	4,23			
	0-4 años	12	10,51	1	0,46-2,19	0,842
	10-14 años	13	10,5			
	5-9 años	5	4,23	2,48	0,88-6,96	2,118
	10-14 años	13	10,5			
Gonadales y de células germinales	0-4 años	6	5,25	2,07	0,44-12,78	0,475
	5-9 años	3	2,54			
	0-4 años	6	5,25	1,08	0,35-3,36	3,115

	10-14 años	6	4,85			
	5-9 años	3	2,54	1,91	0,41-11,8	0,555
	10-14 años	6	4,85			
Epiteliales	0-4 años	8	7	1,38	0,48-3,97	2,742
	5-9 años	6	5,08			
	0-4 años	8	7	1,85	0,79-4,31	0,217
	10-14 años	16	12,93			
	5-9 años	6	5,08	2,55	1-6,5	0,07
	10-14 años	16	12,93			
Otros tumores	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	5-9 años	1	0,85	No se puede calcular		
	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	3	2,42	No se puede calcular		
	5-9 años	1	0,85	2,86	0,23-150,33	0,66
	10-14 años	3	2,42			
Histiocitosis	0-4 años	10	8,75	2,07	0,64-7,71	0,272
	5-9 años	5	4,23			
	0-4 años	10	8,75	10,84	1,54-470,23	0,008
	10-14 años	1	0,81			
	5-9 años	5	4,23	5,24	0,59-247,75	0,198
	10-14 años	1	0,81			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo. *RTB*: retinoblastomas. *STB*: sarcomas de tejidos blandos.

No se calcularon algunas razones de incidencia de los tumores sin representación en algunos grupos de edad (Retinoblastomas) y en Hepáticos en los que el 100% se presentaron en los menores de 4 años.

9.8. ANEXO 8: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE LEUCEMIAS

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE LEUCEMIAS						
SUBTIPO DE LEUCEMIAS	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
Aguda linfocítica	0-4 años	57	49,9	1,44	0,96-2,15	0,093
	5-9 años	41	34,7			
	0-4 años	57	49,9	2,13	1,36-3,33	0,001
	10-14 años	29	23,43			
	5-9 años	41	34,7	1,48	0,92-2,38	0,131
	10-14 años	29	23,43			
Aguda no linfocítica	0-4 años	2	1,75	4,35	0,90-41,38	0,074
	5-9 años	9	7,62			
	0-4 años	2	1,75	5,54	1,23-50,94	0,019
	10-14 años	12	9,7			
	5-9 años	9	7,62	1,27	0,54-3,02	0,742
	10-14 años	12	9,7			
Mieloide crónica	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	5-9 años	1	0,85			
	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	1	1,62			
	5-9 años	1	0,85	1,05	0,01-82,24	1,477
	10-14 años	1	1,62			
Otras linfocíticas	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	5-9 años	1	0,85			
	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	0	0			
	5-9 años	1	0,85	No se puede calcular		
	10-14 años	0	0			
Otras y no especificadas	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	5-9 años	0	0			
	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	1	0,81			
	5-9 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	1	0,81			

Total de Leucemias	0-4 años	59	51,65	1,17	0,81-1,7	0,455
	5-9 años	52	44,02			
	0-4 años	59	51,65	1,45	0,98-2,15	0,074
	10-14 años	44	35,55			
	5-9 años	52	44,02	1,24	0,83-1,85	0,346
	10-14 años	44	35,55			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.9. ANEXO 9: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE LINFOMAS

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE LINFOMAS						
SUBTIPO DE LINFOMAS	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
Enfermedad de Hodgkin	0-4 años	1	0,88	10,64	1,55-457,78	0,008
	5-9 años	11	9,31			
	0-4 años	1	0,88	30,46	5,1-1238,93	< 0,001
	10-14 años	33	26,66			
	5-9 años	11	9,31	2,86	1,45-5,67	0,003
	10-14 años	33	26,66			
Linfoma no Hodgkin	0-4 años	3	2,63	2,9	0,72-16,66	0,163
	5-9 años	9	7,62			
	0-4 años	3	2,63	2,46	0,59-14,4	0,283
	10-14 años	8	6,46			
	5-9 años	9	7,62	1,18	0,45-3,05	2,922
	10-14 años	8	6,46			
Linfoma de Burkitt	0-4 años	7	6,13	1,38	0,53-3,63	2,68
	5-9 años	10	8,46			
	0-4 años	7	6,13	1,19	0,44-3,19	2,932
	10-14 años	9	7,27			
	5-9 años	10	8,46	1,16	0,47-2,86	2,918
	10-14 años	9	7,27			
Otros linforreticulares	0-4 años	0	0	No se puede calcular		
	5-9 años	2	1,69			
	0-4 años	0	0	No se puede calcular		

	10-14 años	0	0			
	5-9 años	2	1,69	No se puede calcular		
	10-14 años	0	0			
Otros y no especificadas	0-4 años	1	0,88	No se puede calcular		
	5-9 años	0	0			
	0-4 años	1	0,88	1,85	0,1-108,9	1,06
	10-14 años	2	1,62			
	5-9 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	2	1,62			
Total de Linfomas	0-4 años	12	10,51	2,58	1,33-5,01	0,006
	5-9 años	32	27,09			
	0-4 años	12	10,51	4	2,13-7,49	0,000
	10-14 años	52	42,01			
	5-9 años	32	27,09	1,55	1-2,41	0,063
	10-14 años	52	42,01			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.10. ANEXO 10: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE TUMORES DEL SNC Y ME

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA ENTRE GRUPOS ETARIOS POR SUBGRUPO DE TUMORES DEL SNC Y ME						
SUBTIPO DE TUMORES DEL SNC Y ME	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
Ependimomas	0-4 años	10	8,75	2,07	0,64-7,71	0,272
	5-9 años	5	4,23			
	0-4 años	10	8,75	3,61	0,93-20,42	0,068
	10-14 años	3	2,42			
	5-9 años	5	4,23			
	10-14 años	3	2,42			
Astrocitomas	0-4 años	13	11,38	1,03	0,48-2,23	0,912
	5-9 años	13	11			
	0-4 años	13	11,38	1,41	0,62-3,21	0,542
	10-14 años	10	8,08			
	5-9 años	13	11	1,36	0,6-3,11	0,597

	10-14 años	10	8,08			
Neuroectodérmicos (PNET)	0-4 años	12	10,51	1,77	0,7-4,5	2,322
	5-9 años	7	5,93			
	0-4 años	12	10,51	1,86	0,73-4,72	2,274
	10-14 años	7	5,66			
	5-9 años	7	5,93	1,05	0,37-2,99	3,141
	10-14 años	7	5,66			
Otros gliomas	0-4 años	6	5,25	No se puede calcular		
	5-9 años	0	0	No se puede calcular		
	0-4 años	6	5,25	1,3	0,33-5,39	0,892
	10-14 años	5	4,04			
	5-9 años	0	0	No se puede calcular		
	10-14 años	5	4,04	No se puede calcular		
Otros SNC especif. (craneof.)	0-4 años	2	1,75	1,93	0,28-21,38	0,719
	5-9 años	4	3,39			
	0-4 años	2	1,75	2,77	0,5-28,05	0,345
	10-14 años	6	4,85			
	5-9 años	4	3,39	1,43	0,34-6,9	0,812
	10-14 años	6	4,85			
Otros y no especificadas	0-4 años	11	9,63	1,05	0,47-2,39	0,936
	5-9 años	12	10,16			
	0-4 años	11	9,63	1,09	0,49-2,43	0,994
	10-14 años	13	10,5			
	5-9 años	12	10,16	1,03	0,47-2,27	0,907
	10-14 años	13	10,5			
Total de tumores del SNC y ME	0-4 años	54	47,28	1,36	0,91-2,04	0,163
	5-9 años	41	34,7			
	0-4 años	54	47,28	1,33	0,89-1,98	0,191
	10-14 años	44	35,55			
	5-9 años	41	34,7	1,02	0,67-1,57	0,998
	10-14 años	44	35,55			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.11. ANEXO 11: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA POR GRUPOS TUMORALES EN FUNCIÓN DEL SEXO

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA POR GRUPOS TUMORALES EN FUNCIÓN DEL SEXO								
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	Total niños/as menores de 15 años						
		n	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
I. Leucemias	Total	155	43,52	44,46	37,67-52,21			
	Niños	73	40,95	40,65	31,71-51,53	1,18	0,86-1,62	0,33
	Niñas	82	47,34	49,8	39,46-62,12			
II. Linfomas	Total	96	26,96	25,05	20,24-30,75			
	Niños	67	37,58	35,2	27,17-45,12	2,19	1,42-3,39	0,0004
	Niñas	29	16,74	15,01	10,02-21,88			
III. SNC y ME	Total	139	39,03	39,98	33,53-47,4			
	Niños	80	44,87	46,82	36,94-58,71	1,29	0,92-1,8	0,166
	Niñas	59	34,06	34,71	26,29-45,08			
IV. SNS	Total	48	13,48	15,76	11,58-20,94			
	Niños	30	16,83	20,34	13,64-29,24	1,58	0,88-2,84	0,16
	Niñas	18	10,39	12,32	7,27-19,56			
V. Retinoblastomas	Total	15	4,21	5,14	2,85-8,5			
	Niños	10	5,61	7,12	3,39-13,14	1,9	0,65-5,55	2,353
	Niñas	5	2,89	3,6	1,15-8,38			
VI. Renales	Total	34	9,56	10,77	7,42-15,14			
	Niños	18	10,1	11,75	6,9-18,8	1,07	0,54-2,09	0,986
	Niñas	16	9,24	10,47	5,96-17,16			
VII. Hepáticos	Total	8	2,25	2,79	1,22-5,49			
	Niños	4	2,24	2,95	0,79-7,56	1,05	0,2-5,66	1,215
	Niñas	4	2,31	2,88	0,77-7,35			
VIII. Óseos	Total	41	11,51	10,49	7,5-14,39			
	Niños	22	12,34	10,89	6,8-16,91	1,1	0,59-2,03	0,887
	Niñas	19	10,97	10,12	6,05-16,14			
IX. STB	Total	30	8,42	8,66	5,8-12,48			
	Niños	21	11,78	11,93	7,31-18,6	2,21	1,01-4,83	0,062
	Niñas	9	5,2	5,64	2,55-10,94			

X. Gonadal y de célula germinal	Total	15	4,21	4,33	2,41-7,28			
	Niños	3	1,68	1,96	0,37-5,97	4,22	1,14-23,29	0,027
	Niñas	12	6,93	6,96	3,57-12,46			
XI. Epiteliales	Total	30	8,42	8,25	5,53-11,95			
	Niños	18	10,1	9,72	5,71-15,75	1,42	0,69-2,95	0,442
	Niñas	12	6,93	6,96	3,57-12,46			
XII. Otros tumores	Total	4	1,12	0,99	0,26 – 2,75			
	Niños	1	0,56	0,48	0-3,45	3,16	0,25-166,1	0,586
	Niñas	3	1,73	1,53	0,3-4,96			
XIII. Histiocitosis	Total	16	4,49	4,99	2,81 – 8,19			
	Niños	9	5,05	5,63	2,54-10,98	1,22	0,45-3,27	2,888
	Niñas	7	4,04	4,62	1,85-9,67			
TOTAL	Total	631	177,18	181,66	167,54-196,69			
	Niños	356	199,68	205,43	184,19-228,61	1,23	1,05-1,44	0,012
	Niñas	275	158,77	164,59	145,46-185,68			
TOTAL SIN HISTIOCITOSIS	Total	615	172,69	176,67	162,77-191,48			
	Niños	347	194,63	199,81	178,91-222,65	1,23	1,05-1,44	0,012
	Niñas	268	154,73	160,13	141,26-180,93			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.12. ANEXO 12: DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL, EDAD Y SEXO

DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL, EDAD Y SEXO												
GRUPOS DIAGNÓSTICOS		GRUPOS DE EDAD									TOTAL	
		0-4 años			5-9 años			10-14 años				
		n	%	Razón de masculinidad M/F	n	%	Razón de masculinidad M/F	n	%	Razón de masculinidad M/F	n	%
I. Leucemias	Total	59	38%		52	33,5%		44	28,4%		155	24,56%
	Niños	21	28,77%	0,55	25	34,25%	0,93	27	36,98%	1,59	73	47,1%
	Niñas	38	46,34%		27	32,93%		17	20,73%		82	52,9%
II. Linfomas	Total	12	12,5%		32	33,5%		52	54,2%		96	15,21%
	Niños	11	16,42%	11	22	32,84%	2,2	34	50,74%	1,89	67	69,79%
	Niñas	1	3,45%		10	34,48%		18	62,07%		29	30,21%
III. SNC y ME	Total	54	38,8%		41	29,5%		44	31,7%		139	22,03%
	Niños	32	40%	1,45	24	30%	1,41	24	30%	1,2	80	57,55%
	Niñas	22	37,29%		17	28,81%		20	33,9%		59	42,45%
IV. SNS	Total	38	79,2%		9	18,8%		1	2,1%		48	7,61%
	Niños	23	76,67%	1,53	6	20%	2	1	3,33%	-	30	62,5%
	Niñas	15	83,33%		3	16,67%		0	0%		18	37,5%
V. RTB	Total	14	93,3%		1	6,7%		0	0%		15	2,38%
	Niños	9	90%	1,8	1	10%	-	0	0%	-	10	66,67%
	Niñas	5	100%		0	0%		0	0%		5	33,33%
VI. Tumores renales	Total	23	67,6%		9	26,5%		2	5,9%		34	5,39%
	Niños	12	66,67%	1,09	4	22,22%	0,8	2	11,11%	-	18	52,94%
	Niñas	11	68,75%		5	31,25%		0	0%		16	47,06%
VII. Tumores hepáticos	Total	8	100%		0	0%		0	0%		8	1,27%
	Niños	4	100%	1	0	0%	-	0	0%	-	4	50%
	Niñas	4	100%		0	0%		0	0%		4	50%
VIII. Tumores óseos	Total	3	7,3%		14	34,1%		24	58,5%		41	6,5%
	Niños	1	4,55%	0,5	6	27,27%	0,75	15	68,18%	1,67	22	53,66%
	Niñas	2	10,53%		8	42,1%		9	47,37%		19	46,34%
IX. Sarcomas de tejidos blandos	Total	12	40%		5	16,7%		13	43,3%		30	4,75%
	Niños	7	33,33%	1,4	4	19,05%	4	10	47,62%	3,33	21	70%
	Niñas	5	55,56%		1	11,11%		3	33,33%		9	30%
X. Gonadales y cél. Epiteliales	Total	6	40%	0,5	3	20%	0	6	40%	0,2	15	2,38%

	Niños	2	66,67%		0	0%		1	33,33%		3	20%
	Niñas	4	33,33%		3	25%		5	41,67%		12	80%
XI. N. epiteliales	Total	8	26,7%		6	20%		16	53,3%		30	4,75%
	Niños	4	22,22%	1	4	22,22%	2	10	55,56%	1,67	18	60%
	Niñas	4	33,33%		2	16,67%		6	50%		12	40%
XII. Otros tumores	Total	0	0%		1	25%		3	75%		4	0,63%
	Niños	0	0%	-	0	0%	-	1	100%	0,5	1	0,28%
	Niñas	0	0%		1	33,33%		2	66,67%		3	1,09%
XIII. Histiocitosis	Total	10	62,5%		5	31,25%		1	6,25%		16	2,54%
	Niños	5	55,55%	1	4	44,45%	4	0	0%	-	9	2,53%
	Niñas	5	71,43%		1	14,29%		1	14,29%		7	2,55%
Todos los tumores	Total	247	39,1%		178	28,2%		206	32,6%		631	100%
	Niños	131	53%	1,13	100	56,2%	1,28	125	60,7%	1,54	356	56,4%
	Niñas	116	47%		78	43,8%		81	39,3%		275	43,6%
Todos los tumores sin histiocitosis	Total	237	38,54%		173	28,13%		205	33,33%		615	100%
	Niños	126	36,31%	1,14	96	27,67%	1,25	125	36,02%	1,56	347	56,42%
	Niñas	111	41,42%		77	28,73%		80	29,85%		268	43,58%

Distribución de los casos según el grupo tumoral, la edad y el sexo. M/F: Masculino/Femenino

9.13. ANEXO 13: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE CADA TIPO TUMORAL DE FORMA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (RURAL O URBANA)

COMPARATIVA DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL								
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	Total niños/as menores de 15 años						
		n	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
I. Leucemias	Total	155	43,52	44,46	37,67-52,21			
	Rural	79	49,96	51,08	40,31-64,02	1,5	1,08-2,08	0,018
	Urbana	66	33,33	33,65	25,93-43,07			
II. Linfomas	Total	96	26,96	25,05	20,24-30,75			
	Rural	42	26,56	24,78	17,81-33,86	1,07	0,71-1,62	0,817
	Urbana	49	24,75	23,01	16,97-30,71			
III. SNC y ME	Total	139	39,03	39,98	33,53-47,4			
	Rural	53	33,52	33,75	25,18-44,48	1,27	0,9-1,78	0,208
	Urbana	84	42,42	43,87	34,86-54,58			
IV. SNS	Total	48	13,48	15,76	11,58-20,94			
	Rural	19	12,02	14,08	8,44-22,09	1,09	0,6-1,97	0,886
	Urbana	26	13,13	15,22	9,88-22,41			
V. Retinoblastomas	Total	15	4,21	5,14	2,85-8,5			
	Rural	5	3,16	3,94	1,26-9,18	1,6	0,55-4,67	2,553
	Urbana	10	5,05	6,09	2,91-11,26			
VI. Renales	Total	34	9,56	10,77	7,42-15,14			
	Rural	12	7,59	8,11	4,16-14,45	1,26	0,61-2,6	0,648
	Urbana	19	9,6	11,19	6,73-17,58			
VII. Hepáticos	Total	8	2,25	2,79	1,22-5,49			
	Rural	3	1,9	2,36	0,47-6,88	1,33	0,26-8,57	0,982
	Urbana	5	2,53	3,14	0,99-7,34			
VIII. Óseos	Total	41	11,51	10,49	7,50-14,39			
	Rural	10	6,32	6,26	2,95-11,84	2,4	1,17-4,9	0,021
	Urbana	30	15,15	13,43	9,04-19,43			
IX. STB	Total	30	8,42	8,66	5,80-12,48			
	Rural	7	4,43	4,35	1,74-9,32	2,51	1,07-5,88	0,045
	Urbana	22	11,11	11,47	7,12-17,62			

<i>X. Gonadal y de célula germinal</i>	Total	15	4,21	4,33	2,41-7,28	1,2	0,43-3,37	2,942
	Rural	6	3,79	3,8	1,38-8,64			
	Urbana	9	4,55	4,75	2,14-9,25			
<i>XI. Epiteliales</i>	Total	30	8,42	8,25	5,53-11,95	1,45	0,69-3,04	0,431
	Rural	15	9,49	8,58	4,77-14,51			
	Urbana	13	6,57	6,72	3,56-11,73			
<i>XII. Otros tumores</i>	Total	4	1,23	1,08	0,28-3,01	1,25	0,1-17,28	1,2
	Rural	2	1,38	1,2	0,13-5,01			
	Urbana	2	1,1	0,98	0,13-4,05			
<i>XIII. Histiocitosis</i>	Total	16	4,9	5,44	3,07-8,94	0,75	0,27-2,07	0,769
	Rural	6	4,14	4,67	1,69-10,37			
	Urbana	10	5,51	6,05	2,87-11,31			
TOTAL	Total	631	177,18	181,66	167,54-196,69	1,06	0,9-1,24	0,53
	Total conocidos	604	169,6	173,44	159,68-188,13			
	Rural	260	164,44	169,43	149,17-191,81			
	Urbana	344	173,72	177,3	158,82-197,44			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.14. ANEXO 14: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 0-4 AÑOS

COMPARATIVA DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 0-4 AÑOS							
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	IC al 95%	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
I. Leucemias	Total	59	51,65	39,32-66,63	2,94	1,71-5,06	0,000
	Rural	30	59,23	39,96-84,56			
	Urbana	23	36,18	22,93-54,28			
II. Linfomas	Total	12	10,51	5,43-18,35	2,26	0,60-8,44	0,259
	Rural	6	11,85	4,35-25,78			
	Urbana	6	9,44	3,46-20,54			
III. SNC y ME	Total	54	47,28	35,51-61,68	1,16	0,66-2,05	0,717
	Rural	18	35,54	21,06-56,17			
	Urbana	35	55,05	38,35-75,57			
IV. SNS	Total	38	33,27	23,54-45,66	1,69	0,87-3,3	0,17
	Rural	15	29,62	16,58-48,85			
	Urbana	20	31,46	19,22-48,59			
V. Retinoblastomas	Total	14	12,26	6,7-20,56	1,25	0,33-4,16	0,879
	Rural	5	9,87	3,21-23,04			
	Urbana	9	14,16	6,47-26,87			
VI. Renales	Total	23	20,14	12,76-30,21	1,99	0,77-5,13	0,217
	Rural	6	11,85	4,35-25,78			
	Urbana	15	23,59	13,21-38,92			
VII. Hepáticos	Total	8	7	3,02-13,8	1,35	0,21-6,95	0,933
	Rural	3	5,92	1,22-17,31			
	Urbana	5	7,86	2,55-18,35			
VIII. Óseos	Total	3	2,63	0,54-7,68	No se puede calcular		
	Rural	3	5,92	1,22-17,31			
	Urbana	0	0	0			
IX. STB	Total	12	10,51	5,43-18,35	3,59	0,74-39,1	0,142
	Rural	2	3,95	0,48-14,26			
	Urbana	9	14,16	6,47-26,87			

<i>X. Gonadal y de célula germinal</i>	Total	6	5,25	1,93-11,43	1,13	0,1-7,87	1,191
	Rural	2	3,95	0,48-14,26			
	Urbana	4	6,29	1,71-16,11			
<i>XI. Epiteliales</i>	Total	8	7	3,02-13,8	3,98	0,45-188,4	0,344
	Rural	1	1,97	0,05-11			
	Urbana	5	7,86	2,55-18,35			
<i>XII. Otros tumores</i>	Total	0	0	0	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	0	0	0			
<i>XIII. Histiocitosis</i>	Total	10	8,75	4,2-16,1	1,5	0,31-6,34	0,739
	Rural	4	7,9	2,15-20,22			
	Urbana	6	9,44	3,46-20,54			
TOTAL	Total	247	216,24	190,11-244,96	1,56	1,20-2,03	0,001
	Total conocido	232	203,11	177,81-230,99			
	Rural	95	187,56	151,75-229,29			
	Urbana	137	215,49	180,92-254,75			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.15. ANEXO 15: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 5-9 AÑOS

COMPARATIVA DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 5-9 AÑOS							
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	IC al 95%	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
I. Leucemias	Total	52	44,02	32,87-57,72	1,5	0,86-2,61	0,197
	Rural	27	52,01	34,27-75,67			
	Urbana	23	34,73	22,02-52,11			
II. Linfomas	Total	32	27,09	18,53-38,24	1,11	0,53-2,33	0,927
	Rural	12	23,11	11,94-40,38			
	Urbana	17	25,67	14,95-41,1			
III. SNC y ME	Total	41	34,7	24,9-47,08	1,11	0,59-2,06	0,871
	Rural	17	32,74	19,08-52,43			
	Urbana	24	36,24	23,22-53,92			
IV. SNS	Total	9	7,62	3,48-14,46	1,02	0,2-4,74	1,228
	Rural	4	7,7	2,1-19,73			
	Urbana	5	7,55	2,45-17,62			
V. Retinoblastomas	Total	1	0,85	0,02-4,72	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	1	1,51	0,04-8,41			
VI. Renales	Total	9	7,62	3,48-14,46	2,13	0,41-13,69	0,481
	Rural	5	9,63	3,13-22,48			
	Urbana	3	4,53	0,93-13,24			
VII. Hepáticos	Total	0	0	0	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	0	0	0			
VIII. Óseos	Total	14	11,85	6,48-19,88	4,7	1,05-43,27	0,041
	Rural	2	3,85	0,47-13,92			
	Urbana	12	18,12	9,36-31,65			
IX. STB	Total	5	4,23	1,37-9,88	3,14	0,31-154,4	0,545
	Rural	1	1,93	0,05-10,73			
	Urbana	4	6,04	1,65-15,47			

X. Gonadal y de célula germinal	Total	3	2,54	0,52-7,42	1,57	0,08-92,5	1,18
	Rural	1	1,93	0,05-10,73			
	Urbana	2	3,02	0,37-10,91			
XI. Epiteliales	Total	6	5,08	1,86-11,05	2,55	0,37-28,2	0,476
	Rural	4	7,7	2,1-19,73			
	Urbana	2	3,02	0,37-10,91			
XII. Otros tumores	Total	1	0,85	0,02-4,72	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	1	1,51	0,04-8,41			
XIII. Histiocitosis	Total	5	4,23	1,37-9,88	0,83	0,07-7,29	1,208
	Rural	2	3,85	0,47-13,92			
	Urbana	3	4,53	0,93-13,24			
TOTAL	Total	178	150,67	129,35-174,5	1,01	0,75-1,37	0,990
	Total conocido	172	145,59	124,64-169,05			
	Rural	75	144,46	113,63-181,08			
	Urbana	97	146,47	118,78-178,69			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.16. ANEXO 16: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 10-14 AÑOS

COMPARATIVA DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN TIPO TUMORAL Y DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL EN NIÑOS DE 10-14 AÑOS							
TIPO TUMORAL ICCC-3	POBLACIÓN ESTUDIADA	n	Tasa bruta	IC al 95%	Razón de tasas de incidencia	IC al 95%	p-valor
I. Leucemias	Total	44	35,55	25,83-47,73	1,35	0,74-2,48	0,411
	Rural	22	39,61	24,82-59,96			
	Urbana	20	29,32	17,91-45,28			
II. Linfomas	Total	52	42,01	31,38-55,1	1,13	0,65-1,97	0,763
	Rural	24	43,21	27,68-64,29			
	Urbana	26	38,11	24,9-55,84			
III. SNC y ME	Total	44	35,55	25,83-47,73	1,13	0,62-2,07	0,807
	Rural	18	32,4	19,2-51,21			
	Urbana	25	36,65	23,72-54,1			
IV. SNS	Total	1	0,81	0,02-4,5	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	1	1,47	0,04-8,17			
V. Retinoblastomas	Total	0	0	0	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	0	0	0			
VI. Renales	Total	2	1,62	0,2-5,84	1,23	0,02-96,4	1,39
	Rural	1	1,8	0,05-10,03			
	Urbana	1	1,47	0,04-8,17			
VII. Hepáticos	Total	0	0	0	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	0	0	0			
VIII. Óseos	Total	24	19,39	12,42-28,85	2,93	1,09-7,9	0,043
	Rural	5	9	2,92-21,01			
	Urbana	18	26,39	15,64-41,7			
IX. STB	Total	13	10,5	5,59-17,96	1,83	0,51-8,14	0,461
	Rural	4	7,2	1,96-18,44			
	Urbana	9	13,19	6,03-25,04			

X. Gonadales y de célula germinal	Total	6	4,85	1,8-10,55	1,23	0,16-9,17	1,112
	Rural	3	5,4	1,11-15,78			
	Urbana	3	4,4	0,91-12,85			
XI. Epiteliales	Total	16	12,93	7,39-20,99	2,05	0,67-6,85	0,244
	Rural	10	18	8,63-33,11			
	Urbana	6	8,8	3,23-19,14			
XII. Otros tumores	Total	3	2,42	0,54-7,73	2,5	0,13-147,8	0,833
	Rural	2	3,6	0,44-13,01			
	Urbana	1	1,47	0,04-8,17			
XIII. Histiocitosis	Total	1	0,81	0,02-4,5	No se puede calcular		
	Rural	0	0	0			
	Urbana	1	1,47	0,04-8,17			
TOTAL	Total	206	166,4	144,49-190,79	1,02	0,77-1,34	0,97
	Total conocido	200	161,59	139,97-185,61			
	Rural	89	160,22	128,67-197,17			
	Urbana	111	162,71	133,85-195,95			

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.17. ANEXO 17: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES COMPARATIVA ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES COMPARATIVA ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014									
	Ávila	Burgos	León	Palencia	Salamanca	Segovia	Soria	Valladolid	Zamora
Ávila		1,26 (0,83-1,91) p = 0,322	1,37 (0,91-2,05) p = 0,156	1,32 (0,82-2,12) p = 0,315	1,3 (0,86-1,98) p = 0,258	1,33 (0,83-2,12) p = 0,285	1,66 (0,99-2,78) p = 0,071	1,79 (1,22-2,64) p = 0,004	1,34 (0,83-2,15) p = 0,28
Burgos	1,26 (0,83-1,91) p = 0,322		1,08 (0,82-1,44) p = 0,624	1,05 (0,71-1,53) p = 0,898	1,03 (0,76-1,4) p = 0,893	1,05 (0,73-1,52) p = 0,854	1,32 (0,86-2,02) p = 0,248	1,43 (1,1-1,84) p = 0,008	1,06 (0,73-1,55) p = 0,83
León	1,37 (0,91-2,05) p = 0,156	1,08 (0,82-1,44) p = 0,624		1,04 (0,72-1,5) p = 0,918	1,05 (0,79-1,4) p = 0,801	1,03 (0,72-1,47) p = 0,946	1,22 (0,8-1,84) p = 0,42	1,31 (1,04-1,67) p = 0,029	1,02 (0,71-1,47) p = 0,985
Palencia	1,32 (0,82-2,12) p = 0,315	1,05 (0,71-1,53) p = 0,898	1,04 (0,72-1,5) p = 0,918		1,01 (0,69-1,49) p = 0,966	1,01 (0,65-1,56) p = 0,941	1,26 (0,77-2,05) p = 0,421	1,36 (0,96-1,94) p = 0,096	1,02 (0,65-1,59) p = 0,966
Salamanca	1,3 (0,86-1,98) p = 0,258	1,03 (0,76-1,4) p = 0,893	1,05 (0,79-1,4) p = 0,801	1,01 (0,69-1,49) p = 0,966		1,02 (0,7-1,48) p = 0,995	1,27 (0,83-1,96) p = 0,322	1,38 (1,05-1,79) p = 0,02	1,03 (0,7-1,51) p = 0,967
Segovia	1,33 (0,83-2,12) p = 0,285	1,05 (0,73-1,52) p = 0,854	1,03 (0,72-1,47) p = 0,946	1,01 (0,65-1,56) p = 0,941	1,02 (0,7-1,48) p = 0,995		1,25 (0,78-2,02) p = 0,429	1,35 (0,97-1,89) p = 0,091	1,01 (0,65-1,56) p = 0,94
Soria	1,66 (0,99-2,78) p = 0,071	1,32 (0,86-2,02) p = 0,248	1,22 (0,8-1,84) p = 0,42	1,26 (0,77-2,05) p = 0,421	1,27 (0,83-1,96) p = 0,322	1,25 (0,78-2,02) p = 0,429		1,08 (0,73-1,61) p = 0,773	1,24 (0,76-2,02) p = 0,457
Valladolid	1,79 (1,22-2,64) p = 0,004	1,43 (1,1-1,84) p = 0,008	1,31 (1,04-1,67) p = 0,029	1,36 (0,96-1,94) p = 0,096	1,38 (1,05-1,79) p = 0,02	1,35 (0,97-1,89) p = 0,091	1,08 (0,73-1,61) p = 0,773		1,34 (0,95-1,9) p = 0,112
Zamora	1,34 (0,83-2,15) p = 0,28	1,06 (0,73-1,55) p = 0,83	1,02 (0,71-1,47) p = 0,985	1,02 (0,65-1,59) p = 0,966	1,03 (0,7-1,51) p = 0,967	1,01 (0,65-1,56) p = 0,94	1,24 (0,76-2,02) p = 0,457	1,34 (0,95-1,9) p = 0,112	

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: Tasa bruta de incidencia: tasa anual de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años.

9.18. ANEXO 18: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES EN POBLACIÓN URBANA ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES EN POBLACIÓN URBANA ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014									
	Ávila	Burgos	León	Palencia	Salamanca	Segovia	Soria	Valladolid	Zamora
Ávila		1,15 (0,61-2,14) p = 0,784	1,43 (0,77-2,66) p = 0,322	1,55 (0,77-3,12) p = 0,284	1,44 (0,75-2,76) p = 0,336	1,2 (0,55-2,62) p = 0,803	1,73 (0,8-3,73) p = 0,228	1,78 (0,98-3,22) p = 0,073	1,54 (0,74-3,21) p = 0,321
Burgos	1,15 (0,61-2,14) p = 0,784		1,25 (0,87-1,8) p = 0,274	1,35 (0,83-2,2) p = 0,273	1,26 (0,84-1,9) p = 0,319	1,05 (0,57-1,91) p = 0,99	1,51 (0,84-2,71) p = 0,225	1,55 (1,13-2,14) p = 0,009	1,35 (0,79-2,29) p = 0,337
León	1,43 (0,77-2,66) p = 0,322	1,25 (0,87-1,8) p = 0,274		1,08 (0,67-1,78) p = 0,838	1,01 (0,67-1,52) p = 0,953	1,19 (0,65-2,18) p = 0,664	1,21 (0,67-2,17) p = 0,633	1,24 (0,90-1,70) p = 0,207	1,08 (0,64-1,83) p = 0,883
Palencia	1,55 (0,77-3,12) p = 0,284	1,35 (0,83-2,2) p = 0,273	1,08 (0,67-1,78) p = 0,838		1,07 (0,64-1,8) p = 0,89	1,3 (0,66-2,56) p = 0,562	1,11 (0,57-2,16) p = 0,884	1,14 (0,73-1,79) P = 0,63	1 (0,54-1,86) p = 0,886
Salamanca	1,44 (0,75-2,76) p = 0,336	1,26 (0,84-1,9) p = 0,319	1,01 (0,67-1,52) p = 0,953	1,07 (0,64-1,8) p = 0,89		1,21 (0,64-2,26) p = 0,667	1,2 (0,65-2,21) p = 0,681	1,23 (0,85-1,78) p = 0,31	1,07 (0,61-1,87) p = 0,928
Segovia	1,2 (0,55-2,62) p = 0,803	1,05 (0,57-1,91) p = 0,99	1,19 (0,65-2,18) p = 0,664	1,3 (0,66-2,56) p = 0,562	1,21 (0,64-2,26) p = 0,667		1,44 (0,68-3,07) p = 0,446	1,48 (0,84-2,63) p = 0,22	1,29 (0,63-2,63) p = 0,602
Soria	1,73 (0,8-3,73) p = 0,228	1,51 (0,84-2,71) p = 0,225	1,21 (0,67-2,17) p = 0,633	1,11 (0,57-2,16) p = 0,884	1,2 (0,65-2,21) p = 0,681	1,44 (0,68-3,07) p = 0,446		1,03 (0,59-1,79) p = 0,965	1,12 (0,56-2,25) p = 0,893
Valladolid	1,78 (0,98-3,22) p = 0,073	1,55 (1,13-2,14) p = 0,009	1,24 (0,90-1,70) p = 0,207	1,14 (0,73-1,79) P = 0,63	1,23 (0,85-1,78) p = 0,31	1,48 (0,84-2,63) p = 0,22	1,03 (0,59-1,79) p = 0,965		1,15 (0,7-1,89) p = 0,668
Zamora	1,54 (0,74-3,21) p = 0,321	1,35 (0,79-2,29) p = 0,337	1,08 (0,64-1,83) p = 0,883	1 (0,54-1,86) p = 0,886	1,07 (0,61-1,87) p = 0,928	1,29 (0,63-2,63) p = 0,602	1,12 (0,56-2,25) p = 0,893	1,15 (0,7-1,89) p = 0,668	

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: Tasa bruta de incidencia: tasa anual de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años.

9.19. ANEXO 19: RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES EN POBLACION RURAL ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA DE TUMORES INFANTILES EN POBLACION RURAL ENTRE PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN 2003-2014									
	Ávila	Burgos	León	Palencia	Salamanca	Segovia	Soria	Valladolid	Zamora
Ávila		1,41 (0,77-2,57) p = 0,333	1,24 (0,72-2,14) p = 0,515	1,17 (0,59-2,33) p = 0,777	1,06 (0,6-1,86) p = 0,962	1,38 (0,77-2,49) p = 0,346	1,5 (0,73-3,06) p = 0,353	1,64 (0,96-2,78) p = 0,086	1,08 (0,57-2,07) p = 0,934
Burgos	1,41 (0,77-2,57) p = 0,333		1,13 (0,7-1,83) p = 0,7	1,2 (0,63-2,26) p = 0,69	1,33 (0,81-2,2) p = 0,321	1,02 (0,6-1,73) p = 0,94	1,07 (0,55-2,07) p = 0,987	1,16 (0,73-1,85) p = 0,6	1,3 (0,72-2,34) p = 0,475
León	1,24 (0,72-2,14) p = 0,515	1,13 (0,7-1,83) p = 0,7		1,06 (0,59-1,89) p = 0,965	1,18 (0,76-1,81) p = 0,529	1,11 (0,7-1,77) p = 0,735	1,21 (0,65-2,23) p = 0,663	1,32 (0,89-1,94) p = 0,193	1,15 (0,67-1,95) p = 0,714
Palencia	1,17 (0,59-2,33) p = 0,777	1,2 (0,63-2,26) p = 0,69	1,06 (0,59-1,89) p = 0,965		1,11 (0,61-2,03) p = 0,85	1,18 (0,63-2,2) p = 0,717	1,28 (0,61-2,68) p = 0,65	1,39 (0,79-2,46) p = 0,31	1,08 (0,55-2,13) p = 0,955
Salamanca	1,06 (0,6-1,86) p = 0,962	1,33 (0,81-2,2) p = 0,321	1,18 (0,76-1,81) p = 0,529	1,11 (0,61-2,03) p = 0,85		1,31 (0,81-2,13) p = 0,334	1,42 (0,75-2,67) p = 0,36	1,55 (1,02-2,35) p = 0,048	1,03 (0,59-1,79) p = 0,963
Segovia	1,38 (0,77-2,49) p = 0,346	1,02 (0,6-1,73) p = 0,94	1,11 (0,7-1,77) p = 0,735	1,18 (0,63-2,2) p = 0,717	1,31 (0,81-2,13) p = 0,334		1,08 (0,56-2,08) p = 0,944	1,18 (0,76-1,85) p = 0,533	1,28 (0,72-2,28) p = 0,495
Soria	1,5 (0,73-3,06) p = 0,353	1,07 (0,55-2,07) p = 0,987	1,21 (0,65-2,23) p = 0,663	1,28 (0,61-2,68) p = 0,65	1,42 (0,75-2,67) p = 0,36	1,08 (0,56-2,08) p = 0,944		1,09 (0,6-2) p = 0,892	1,38 (0,68-2,8) p = 0,475
Valladolid	1,64 (0,96-2,78) p = 0,086	1,16 (0,73-1,85) p = 0,6	1,32 (0,89-1,94) p = 0,193	1,39 (0,79-2,46) p = 0,31	1,55 (1,02-2,35) p = 0,048	1,18 (0,76-1,85) p = 0,533	1,09 (0,6-2) p = 0,892		1,51 (0,9-2,54) p = 0,15
Zamora	1,08 (0,57-2,07) p = 0,934	1,3 (0,72-2,34) p = 0,475	1,15 (0,67-1,95) p = 0,714	1,08 (0,55-2,13) p = 0,955	1,03 (0,59-1,79) p = 0,963	1,28 (0,72-2,28) p = 0,495	1,38 (0,68-2,8) p = 0,475	1,51 (0,9-2,54) p = 0,15	

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; T. bruta: Tasa bruta de incidencia: tasa anual de casos nuevos por millón de niños; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. Tasas anuales medias de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años.

9.20. ANEXO 20: COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER INFANTIL EN CYL Y EN COMUNIDADES AUTÓNOMAS CON REGISTROS DE TUMORES INFANTILES DE BASE POBLACIONAL

CLASIFICACIÓN ICCC-3	Población media de niños < 15 años		n	Tasa bruta	ASRw	IC 95%	Razón de tasas de incidencia	IC 95%	p-valor
I. Leucemias	CyL	296.776	155	43,52	44,46	37,67-52,21	1,05	0,89-1,23	0,628
	CCAA RBP	3.582.084	1.790	46	46,7	44,7-49,3			
II. Linfomas	CyL	296.776	96	26,96	25,05	20,24-30,75	1,57	1,27-1,94	0,000
	CCAA RBP	3.582.084	739	19,6	19,2	17,8-20,6			
III. SNC y médula	CyL	296.776	139	39,03	39,98	33,53-47,4	1,3	1,1-1,55	0,003
	CCAA RBP	3.582.084	1.286	34,2	34,4	32,5-36,3			
IV. Sistema nervioso simpático	CyL	296.776	48	13,48	15,76	11,58-20,94	1,2	0,9-1,62	0,245
	CCAA RBP	3.582.084	480	12,8	13,5	12,3-14,7			
V. Retinoblastomas	CyL	296.776	15	4,21	5,14	2,85-8,5	1,02	0,6-1,73	0,959
	CCAA RBP	3.582.084	177	4,7	5	4,3-5,7			
VI. Renales	CyL	296.776	34	9,56	10,77	7,42-15,14	1,48	1,03-2,11	0,04
	CCAA RBP	3.582.084	278	7,4	7,7	6,8-8,6			
VII. Hepáticos	CyL	296.776	8	2,25	2,79	1,22-5,49	1,32	0,64-2,74	0,586
	CCAA RBP	3.582.084	73	1,9	2	1,6-2,5			
VIII. Óseos	CyL	296.776	41	11,51	10,49	7,50-14,39	1,54	1,11-2,13	0,012
	CCAA RBP	3.582.084	322	8,6	8,2	7,3-9,2			
IX. Sarcomas de tejidos blandos	CyL	296.776	30	8,42	8,66	5,80-12,48	1,06	0,73-1,53	0,852
	CCAA RBP	3.582.084	343	9,1	9,1	8,2-10,1			
X. Gonadales y células germinales	CyL	296.776	15	4,21	4,33	2,41-7,28	1,05	0,62-1,78	0,961
	CCAA RBP	3.582.084	190	5	5,1	4,3-5,8			
XI. Neoplasias epiteliales	CyL	296.776	30	8,42	8,25	5,53-11,95	2,94	1,98-4,39	0,000
	CCAA RBP	3.582.084	123	3	2,9	2,4-3,4			
XII. Otros tumores	CyL	296.776	4	1,12	0,99	0,26-2,75	6,90	1,48-27,13	0,015
	CCAA RBP	3.582.084	7	0,2	0,2	0,1-0,3			
TOTAL	CyL	296.776	615	172,69	176,67	162,77-191,48	1,28	1,18-1,39	0,000
	CCAA RBP	3.582.084	5.808	152,4	154,1	150,1-158,1			

IC 95%: intervalos de confianza al 95%; S.N. simpático: sistema nervioso simpático; SNC: sistema nervioso central; Tasa bruta de incidencia: tasa anual media de casos nuevos por millón de niños menores de 15 años; ASRw: tasa estandarizada por la población mundial. 0-14 años. N. epiteliales: neoplasias epiteliales. CyL: Castilla y León. CCAA RBP: Comunidades autónomas con registro de base poblacional.

NOTA: La razón de tasas se calculó poniendo en el numerador la mayor tasa de la comparación entre cada grupo.

9.21. ANEXO 21: DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL, EDAD Y SEXO

DISTRIBUCIÓN DE CASOS EN FUNCIÓN DEL GRUPO TUMORAL, EDAD Y SEXO							
GRUPOS DIAGNÓSTICOS		CASTILLA Y LEÓN 2003-2014			RETI-SEHOP 1980-2014		
		n	%	Razón de masculinidad M/F	n	%	Razón de masculinidad M/F
I. Leucemias	Total	155	24,56		6.333	26,5	
	Niños	73	47,1	0,89	3.587	56,6	1,31
	Niñas	82	52,9		2.745	43,3	
II. Linfomas	Total	96	15,21		3.165	13,2	
	Niños	67	69,79	2,31	2.203	69,6	2,29
	Niñas	29	30,21		961	30,4	
III. SNC y ME	Total	139	22,03		5.014	20,9	
	Niños	80	57,55	1,36	2.785	55,5	1,25
	Niñas	59	42,45		2.228	44,4	
IV. SNS	Total	48	7,61		2.384	9,9	
	Niños	30	62,5	1,67	1.302	54,6	1,2
	Niñas	18	37,5		1.082	45,4	
V. RTB	Total	15	2,38		727	3	
	Niños	10	66,67	2	377	51,9	1,08
	Niñas	5	33,33		350	48,1	
VI. Tumores renales	Total	34	5,39		1.428	6	
	Niños	18	52,94	1,13	714	50	1
	Niñas	16	47,06		714	50	
VII. Tumores hepáticos	Total	8	1,27		317	1,3	
	Niños	4	50	1	206	65	1,86
	Niñas	4	50		111	35	
VIII. Tumores óseos	Total	41	6,5		1.645	6,9	
	Niños	22	53,66	1,16	901	54,8	1,21
	Niñas	19	46,34		744	45,2	
IX. Sarcomas de tejidos blandos	Total	30	4,75		1.680	7	

	Niños	21	70	2,33	974	58	1,38
	Niñas	9	30		705	42	
X. Gonadales y cél. germinales	Total	15	2,38		762	3,2	
	Niños	3	20	0,25	338	44,4	0,8
	Niñas	12	80		424	55,6	
XI. N. epiteliales	Total	30	4,75		457	1,9	
	Niños	18	60	1,5	201	44	0,79
	Niñas	12	40		255	55,8	
XII. Otros tumores	Total	4	0,63		65	0,3	
	Niños	1	25	0,33	36	55,4	1,24
	Niñas	3	75		29	44,6	
TOTAL	Total	615	100		23.977	100	
	Niños	347	56,42	1,29	13.624	56,8	1,32
	Niñas	268	43,58		10.348	43,2	

Distribución porcentual de tumores infantiles en función al grupo tumoral en la serie castellano-leonesa y RETI-SEHOP [95]

IN MEMORIAM

**Esa noche tuve un sueño
Donde volvistéis a aparecer
Abrazándome en silencio
Y así os recordaré.**

*En recuerdo de mi querida amiga Noemí,
de mis abuelos Carmen y Teodoro, tíos Chéncho y Flavia
y de nuestros pequeños, Raúl, Miguel, Laura y Marco,
que también se fueron.*

