



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE INCIDENCIA,
SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO DE
EFECTOS TARDIOS EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2022-2023

Autor: Pablo Marcos Canchaya

Tutor: Dr. Hermenegildo González García



1. ÍNDICE

2.	RESUMEN	3
3.	INTRODUCCIÓN	4
4.	OBJETIVOS	7
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	8
6.	RESULTADOS	10
	A) INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN CASTILLA Y LEÓN	10
	B) SERIE HOSPITALARIA. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE EFECTOS TARDÍOS.....	13
7.	DISCUSIÓN	18
8.	CONCLUSIONES	21
9.	BIBLIOGRAFÍA	22
10.	ANEXOS	24
	ANEXO I	24
	ANEXO II	25

2. RESUMEN

Objetivos: Estudiar la incidencia y supervivencia del cáncer infantil en Castilla y León (CyL) en el periodo de 2010 a 2020 y analizar los efectos secundarios tardíos y segundas neoplasias en una muestra de supervivientes y discutir sus repercusiones.

Material y métodos: Estudio de incidencia y supervivencia (2010-2020) de cáncer infantil en CyL (Fuente: Registro Autonómico de Tumores Infantiles de CyL) y estudio de cohortes retrospectivo en supervivientes al cáncer infantil (2013-2020) (Fuente: historias clínicas de la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid y una encuesta a los padres). La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado y el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

Resultados: En CyL entre 2010 y 2020 se registraron 580 tumores (V/M: 1,2), predominando Neoplasias del SNC (27,8%), Leucemias (22,9%) y Linfomas (18,3%). La tasa de incidencia bruta fue de 177,71 (TAm: 180,27) casos por millón para ambos sexos. La supervivencia global a 5 años en la cohorte 2010-2015 fue de 79,2% (IC 95%: 74,8-83,8%) y para los de comportamiento maligno del 77,2% (IC 95%: 74,8-83,8). Con una mediana de seguimiento de de 4,5 años, en un 47,7% apareció algún efecto tardío y en el 27,7% varios. De forma significativa presentaron algún efecto tardío los sometidos a QMT o RT: 36 (52,2%) versus (vs) 2 (14,3%) ($p = 0,009$) (RR: 3,65, IC95%= 1,0-13,4); en receptores de TPH: 8 (80%) vs 30 (41,1%) ($p = 0,023$) (RR: 1,94, IC95%: 1,3-2,9) y en afectos de tumores del SNC: 21 (65,5%) vs 17 (33,3%) ($p = 0,004$) (RR: 1,97, IC95%: 1,2-3,1). Presentaron mayor riesgo de varios efectos tardíos los sometidos a TPH: 8 (80%) vs 15 (20,5%) ($p < 0,001$) (RR: 2,25, IC95%: 3,9-6,7) y los afectos de tumores del SNC: 13 (40,6%) vs 10 (19,6%) ($p = 0,034$) (RR= 2,07, IC95%: 1,03-4,1). Hubo más efectos tardíos neurocognitivos en el grupo de tumores cerebrales: 15 (46,9%) vs 4 (7,8%) ($p < 0,001$, RR: 5,97 IC95%: 2,1-16,4) y más efectos endocrinológicos en los sometidos a TPH: 6 (60%) vs 7 (9,6%) ($p = 0,001$, RR: 6,25, IC95%: 2,6-14,8). Los efectos psicosociales fueron mayores en los tratados con QMT: 18 (27,7%) vs 0 (0%) ($p = 0,07$) y en los sometidos a TPH: 5 (50%) vs 13 (17,8%) ($p = 0,035$, RR: 4,61 IC95%: 1,1-18,3).

Conclusiones: La tasa de incidencia bruta en CyL fue ligeramente superior a las tasas españolas y europeas. La supervivencia a 5 años en CyL fue similar a la de registros europeos y nacionales. Con una mediana de seguimiento de 4,5 años ya se encuentra un número importante de alguno o varios efectos tardíos (predominantemente neurocognitivos y endocrinológicos). Es necesario implantar programas de seguimiento, detección y tratamiento de efectos tardíos para así disminuir su impacto.

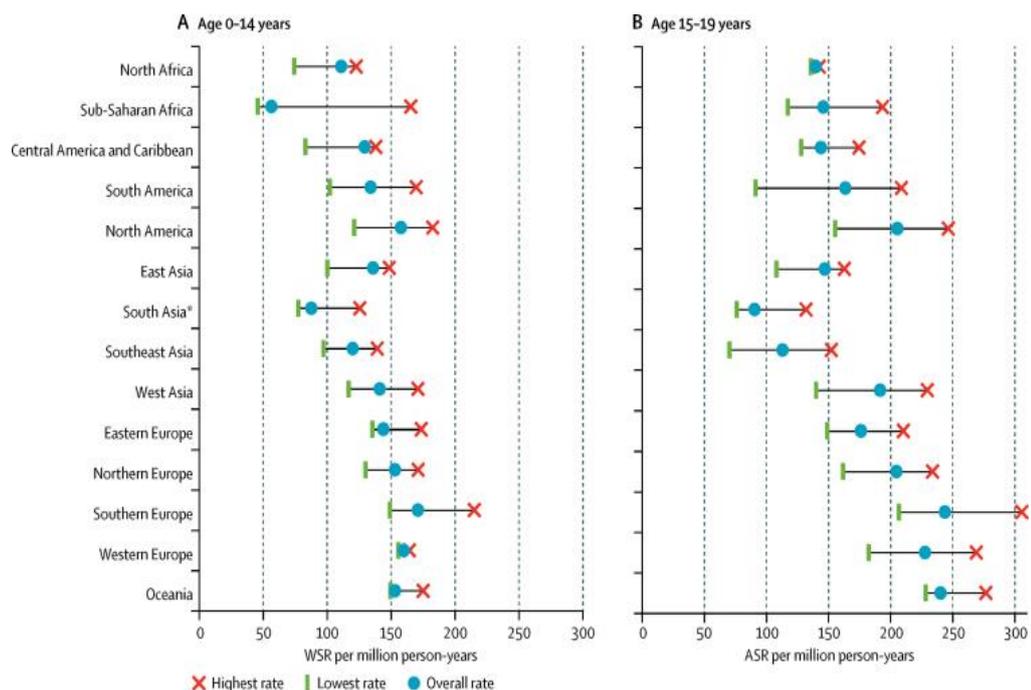
3. INTRODUCCIÓN

El cáncer se define como un conjunto heterogéneo de enfermedades malignas de origen genético caracterizadas por una proliferación celular anormal, monoclonal, autónoma, progresiva y destructiva, que sin tratamiento conduce a la muerte precoz del individuo. En concreto, el cáncer infantil es una patología que tiene unas implicaciones socio-sanitarias muy relevantes dado el momento de la vida en el que se produce. Si bien tiene un mejor pronóstico y tasa de curación que la enfermedad maligna en el adulto, sigue ocupando el primer lugar en las principales causas de muerte por enfermedad en niños de más de un año de edad (1,2,3).

En la figura 1 se muestran las tasas de incidencia de cáncer infantil y de la adolescencia ajustadas para la población mundial de referencia a nivel mundial (TAm), mostrando importantes diferencias entre regiones, con menos incidencia en Asia y Sudamérica (4). Esas diferencias se podrían explicar por desemejanzas en la predisposición genética, factores ambientales, estilos de vida, recursos sanitarios, adecuación de los programas de seguimiento y tratamiento y por la propia calidad de los registros estatales (4). En el caso concreto del continente europeo, son llamativas las diferencias de incidencia entre zonas. De esta forma, las mayores tasas se dan en las regiones del sur (superiores de media a los 170 casos por millón), seguidas de las del oeste (160 casos por millón), tasas medias en el este (150 casos por millón) y las inferiores en el norte de Europa (140 casos por millón) (figura 1) (4).

4

Figura 1: Diferencias mundiales y entre regiones europeas de incidencia del cáncer infantil global (4)



En nuestro país, según el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) (5,6), en el año 2021 se diagnosticaron en España 967 nuevos casos de tumores infantiles (frente a los 1.012 del año 2020) en niños entre 0 y 14 años y 149 casos entre los 15 y 19 años (frente a los 138 del año 2020). El RETI-SEHOP dispone además de información epidemiológica procedente de los registros poblacionales con una incidencia de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños. Esto supone unas cifras inferiores a las correspondientes al sur de Europa y nos sitúa en una posición similar a la de otros países del entorno como Alemania, Francia y Reino Unido (5,6).

El patrón diagnóstico tumoral es cambiante en función de la edad; de esta manera, en menores de un año predominan los neuroblastomas; las leucemias son las más frecuentes en el grupo etario de 1-4 años (44.9%) y en los niños de 5-9 años y 10-14 años los tipos de enfermedad maligna más habituales engloban a la asociación de leucemias, tumores del SNC y linfomas, suponiendo las tres cuartas partes de los tumores diagnosticados (2).

En Europa y en España se ha observado un aumento de la incidencia anual de cáncer infantil desde los años 70 del siglo XX, con un incremento anual medio del 1,1%, mostrando estabilización desde la década de los 90 del siglo pasado (2,6).

5

La supervivencia del cáncer infantil ha ido mejorando sucesivamente en países desarrollados. Así, en España ha aumentado 23 puntos (43%) desde 1980 alcanzando en los casos diagnosticados en 2.005/2.006 una supervivencia a 5 años del 75% (5,6).

Muchos supervivientes de cáncer infantil tienen un riesgo importante de morbilidad y mortalidad tardía derivado del tratamiento oncológico. La toxicidad que suponen las opciones terapéuticas habituales (quimioterapia, radioterapia y cirugía) incluye efectos a largo plazo relacionados con segundas neoplasias y efectos tardíos no oncogénicos (Tabla 1) (7). La implementación de una vigilancia con programas de screening en relación a las complicaciones asociadas al tratamiento oncológico infantil nos da la posibilidad de detectar las morbilidades más frecuentes e intentar aplicar medidas preventivas, paliativas o rehabilitadoras (7). Mención especial merecen las secuelas endocrinológicas puesto que son las más comunes y afectan al 40-60% de los supervivientes. Las alteraciones del crecimiento y la disfunción gonadal y tiroidea suponen el grueso de este tipo de complicaciones. Los tumores del sistema nervioso central, leucemias y linfomas son los que presentan más secuelas. Las terapias que conllevan un mayor riesgo son la radioterapia craneal y el trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tabla 1: Complicaciones relacionadas con el tratamiento oncológico por órgano/sistema
Modificada de cita bibliográfica (7).

ÓRGANO/SISTEMA	POTENCIALES EFECTOS TARDÍOS
Psicosocial/Comportamental	Ansiedad, depresión, anorexia nerviosa, conductas de riesgo
Neurocognitivo	Déficit de atención, problemas de aprendizaje, deterioro de funciones ejecutivas
Auditivo	Pérdida de audición
Ocular	Cataratas, xeroftalmía, retinitis, lesiones del nervio óptico
Oral/Dental	Agenesia dental o de raíz, microdontia, xerostomía, osteoradionecrosis
Dermatológico	Fibrosis y alteración de la pigmentación
Cardiovascular	Miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria, pericarditis
Pulmonar	Fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial
Gastrointestinal	Estenosis esofágica, enfermedad veno-oclusiva del hígado, obstrucción intestinal, fístulas
Tracto Urinario	Insuficiencia renal, cistitis hemorrágica, fibrosis vesical
Musculoesquelético	Disminución de la DMO, osteonecrosis, escoliosis/cifosis, discrepancia longitud miembros, hipoplasia
Neurológico	Neuropatía periférica, ictus, leucoencefalopatía
Reproductor	Disfunción gonadal, infertilidad
Endocrino/Metabólico	Sobrepeso/obesidad, deficiencia de GH, hipotiroidismo, pubertad precoz, diabetes mellitus
Inmunológico	Hipoesplenismo funcional, infecciones crónicas
Segundas neoplasias	Relacionadas con la terapia en leucemias, cánceres de piel, cerebro, tiroides, mama, colon, recto

6

Los efectos tardíos neurocognitivos son muy comunes como secuela de tumores cerebrales y en niños que han recibido irradiación profiláctica craneal, aunque pueden aparecer con cualquier tipo de tratamiento oncológico. Los dominios neurocognitivos más frecuentemente afectados son la atención, las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. El coeficiente intelectual puede disminuir 1 o más desviaciones estándar y algunos niños llegan a sufrir una caída de 3 a 4 puntos al año, pudiendo llegar a una meseta en algunos casos (8). Todo ello puede contribuir a un empeoramiento o limitación de las habilidades académicas e intelectuales. Parece ser que la edad temprana al diagnóstico y el género femenino son factores de riesgo para sufrir este tipo de complicaciones (8).

El riesgo de lesión cardíaca depende principalmente de la dosis acumulada de antraciclinas, que se utiliza en aproximadamente el 60% de los pacientes pediátricos

con cáncer. En la actualidad, sin embargo, los protocolos pediátricos han ido adaptando las dosis acumulativas para intentar disminuir los efectos cardiacos, que no obstante pueden llegar a aparecer de forma muy tardía (7)

Otros órganos pueden verse afectados con menor frecuencia como el pulmón (fibrosis pulmonar, neumopatía restrictiva-obstruictiva y neumonía intersticial tardía), riñón (nefropatías glomerulares o tubulares), el sistema óseo (osteopenia, osteoporosis, necrosis avascular, lesiones óseas por esteroides), el ojo y la visión (cataratas por radioterapia, esteroides y busulfán y pérdidas de agudeza visual por la propia afectación tumoral o derivada del tratamiento), el sistema auditivo (sordera neurosensorial a los sonidos de alta frecuencia después del tratamiento con dosis acumuladas de cisplatino), complicaciones neurológicas como la neuropatía periférica, el ictus o más raramente leucoencefalopatía, afectación cutánea o disfunción inmunitaria secundaria (7,8).

Para ilustrar la problemática de los segundos tumores se puede utilizar el ejemplo de Alemania donde se llevó a cabo un estudio de seguimiento de 47.650 pacientes con cáncer no mayor de 14 años desde 1980-2014. El diagnóstico de segundos tumores fue mayor para los pacientes que habían sufrido como primera neoplasia una de tipo sistémico que para los tumores sólidos. También fue mayor la incidencia en mujeres (se vio un riesgo en ellas 7,08 veces mayor que la población general alemana frente al riesgo de los varones a estudio que fue 5,83 veces mayor) lo que es debido al padecimiento de cáncer de mama como segunda neoplasia (9).

7

Es necesario comprender también que los supervivientes de cáncer infantil están en riesgo de alteración del desarrollo psicosocial. El impacto inmediato de un diagnóstico de neoplasia maligna y la necesidad de tratamiento oncológico puede resultar en sufrimiento agudo y/o adaptación inadecuada, oportunidades educativas perdidas y reducción de la interacción social con los demás niños, así los supervivientes son claramente más tendentes a padecer síntomas de ansiedad y depresión, falta de atención o comportamiento antisocial (10). Dentro de la problemática psicosocial también es preocupante la afectación familiar, tanto de los padres como de los hermanos ante el un largo proceso que genera incertidumbres y desestabilización del entorno (11,12).

4. OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es conocer la incidencia y supervivencia del cáncer infantil en Castilla y León durante los años 2010 hasta el año 2020 así como

hacer un análisis y discusión acerca de los efectos secundarios, tardíos y segundos tumores asociados al mismo.

Objetivos específicos:

1. Estudiar la incidencia del cáncer infantil en Castilla y León en el periodo de 2010 a 2020, especificando datos de forma global, por grupo y subgrupo tumoral, por edad y sexo y compararlos con las series nacionales e internacionales publicadas.
2. Aportar datos de supervivencia al cáncer infantil en la Comunidad de Castilla y León, en el periodo de estudio, analizando los datos de forma global, por grupos tumorales, sexo y edad.
3. Analizar en una muestra de supervivientes de cáncer infantil los efectos secundarios, tardíos y segundas neoplasias y discutir las repercusiones que pueden conllevar en el desarrollo individual, físico y psicosocial.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

8

Estudio descriptivo, analítico de incidencia y supervivencia en la población pediátrica (niños de 0-15 años) afecta de cáncer en Castilla y León, analizando diferencias por sexo, grupos de edad y tipos de tumores. Estudio de seguimiento (cohortes retrospectivo) de efectos secundarios tardíos y segundas neoplasias en pacientes diagnosticados de cáncer infantil en Valladolid.

La población de estudio fue todo paciente menor de 15 años residente en la comunidad de Castilla y León, con un primer diagnóstico de patología tumoral entre 2010 y 2020 para el estudio de incidencia y supervivencia en la Comunidad Autónoma. Para el estudio sobre efectos secundarios tardíos, segundas neoplasias y repercusión psicosocial se analizó una muestra de pacientes diagnosticados de cáncer infantil durante el periodo 2013-2020 en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid, con un tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de cada caso hasta febrero de 2023.

Se incluyeron los tumores con comportamiento mayor o igual a 2 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3) (13) o diagnóstico clínico equivalente, excluyendo los tumores de piel, a excepción del melanoma. También se incluyen todos los tumores del sistema nervioso central. La información sobre el diagnóstico de cáncer de cada caso se efectuó siguiendo las

normas consensuadas internacionalmente (IARC) (14), y son clasificados en 12 grandes grupos, siguiendo la Internacional Classification of Childhood Cancer, 2005 (ICCC-3) (15).

Criterios de exclusión: Excepto para los papilomas de vejiga (comportamiento incierto, código 1) y los tumores del SNC, hipófisis y glándula pineal, no se registrarán 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.

Las variables de estudio fueron: Código de identificación del paciente (CIP), fecha de nacimiento (día, mes y año) y sexo (varón o mujer). Las variables clínicas: Fecha de diagnóstico de cáncer infantil (día, mes y año); edad al diagnóstico (años y meses); grupo etario: menores de 1 año de edad, de 0-4 años de vida, de 5-9 años de vida, de 10-14 años de vida; grupo tumoral de la clasificación ICCC-3; subgrupo tumoral de la clasificación ICCC-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); efectos secundarios tardíos, segundas neoplasias, repercusión social y psicosocial. Los efectos neurocognitivos se valoraron afectados si presentaron déficit de atención, problemas de aprendizaje o deterioro de funciones ejecutivas, los psicosociales si presentaron ansiedad, depresión, conductas de riesgo o anorexia nerviosa, la afectación pulmonar por neumonitis intersticial o bronquiolitis obliterante, la afectación neurológica por la presencia de neuropatía periférica, ictus o encefalopatía y el resto de órganos o sentidos por su afectación o no. Los efectos neurocognitivos y psicosociales se complementaron con una encuesta a padres de los niños en seguimiento, valorándose 5 preguntas, las cuatro primeras relacionadas con otros aspectos psicosociales y la última en relación al aspecto neurocognitivo percibido por los padres: 1) ¿Tiene/presenta su hijo malhumor o cambia mucho de humor?, 2) ¿Su hijo parece triste/ no quiere estar con los demás?, 3) ¿Su hijo tiene problemas para hacer o mantener amigos? 4) ¿Tiene problemas de salud mental?, 5) ¿Tiene problemas para aprender en el colegio?

Fuentes de datos:

- Estudio de incidencia y supervivencia del cáncer infantil en Castilla y León: Registro Autonómico de Tumores Infantiles de Castilla y León creado en el año 2010 de base poblacional (RPTINCYL) (16).

- Estudio de seguimiento sobre efectos secundarios tardíos, segundas neoplasias y repercusión psicosocial: registros de historias clínicas de pacientes tratados en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid y encuesta a padres de aspectos psicosociales y neurocognitivos.

De las variables cuantitativas se expresan la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), y la frecuencia relativa (%). Para el cáncer infantil la tasa bruta de incidencia (TB) determina el número de casos nuevos durante un año por cada millón de niños menores de 15 años. Además, se han calculado tasas específicas por grupos de edad y sexo. 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), con media anual de población infantil de 296.776 niños menores de 15 años. 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, calculándose la tasa de incidencia estandarizada a la población mundial por millón de niños (TAm) y su intervalo de confianza al 95%.

10

La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado y el test exacto de Fisher de dos colas. Se calculó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) para estimar el incremento de riesgo de efectos tardíos entre paciente en seguimiento de acuerdo al sexo, tipos de tratamientos recibidos o agrupaciones de tumores. El análisis de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante el test del Log-Rank. El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 24. El estudio fue aprobado por el Comité de ética e Investigación Clínica del Área este de Valladolid (Anexo 1).

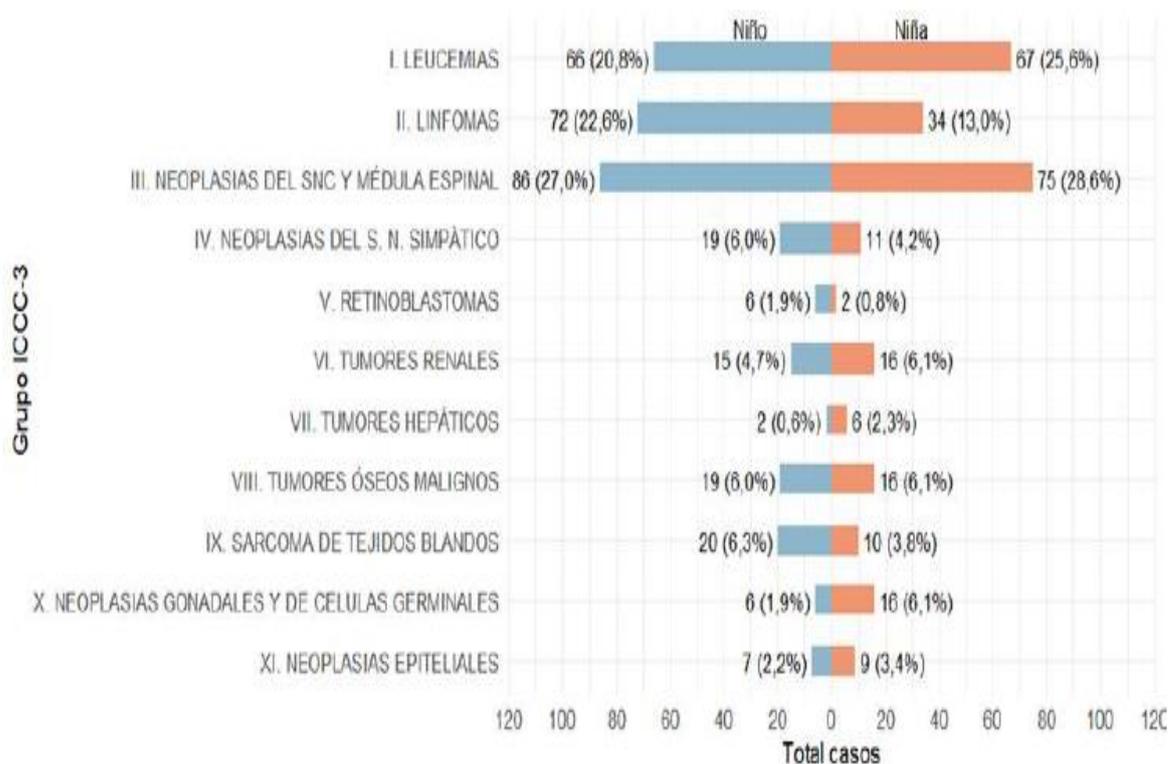
6. RESULTADOS

A) INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN CASTILLA Y LEÓN

En Castilla y León (RPTICYL) durante el periodo de estudio se registraron 580 tumores, el 54,8 % (318) fueron niños (razón de masculinidad: 1,2). El grupo de tumores más frecuente fue el de Neoplasias del SNC con 161 casos (27,8%) (malignos 95, inciertos 46 y benignos 20), seguido de Leucemias (133, 22,9%) y Linfomas (106,

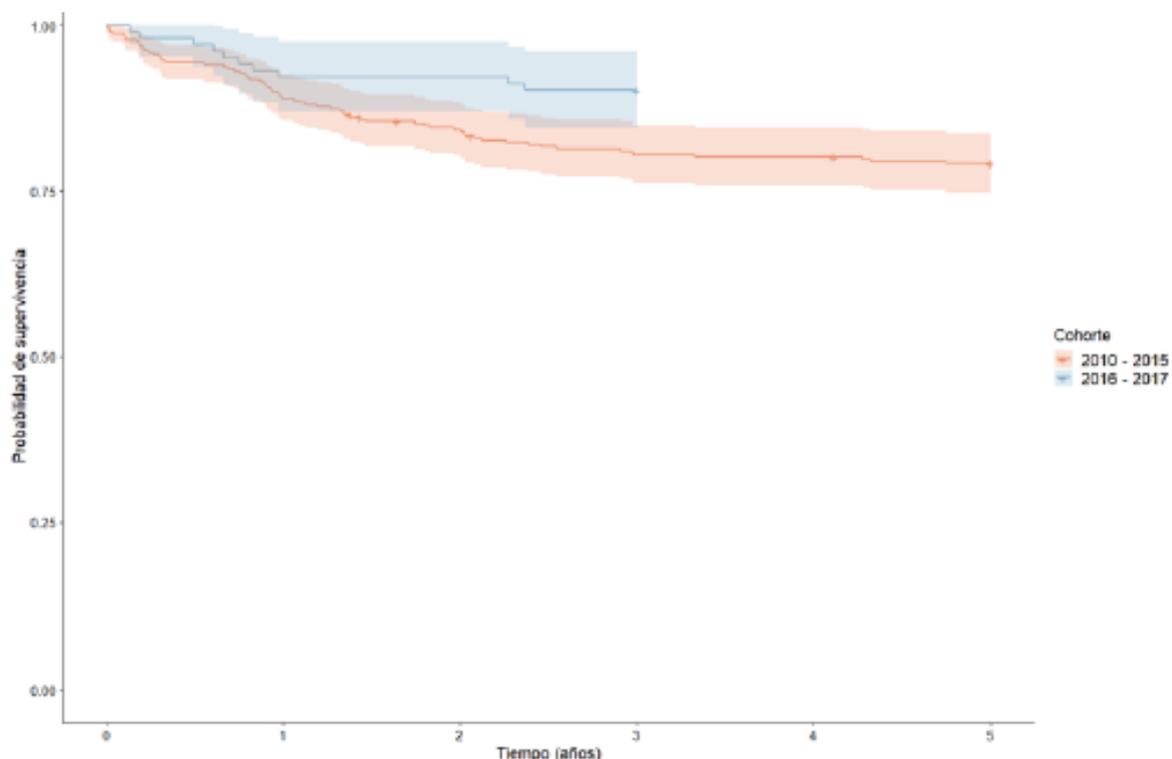
18,3%). Por sexo y considerando solo los malignos (511 casos), en niños el grupo más frecuente fue el de los linfomas (25,3%), seguidos de las leucemias (23,2%) y los tumores del SNC (18,9%) mientras que en niñas predominaron las leucemias (29,6%), tumores del SNC (18,1%) y los linfomas (15,0%) (Figura 2). La tasa de incidencia bruta fue de 177,71 (TAm: 180,27) casos por millón para ambos sexos (niños: TB: 189,58, TAm: 186,94; niñas: TB: 165,16, TAm: 173,62). Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo en el grupo de los linfomas, encontrando tasas más elevadas en niños con 41,31 (IC 95%: 31,98 - 52,87) que en las niñas con 20,60 casos por millón (IC 95%: 13,89 - 29,76). En todos los grupos de edad, las tasas globales fueron superiores en los varones (encontrando las mayores tasas en menores de un año), excepto en el de 1 a 4 años.

Figura 2: Distribución por grupo tumoral de la ICCC-3 y sexo de los tumores notificados. Número de casos y porcentaje. RPTICYL, 2010 – 2020.



La supervivencia del conjunto de los tumores notificados a 1, 3, 5 años en la cohorte 2010-2015 fue de 88,7%, 80,4% y 79,2% respectivamente y en la cohorte 2016-2017 de 92,2% a 1 año y 90,2% a los tres años (Figura 3).

Figura 3: Supervivencia observada para todos los tumores a 1, 3 y 5 años en la cohorte de incidencia 2010-2015 y a 1 y 3 años en la cohorte 2016-2017. RPTICYL.



12

Tabla 2: Supervivencia observada para todos los tumores a 1, 3 y 5 años en la cohorte de incidencia 2010-2015 y a 1 y 3 años en la cohorte 2016-2017. RPTICYL.

Cohorte de incidencia	n	Supervivencia observada a 1 año		Supervivencia observada a 3 años		Supervivencia observada a 5 años	
		%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
2010-2015	318	88,7	85,3 – 92,2	80,4	76,2 – 84,9	79,2	74,8 – 83,8
2016-2017	102	92,2	87,1 – 97,5	90,2	84,6 – 96,2	-	- -

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre menores y mayores de un año de edad, tanto para todos los tumores (64,6% versus 81,8%) como para los de comportamiento maligno (64,4% versus 79,6%). La mayor supervivencia a 5 años se observó en los linfomas (92,6%). Supervivencia en leucemias 77,8% y en las neoplasias del SNC: 64,4% para todos los tumores y 44,4% para los de comportamiento maligno. La supervivencia observada global a los 5 años en la cohorte 2010-2015 para todos los tumores notificados fue de 79,2%, ligeramente superior a la encontrada para los tumores de comportamiento maligno (77,2%), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre sexos (79,7% en los niños y 78,5% en niñas para todos los tumores y para los tumores de comportamiento maligno 78,6% en los niños y 75,5% en niñas).

B) SERIE HOSPITALARIA. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE EFECTOS TARDÍOS

Durante el periodo 2013-2020 se diagnosticaron de cáncer infantil 83 pacientes en la Unidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid. En la Tabla 3 se muestran los diagnósticos tumorales; la distribución por sexo con predominio de varones: razón de masculinidad de 1,3; por grupos de edad y el estado de supervivencia de los pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 6,25 (cuartiles: 3,50-10,42). La mediana de tiempo de seguimiento de los casos fue de 4,5 años (cuartiles: 2,67-7,08).

Tabla 3: Cáncer pediátrico en Valladolid (2013-2020) por tipo tumoral, sexo, grupo de edad al diagnóstico y estado de supervivencia.

TIPO TUMORAL ICCC-3	TOTAL n (%)	SEXO		GRUPO DE EDAD DIAGNÓSTICO				ESTADO DE SUPERVIVENCIA n (%)	
		Niños	Niñas	< 1 año	1-4 años	4-9 años	> de 9 años	Vivo	Muerto
Leucemias	14 (16,9)	7	7	2	6	5	1	14 (100,0)	0
Linfomas	10 (12,0)	9	1	0	1	1	8	10 (100,0)	0
SNC y Médula	32 (38,6)	17	15	2	7	9	14	24 (75,0)	8 (25,0)
Neuroblastomas	5 (6,0)	3	2	1	2	1	1	5 (100,0)	0
Renales	7 (8,4)	4	3	2	3	2	0	3 (42,9)	4 (57,1)
Hepáticos	1 (1,2)	1	0	0	0	1	0	1 (100,0)	0
Óseos	3 (3,6)	1	2	0	0	2	1	3 (100,0)	0
Sarcomas tejidos blandos	5 (6,0)	2	3	0	2	2	1	5 (100,0)	0
Geminales	2 (2,4)	1	1	0	0	0	2	2 (100,0)	0
Otras malignas Histiocitosis CL	4 (4,8)	2	2	0	1	2	1	4 (100,0)	0
Total, n (%)	83 (100,0)	47 (56,6)	36 (43,4)	7 (8,4)	22 (26,5)	25 (30,1)	29 (34,9)	71 (85,5)	12 (14,5)

La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 95% (IC95%: 0,89-0,97), 88% (IC95%: 0,77-0,93) y 86% (IC95%: 0,76-0,92) respectivamente. Fallecieron 8 (25%) de los 32 pacientes con tumores del SNC, siendo la supervivencia en este grupo tumoral significativamente menor (75%, IC95%: 0,55-0,87) en comparación con la agrupación

del resto de tumores (92%, IC95%: 0,79-0,97). Fallecieron 3 de los 4 tumores renales, todos ellos tumores de Wilms, siendo los casos fallecidos 2 casos de tumores anaplásicos y 1 caso bilateral blastematoso.

Recibieron QMT 65 niños (78,3%), Radioterapia (RT) 18 (21,7%), QMT o RT 69 (83,1%) y solamente Cirugía 14 (16,8%). Precisaron trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) 10 pacientes: 7 de los pacientes con leucemia (50%), 2 con tumores del SNC (uno con tumor teratoide rabdoide -autotrasplante- y uno con meduloblastoma y posterior síndrome mielodisplásico) y 1 un paciente con tumor óseo (sarcoma de Ewing pélvico) que recibió autotrasplante.

En la Tabla 4 se presenta la distribución por grupos tumorales y de forma global de los efectos tardíos en la serie. Presentó **algún efecto tardío** 38 pacientes (45,7%). Por sexo presentaron algún efecto tardío 18 (38,3%) de los 47 varones de la serie y 20 (55,6%) de las 36 mujeres ($p = 0,118$). Entre los pacientes que precisaron QMT o RT ($n=69$) presentaron algún efecto tardío 36 (52,2%), significativamente más que los que no precisaron ni QMT ni RT: 2 (14,3%) de los 14 ($p = 0,009$) (RR: 3,65, IC95%= 1,0-13,4). Presentaron algún efecto tardío 8 (80%) de los 10 que precisaron TPH, significativamente mayor que los 30 (41,1%) de los 73 que no recibieron TPH ($p = 0,023$) (RR: 1,94, IC95%: 1,3-2,9). La proporción de pacientes con tumores del SNC ($n = 32$) que presentó algún efecto tardío ($n = 21$, 65,5%) fue significativamente mayor que en la agrupación del resto de tumores, que presentaron efectos tardíos 17 (33,3%) de los 51 casos ($p = 0,004$) (RR: 1,97, IC95%: 1,2-3,1). Al considerar la presencia de **varios efectos tardíos** las diferencias por sexo disminuyeron: varones 11 (47,8%), mujeres 12 (52,2%) ($p = 0,225$) y se mantuvieron entre pacientes que precisaron QMT o RT: 22 (31,9%) versus 1 (7,1%) ($p = 0,059$) de forma no significativa, y también y de forma significativa entre los que precisaron TPH: 8 (80%) versus 15 (20,5%) ($p < 0,001$) (RR: 2,25, IC95%: 3,9-6,7) y en los pacientes con tumores del SNC frente al resto: 13 (40,6%) versus 10 (19,6%) ($p = 0,034$) (RR= 2,07, IC95%: 1,03-4,1).

Presentaron **efectos tardíos neurocognitivos** 19 casos (22,9%) (Tabla 4), 12 varones (25,5%) y 7 mujeres (19,4%), $p = 0,350$. En el grupo de tumores cerebrales ($n = 32$) 15 casos (46,9%) presentaron déficit neurocognitivo, mientras que en la agrupación del resto de otros tumores ($n= 51$) lo presentaron 4 (7,8%) ($p < 0,001$, RR: 5,97 IC95%: 2,1-16,4). De los 10 pacientes que precisaron TPH, 4 (40%) presentaron déficit neurocognitivo frente al 15 (20,5%) de los 73 que no lo precisaron ($p = 0,164$). De los 69 pacientes que recibieron QMT o RT, 19 (27,5%) presentaron déficit neurocognitivo frente al ningún paciente (0%) que no recibieron ni QMT ni RT ($p =$

Tabla 4 Efectos tardíos de la serie de casos en seguimiento (2013-2020) por grupo tumoral.

TIPO TUMORAL ICC-3	Algún efecto tardío	Solamente un efecto tardío	Varios efectos tardíos	Neuro cognitivo	Endocrinológico	Neurológ Neuurop. periférica	Pérdida de audición	Oculares	Psicosocial	Pulmonar	Segundas neoplasias
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Leucemias (n=14)	6 (42,8)	1 (7,1)	5 (35,7)	2 (14,3)	5 (35,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	3 (21,4)	2 (14,3)	0 (0)
Linfomas (n=10)	2 (20)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	0 (0)
SNC y Médula(n=32)	21 (65,6)	8 (25)	13 (40,6)	15 (46,9)	5 (15,6)	0 (0)	4 (12,5)	5 (15,6)	7 (21,9)	0 (0)	1 (3,1)
Neuroblastomas (n=5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renales (n=7)	1 (14,3)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Hepáticos (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Óseos (n=3)	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Sarcomas tejidos blandos (n=5)	3 (60)	3 (60)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (20)
Germinales (n=2)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Otras malignas Histiocitosis CL(n=4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total, n= 83 (% total)	38 (45,7)	15 (18,1)	23 (27,7)	19 (22,9)	13 (15,66)	2 (2,4)	4 (4,8)	6 (7,2)	18 (21,7)	2 (2,4)	2 (2,4)

0,018). De los 18 pacientes que recibieron RT, 9 (50%) presentaron déficit neurocognitivo frente a 10 (15,4%) de los 64 que no la recibieron ($p = 0,004$, RR: 3,25 IC95%: 1,5-6,7). De acuerdo a la clasificación de la OMS los tumores del SNC de tipo I y II son clasificados como de bajo grado y los tipos III y IV como de alto grado. En nuestra serie de los 32 casos de tumores del SNC, 19 fueron de bajo grado y 6 de ellos presentaron déficit neurocognitivo (31,6%), mientras que de los 13 de alto grado lo presentaron 9 (69,2%), $p = 0,04$.

Los **efectos tardíos endocrinológicos** estuvieron presentes en 13 casos (15,6%) (Tabla 4), sin diferencia por sexo: 7 varones (14,9%) y 6 mujeres (16,7%) en el tiempo de seguimiento. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes sometidos a QMT o QMT y RT o entre pacientes con tumores del SNC con respecto al resto. Los pacientes sometidos a TPH ($n = 10$), 6 de ellos (60%) presentaron efectos endocrinológicos y solamente 7 (9,6%) de los que no precisaron TPH ($n=66$) ($p= 0,001$, RR: 6,25, IC95%: 2,6-14,8). Los efectos endocrinológicos fueron muy variados: 5 casos de hipogonadismo hipergonadotropo, 2 panhipopituitarismo, 2 diabetes corticoidea, 1 pubertad precoz, 1 hipotiroidismo, 1 déficit de GH y 1 diabetes insípida. Los efectos tardíos endocrinológicos se registraron en cuatro tipos de tumores: leucemias con 5 casos (2 hipogonadismo hipergonadotropo, 2 diabetes corticoidea y 1 hipotiroidismo), tumores del SNC 5 casos (2 panhipopituitarismo en dos casos de craneofaringioma, 1 pubertad precoz, 1 déficit de GH, 1 diabetes insípida), tumores germinales ováricos 2 casos (2 hipogonadismos hipergonadotropos) y tumor óseo 1 caso (hipogonadismo hipergonadotropo).

Como **efectos tardío neurológicos** sólo se registraron dos pacientes con neuropatía periférica post-quimioterapia en un tumor renal y otro óseo; como **efectos tardíos auditivos** se registraron 4 casos de déficit de audición relacionados con QMT con platinos en 4 casos de tumores cerebrales (todos ellos meduloblastomas); los **efectos tardíos oculares** fueron 6 casos, 5 en pacientes con tumores cerebrales con afectación de vías ópticas (todos gliomas de bajo grado) y un caso de leucemia T con dos recidivas oculares; y los **efectos tardíos pulmonares** sólo se registraron en dos pacientes con leucemia que precisaron TPH y como complicaciones presentaron una bronquiolitis obliterante uno y enfermedad de injerto contra huésped pulmonar en el otro (Tabla 4). Ninguno de los pacientes en seguimiento presentó alteraciones cardíacas. Los **efectos psicosociales tardíos** estuvieron presentes a lo largo de la evolución en 18 pacientes (21,7%) con la distribución tumoral que se aprecia en la tabla 4. En 17 casos (94,4%) se registraron episodios de ansiedad-depresión y en un caso (5,6%)

anorexia nerviosa. Los 18 casos con efectos tardíos psicosociales habían recibido QMT (27,7%) frente a ningún caso (0%) en pacientes sin QMT ($p = 0,07$), 5 (50%) de los 10 que precisaron TPH presentaron efectos psicosociales frente a 13 (17,8%) de los 73 que no lo precisaron ($p = 0,035$, RR: 4,61 IC95%: 1,1-18,3) y sin diferencias entre pacientes que recibieron o no RT ni tampoco entre tumores cerebrales frente a otros tumores.

Solamente dos pacientes (2,4%) presentaron durante el tiempo de seguimiento una **segunda neoplasia**. Un caso de un niño con meduloblastoma que a los dos años de seguimiento fue diagnosticado de síndrome mielodisplásico y en el que el estudio de predisposición al cáncer fue positivo por deficiencia de reparación de los errores de la replicación del ADN (mutación homocigota MSH2). El segundo caso fue una niña afectada de sarcoma de partes blandas pterigopalatino que al finalizar la QMT, a los 12 meses desde el diagnóstico, presentó un osteosarcoma de la cabeza humeral derecha, siendo el estudio de predisposición tumoral negativo.

De los 83 pacientes de la serie hospitalaria se ofreció participar en la encuesta a los 71 padres de niños vivos y respondieron a la encuesta 48 (67,60%). Esta muestra estuvo representada por los padres de 28 varones (58,3%), 10 de las 14 leucemias, 8 de los 9 linfomas, 14 de los 24 tumores del SNC, 3 de 3 neuroblastomas, 1 de 7 tumores renales, 1 de 1 tumor hepático, 3 de los 3 tumores óseos, 4 de 5 sarcomas de tejidos blandos, 1 de los 2 germinales y 3 de las 4 Histiocitosis de CL.

A la pregunta a los padres sobre si su hijo presenta **mal humor** 27 (56,3%) contentaron que sí, más frecuente entre mujeres (70%) que en varones (46,4%) sin significación estadística ($p = 0,09$), y sin diferencias significativas entre pacientes que recibieron QMT o RT frente a los que no, ni entre los que precisaron TPH o no, ni entre pacientes con tumores del SNC frente al resto. A la pregunta a los padres sobre si su hijo **parece triste** 11 (22,9%) contentaron que sí y sin diferencias significativas por sexo ni entre pacientes que recibieron QMT o RT frente a los que no, ni entre los que precisaron TPH o no, ni entre pacientes con tumores del SNC frente al resto. A la pregunta a los padres sobre si su hijo **tiene problemas para hacer amigos** 16 (33,3%) contentaron que sí y sin diferencias significativas por sexo ni entre pacientes que recibieron QMT o RT frente a los que no, ni entre los que precisaron TPH o no, ni entre pacientes con tumores del SNC frente al resto. A la pregunta a los padres sobre si creen que su hijo **tiene problemas de salud mental** 4 (8,3%) contestaron que sí. A la pregunta a los padres sobre si su hijo **tiene problemas de aprendizaje** 21 (43,8%) contentaron que sí y sin diferencias significativas por sexo ni entre pacientes que recibieron QMT o

RT frente a los que no, ni entre los que precisaron TPH o no. En este aspecto los padres contestaron con más frecuencia que si entre pacientes con tumores del SNC (10 de 14, 71,4%) frente al resto de tumores (11 de 34, 32,4%) ($p = 0,015$).

7. DISCUSIÓN

En Castilla y León la tasa de incidencia bruta de cáncer infantil fue de 177,71 (TAm: 180,27) casos por millón para ambos sexos, tasas ligeramente superiores a los 164,3 casos por millón del conjunto de los 11 registros españoles homologados por la IARC en el periodo de 1990-2013 (6). El patrón de incidencia por tipo tumoral fue similar al de los registros españoles y de países europeos de nuestro entorno (1, 6), siendo los tres grupos diagnósticos más frecuentes los tumores del sistema nervioso central, las leucemias y los linfomas, sin diferencias relevantes respecto de los registros españoles en las tasas de incidencia de la mayoría de los grupos diagnósticos (6).

La supervivencia observada a los 5 años para los tumores malignos en la cohorte 2010-2015 fue de 77,2% (IC 95%: 74,8 – 83,8), similar a la encontrada en los registros europeos en el estudio de supervivencia (17,18) (77,9%; IC95%: 77,4 -78,3%) y la de todos los tumores (79,2%; IC 95%: 74,8-83,8%) semejante a la notificada para la misma cohorte en el Registro de Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana (RTICV) (19) (78,9%; IC 95%: 77,3%- 83,2%). Al igual que en este último registro, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 1, 3 y 5 años de los niños y las niñas para todos los tumores. En este análisis también se encontraron diferencias en la supervivencia entre el grupo de menores y mayores de 1 año tanto para todos los tumores (SO a 5 años 64,6% versus 81,8%), como para los tumores de comportamiento maligno (64,4 vs 79,6%), como también se aportan en otras series (17,18,19).

A la hora de comparar nuestros resultados sobre los efectos tardíos en supervivientes al cáncer en edad infantil, la principal dificultad la encontramos en que nuestro trabajo se ha realizado en supervivientes con un tiempo de seguimiento aún corto de 4,5 años (cuartiles: 2,67-7,08), por lo que es muy probable que con mayor tiempo de seguimiento algunos efectos tardíos adicionales puedan seguir apareciendo y sobre todo este tiempo de seguimiento es aún muy escaso para valorar la presencia de segundas neoplasia en nuestra serie.

Es interesante constatar en nuestra aportación, que con tan sólo 4,5 años de mediana de seguimiento la proporción de pacientes en los que aparece algún efecto tardío es ya del 47,7% y de varios efectos tardíos del 27,7%, tasas inferiores a las aportadas por series amplias y de mayor tiempo de seguimiento (más de 10 años) que

alcanzan entre el 65 al 74% de algún efecto tardío y hasta el 45% de varios concomitantes (20,21). De igual modo, en las series de seguimiento a más largo plazo (20) se aportan los efectos endocrinológicos como los más frecuentes efectos tardíos con hasta un 40% de los casos, seguidos por los neurocognitivos con frecuencia del 15-20%. En nuestra serie, sin embargo, predominaron los efectos neurocognitivos (22,9%), quizás debido a que en nuestra serie los endocrinológicos pueden estar aún subestimados por el escaso tiempo de seguimiento y también por la alta incidencia de tumores del SNC tanto en Castilla y León como en nuestra serie hospitalaria en relación a otras, tanto nacionales como internacionales, en las que es la leucemia el tumor más frecuente notificado (1,2,4,6,). Al igual que en otras series, la afectación neurocognitiva se asoció al padecimiento de tumores cerebrales, más aún de los de alto grado de la clasificación de la OMS y el uso de radioterapia (8) y son más intensas en el sexo femenino, con una menor edad al recibir el tratamiento y cuando las dosis de radiaciones son elevadas (22). En nuestra serie constan en la historia clínica diagnosticados efectos neurocognitivos en el 22,9% y como complemento al diagnóstico realizado se investigó mediante encuesta a los padres la percepción que ellos tienen sobre si tenían o no problemas de aprendizaje, contestando que si un 43,8% de los encuestados, asociado con mayor fuerza a los tumores cerebrales, lo que puede reflejar que la afectación neurocognitiva de los supervivientes al cáncer pudiera estar infraestimada si solamente se tiene en cuenta el diagnóstico médico.

Los efectos tardíos endocrinológicos estuvieron presentes en 13 casos (15,6%) en nuestra serie con un tiempo de seguimiento aún corto y se relacionaron con más riesgo con la utilización de trasplante de progenitores hematopoyéticos (recaídas de leucemias que precisan como parte del acondicionamiento radioterapia corporal total a dosis bajas). Sin embargo, en estudios de largos supervivientes la afectación final endocrinológica se estima en el 40% de los casos (20,21,22), siendo las alteraciones específicas las descritas en nuestra serie. A destacar que ya, con un tiempo de seguimiento aún corto, están diagnosticados de hipogonadismo 5 de los pacientes de la serie.

La afectación de otros órganos como la visión, oídos, pulmonar, efectos neurológicos o renal están menos representadas en nuestra serie, en concordancia en porcentajes de afectación de otras series más numerosas (20,21,22), y la escasa muestra en nuestro caso impide realizar otras consideraciones que las descriptivas. Ampliamente documentada en series previas (20,21,22, 23, 24) llama la atención, en nuestra serie, la ausencia de efectos cardiacos, a pesar de que por protocolo de seguimiento todo niño que recibe quimioterapia realiza seguimiento ecocardiográfico de

larga evolución. Esto pudiera deberse a que en nuestro periodo de estudio ya se han producido modificaciones de dosis máximas de antraciclina y otros fármacos cardiotoxicos para reducir su conocida toxicidad y también al escaso tiempo de seguimiento de nuestra muestra, en la que no se puede descartar que más tarde aparezcan casos de afectación miocárdica que están descritas incluso con décadas de latencia tras la exposición (22,23,24).

En el 10-20% de los supervivientes a largo plazo del cáncer infantil puede haber alteraciones psicológicas, como ansiedad-depresión o problemas conductuales (25), en consonancia con los hallazgos en nuestra serie (21,7%) en la que se asociaron con el empleo de QMT y TPH. Como complemento a este aspecto se constató en las preguntas de la encuesta que los padres consideraban a sus hijos con mal humor en el 56,3%, con tristeza al 22,9%, con problemas de hacer amigos al 33,3%, aunque sólo reconocieron problemas de salud mental el 8,3%. Consideramos, por tanto, que algunos aspectos psicosociales como los que se reflejan en las contestaciones de padres pueden quedar sin diagnosticar por los seguimientos establecidos de forma protocolaria, además de la repercusión social de la propia pareja (separaciones, estrés familiar) y de los hermanos.

Los supervivientes del cáncer infantil tienen un riesgo 19 veces mayor de desarrollar otro proceso maligno y supone una importante causa de muerte en los supervivientes (20,24,25), pero el tiempo de latencia desde la primera a la segunda neoplasia suele ser muy superior al tiempo de seguimiento de nuestra serie en la que hasta el momento se han documentado dos casos (2,4%), uno de ellos ligado a síndrome de predisposición. Así está documentado que a los 30 años de supervivencia la incidencia de segundas neoplasias en supervivientes puede llegar al 20%, siendo este uno de los aspectos en cuanto a prevención más relevantes a tener en cuenta en los supervivientes al cáncer infantil (26,27) junto a la cada vez más extendida limitación en lo posible de la radioterapia en los protocolos actuales o al menos su sustitución por protonterapia.

En definitiva, es muy importante el seguimiento a largo plazo de los supervivientes al cáncer pediátrico que además del acompañamiento que debe efectuar el médico de asistencia primaria, en España acuden cada año a una Unidad de Oncohematología Pediátrica para monitorizar los efectos tardíos de dicho tratamiento. Es necesaria, sin embargo y aún sin establecer de forma reglada en nuestro entorno, la adecuada transición de estos pacientes después de los 18 años cuando son dados de alta en estas unidades, como ya ocurre en programas específicos de seguimiento en otros países (28)

Como ya se ha expuesto, la principal limitación del presente estudio es el corto tiempo de seguimiento, por lo que las conclusiones de este trabajo deben hacer referencia a la mediana de tiempo de seguimiento del mismo. Otra limitación del trabajo es el diseño de seguimiento sin grupo control de individuos sanos, por lo que las diferencias encontradas en cuanto a riesgo se establecen entre diversos tipos de pacientes oncológicos, por agrupación de tumores o tratamientos recibidos. Teniendo en cuenta estas limitaciones, a continuación, se exponen las principales conclusiones del estudio.

8. CONCLUSIONES

1. La tasa de incidencia bruta de cáncer infantil en Castilla y León fue de 189,58 casos por millón en niños, ligeramente superior a las tasas españolas y europeas. El RPTICYL proporciona información que contribuye a la consolidación de la vigilancia epidemiológica del cáncer infantil en Castilla y León y España.
2. La supervivencia a los 5 años del cáncer infantil en Castilla y León en la cohorte 2010-2015 para todos los tumores fue del 79,2% (IC 95%: 74,8-83,8%) y para los de comportamiento maligno del 77,2% (IC 95%: 74,8-83,8), similar a la encontrada en los registros europeos y nacionales.
3. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 4,5 años la proporción de pacientes supervivientes al cáncer infantil en los que aparece algún efecto tardío es ya del 47,7% y de varios efectos tardíos del 27,7%.
4. En supervivientes al cáncer infantil, la probabilidad de que aparezca algún efecto tardío tras una mediana de seguimiento de 4,5 años aumenta ligada al uso de quimioterapia o radioterapia, con el uso de trasplante de médula y en los pacientes con tumores del sistema nervioso central y la probabilidad de presentar varios efectos tardíos con el uso de trasplante de médula y en tumores cerebrales.
5. En supervivientes al cáncer infantil, tras una mediana de seguimiento de 4,5 años aparecen efectos secundarios neurocognitivos con una frecuencia en torno al 20%, siendo mayor el riesgo en tumores cerebrales, efectos endocrinológicos en el 15%, con mayor riesgo en pacientes que precisaron trasplante de médula y efectos psicológicos en el 20%, con más riesgo en pacientes que fueron tratados con quimioterapia o trasplante de médula.
6. Se hace necesaria una estrategia de seguimiento a largo plazo y una organizada transición de la atención pediátrica a la edad adulta, para intentar prevenir y paliar los efectos tardíos de los supervivientes, que incluya seguimiento psicosocial y de aparición de segundas neoplasias.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:35-47.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36:277-85.
3. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol.* 2021 Apr; 71(Pt B):101662. doi: 10.1016/j.canep.2019.101662. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31924557.
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18:719-31.
5. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia, 2021.
6. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia, 2022.
7. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for late effects in childhood cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36:2216-22.
8. Askins MA, Moore BD. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. *J Child Neurol* 2008; 23:1160-71.
9. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115:385-92.
10. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuis MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol* 2018; 36:2190-7.
11. Kearney JA, Salley CG, Muriel AC. Standards of Psychosocial Care for Parents of Children with Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:S632-83.
12. Wawrzynski SE, Schaefer MR, Schvaneveldt N, Alderfer MA. Social support and siblings of children with cancer: A scoping review. *Psychooncology* 2021; 30:1232-45.
13. Jack A, Parkin DM, Percy C, Shanmugarathan S, Sobin LH, Whelan SL, et al. International classification of diseases for oncology. 3^a ed. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2000.
14. ENCR. Encr.eu [Internet]. Available from: <https://www.encl.eu/>
15. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103:1457-67.
16. Boletín Oficial de Castilla y León. Jcyl.es Núm 148 M, 3 de agosto D.; [Internet]. Available from: <https://bocyl.jcyl.es/boletines/2010/08/03/pdf/BOCYL-D-03082010-13.pdf>.

17. Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):23-34.
18. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018; 391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
19. Conselleria de Sanidad. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Registro de Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana (RTICV). Valencia: Generalitat Valenciana, 2022. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspWeb/epidemiologia/cancer/>. Consultado [20/03/2023].
20. Sklar CA. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(433):1-4. doi:10.1111/j.1651-2227.1999.tb14395.x
21. M.M. Geenen, M.C. Cardous-Ubbink, L.C. Kremer, C. Van den Bos, H. Van der Pal, R.C. Heinen, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2007; 297 (24): 2705–2715.
22. Dickerman JD. Efectos tardíos del tratamiento del cáncer infantil. *Pediatrics (Ed Esp).* 2007; 63:145-57.
23. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3): 421-435.
24. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, Winther JF. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* 2021 Apr; 71(Pt B):101733. doi: 10.1016/j.canep.2020.101733. Epub 2020 May 24. PMID: 32461035.
25. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer.* 1998; 34:694-8.25.
26. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93: 618-29. 28.
27. Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers (Basel).* 2021 May 26;13(11):2607.
28. Gebauer J, Baust K, Bardi E, et al. Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. *Oncol Res Treat.* 2020;43(3):61-69



ESTUDIO DE INCIDENCIA, SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO DE EFECTOS TARDIOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Autor: Pablo Marcos Canchaya Tutor: Dr. Hermenegildo González García



• INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto heterogéneo de enfermedades malignas de origen genético caracterizadas por una proliferación celular anormal, monoclonal, autónoma, progresiva y destructiva, que sin tratamiento conduce a la muerte. En concreto, el cáncer infantil es una patología que tiene unas implicaciones socio-sanitarias muy relevantes dado el momento de la vida en el que se produce. El Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) registra una incidencia de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños, inferior a la del sur de Europa situándonos en una posición similar a la de Alemania, Francia y Reino Unido. La supervivencia ha ido mejorando alcanzando en los casos diagnosticados en 2.005/2.006 una supervivencia a 5 años del 75%. El aumento de supervivientes supone que los efectos secundarios, tardíos y segundos tumores derivados del tratamiento clásico del cáncer [quimioterapia (QMT), radioterapia (RT), trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y Cirugía] pasen a un primer plano. En concreto los efectos tardíos más frecuentemente descritos son los endocrinológicos seguidos de los neurocognitivos. Su detección y tratamiento son deber fundamental de los facultativos.

• OBJETIVOS

- Estudiar la incidencia y supervivencia del cáncer infantil en Castilla y León (Cyl) en el periodo de 2010 a 2020.
- Analizar los efectos secundarios, tardíos y segundas neoplasias en una muestra de supervivientes y discutir sus repercusiones.

• RESULTADOS

- Se registraron 580 tumores (V/M: 1,2) entre 2010 y 2020, predominando Neoplasias del SNC (27,8%), Leucemias (22,9%) y Linfomas (18,3%).
- La tasa de incidencia bruta fue de 177,71 (TAM: 180,27) casos por millón para ambos sexos.
- La supervivencia global a 5 años en la cohorte 2010-2015 fue de 79,2% (IC 95%: 74,8-83,8%) y para los de comportamiento maligno del 77,2% (IC 95%: 74,8-83,8).
- Con una mediana de seguimiento de de 4,5 años, en un 47,7% apareció algún efecto tardío y en el 27,7% varios efectos tardíos.
- De forma significativa presentaron algún efecto tardío los sometidos a QMT o RT: 36 (52,2%) versus (vs) 2 (14,3%) (p = 0,009) (RR: 3,65, IC95%= 1,0-13,4); en receptores de TPH: 8 (80%) vs 30 (41,1%) (p = 0,023) (RR: 1,94, IC95%: 1,3-2,9) y en afectos de tumores del SNC: 21 (65,5%) vs 17 (33,3%) (p = 0,004) (RR: 1,97, IC95%: 1,2-3,1).
- Presentaron mayor riesgo de varios efectos tardíos los sometidos a TPH: 8 (80%) vs 15 (20,5%) (p <0,001) (RR: 2,25, IC95%: 3,9-6,7) y los afectos de tumores del SNC: 13 (40,6%) vs 10 (19,6%) (p = 0,034) (RR= 2,07, IC95%: 1,03-4,1).
- Hubo más efectos tardíos neurocognitivos en el grupo de tumores cerebrales: 15 (46,9%) vs 4 (7,8%) (p < 0,001, RR: 5,97 IC95%: 2,1-16,4).
- Se vieron más efectos endocrinológicos en los sometidos a TPH: 6 (60%) vs 7 (9,6%) (p = 0,001, RR: 6,25, IC95%: 2,6-14,8).
- Los efectos psicosociales fueron mayores en los tratados con QMT: 18 (27,7%) vs 0 (0%) (p = 0,07) y en los sometidos a TPH: 5 (50%) vs 13 (17,8%) (p = 0,035, RR: 4,61 IC95%: 1,1-18,3).

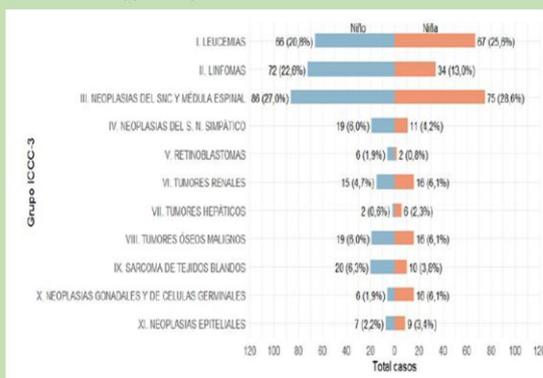
• MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo y población de estudio: De incidencia y supervivencia de pacientes menores de 15 años residentes en Cyl, con un primer diagnóstico de patología tumoral entre 2010 y 2020 y estudio de cohortes retrospectivo de una muestra de pacientes diagnosticados de cáncer infantil durante el periodo 2013-2020 en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid
- Clasificación de las neoplasias de acuerdo a la clasificación internacional ICC3, en 12 grupos tumorales.
- Fuentes de datos: Registro Autonómico de Tumores Infantiles de Cyl, historias clínicas de la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Clínico de Valladolid y una encuesta a los padres.
- La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado y el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.
- El nivel de significación establecido fue de p<0,05.
- El programa estadístico utilizado fue el SPSS 24.

Incidencia de efectos tardíos en relación al sometimiento o no a distintos tratamientos oncológicos en la serie hospitalaria de casos. Se expresa el valor p, el Riesgo Relativo (RR) y el Intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

TIPO DE EFECTO TARDÍO	QMT ó RT				NEOPLASIAS SNC				TPH			
	SÍ n=69	NO n=14	p	RR IC 95%	SÍ n=32	NO n=51	p	RR IC 95%	SÍ n=10	NO n=73	p	RR IC 95%
ALGÚN EFECTO TARDÍO	36 (52,2%)	2 (14,3%)	0,009	3,65 1,0-13,4	21 (65,5%)	17 (33,3%)	0,004	1,97 1,2-3,1	8 (80%)	30 (41,1%)	0,023	1,94 1,3-2,9
VARIOS EFECTOS TARDÍOS	22 (31,9%)	1 (7,1%)	0,059	1,2 0,9-1,43	13 (40,6%)	10 (19,6%)	0,034	2,07 1,03-4,1	8 (80%)	15 (20,5%)	<0,001	2,25 3,9-6,7
EFECTOS NEUROCOGNITIVOS	19 (27,5%)	0 (0%)	0,018	-	15 (46,9%)	4 (7,8%)	<0,001	5,97 2,1-16,4	4 (40%)	15 (20,5%)	0,164	1,9 0,8-4,7
EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS	11 (15,9%)	2 (14,3%)	0,870	1,1 0,2-4,4	5 (15,6%)	8 (15,7%)	0,99	0,99 0,3-2,7	6 (60%)	7 (9,6%)	0,001	6,25 2,6-14,8
EFECTOS PSICOSOCIALES	18 (26,1%)	0 (0%)	0,07	-	7 (21,9%)	11 (21,6%)	0,97	1,0 0,4-2,3	5 (50%)	13 (17,8%)	0,035	4,61 1,1-18,3

Distribución por grupo tumoral de la ICC3 y sexo de los tumores notificados. Número de casos y porcentaje. RPTICYL, 2010 – 2020.



Supervivencia observada para todos los tumores a 1, 3 y 5 años en la cohorte de incidencia 2010-2015 y a 1 y 3 años en la cohorte 2016-2017. RPTICYL.

Cohorte de incidencia	n	Supervivencia observada a 1 año		Supervivencia observada a 3 años		Supervivencia observada a 5 años	
		%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
2010-2015	318	88,7	85,3 – 92,2	80,4	76,2 – 84,9	79,2	74,8 – 83,8
2016-2017	102	92,2	87,1 – 97,5	90,2	84,6 – 96,2	-	-

• CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia bruta en Cyl fue ligeramente superior a las tasas españolas y europeas. El RPTICYL proporciona información que permite consolidar la vigilancia epidemiológica del cáncer infantil en Cyl
- La supervivencia a 5 años en Cyl fue similar a la de registros europeos y nacionales.
- Con una mediana de seguimiento de 4,5 años ya se encuentra un número importante de alguno o varios efectos tardíos (predominantemente neurocognitivos y endocrinológicos).
- La probabilidad padecer algún efecto tardío aumenta con el uso de QMT o RT, TPH y en los afectos de tumores de SNC y la probabilidad de presentar varios efectos tardíos con el uso de TPH y en tumores cerebrales.
- Los efectos neurocognitivos son mayores en afectos de tumores de SNC, los efectos endocrinológicos en tratados con TPH y los efectos psicológicos en los sometidos a QMT o TPH.
- Es necesario implantar programas de seguimiento, detección y tratamiento de efectos tardíos para así disminuir su impacto.

• BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 15:35-47.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36:277-85.
3. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia, 2021.
4. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia, 2022.