

# Incidencia y epidemiología del cáncer infantil en Aragón y La Rioja entre 2002 y 2012

M.C. Vera Sáez-Benito, P. Samper Villagrasa, M.C. Calvo Escribano  
Servicio de Oncopediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## Resumen

**Introducción:** El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia a partir del primer año de vida. En los últimos años ha mejorado la supervivencia de los pacientes, aunque esto contrasta con el desconocimiento de sus causas.

**Objetivo:** Conocer los factores de riesgo, la incidencia, la epidemiología y la evolución del cáncer en niños de 0-14 años de edad residentes en Aragón y La Rioja entre 2002 y 2012. Analizar el conocimiento sobre la etiopatogenia del cáncer pediátrico.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de 327 pacientes de 5 unidades de oncopediatría españolas. El Registro Nacional de Tumores Infantiles facilitó una serie de datos básicos de dichos casos; se estudiaron datos complementarios en los casos controlados en el Hospital Universitario Miguel Servet consultando los archivos del Servicio de Oncopediatría.

**Resultados:** En los 327 pacientes hubo 338 casos nuevos, con una tasa de incidencia de 131 casos anuales por millón. El sexo predominante fue masculino. La mediana de tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 4 semanas. La incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia fue similar a la de la bibliografía revisada. Hubo 68 fallecidos (un 64,2% debido al cáncer como causa inmediata), y la supervivencia a los 5 años fue del 76,8%. Un total de 270 pacientes eran españoles y 20 extranjeros. De los españoles, 235 nacieron en Aragón, 28 en La Rioja y 7 en otra comunidad autónoma. El 28,6% residía en un ámbito rural en el momento del diagnóstico y el 71,4% en áreas urbanas, el 83,2% en Aragón y el 16,8% en La Rioja. En el 55,9% de los casos la familia estaba compuesta por 2 hijos, y en el 22,1% por 1 hijo. El paciente era el primogénito en el 47,2% de los casos.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Factores de riesgo, incidencia, epidemiología, supervivencia y cáncer infantil

## Abstract

**Title:** Childhood cancer incidence and epidemiology in Aragón and La Rioja between 2002 and 2012

**Introduction:** Cancer is the leading cause of death by disease in children from the first year of life. The overall outlook for children with cancer has improved but the causes of most childhood cancers are still unknown.

**Objective:** To know the risk factors, incidence, epidemiology and evolution of cancer among children aged 0-14 years living in Aragón and La Rioja between 2002-2012. Analyze the knowledge of the pathogenesis of pediatric cancer.

**Materials and methods:** Retrospective study of 327 patients of 5 Oncopediatrics Units of Spain. The National Childhood Tumor Registry provided the basic data of these cases; the additional data were obtained from the files of the Oncopediatrics Unit in the Miguel Servet University Hospital.

**Results:** There were 338 new cases and the incidence rate was of 131 cases per million with a predominance of male gender. The median time from first symptoms to diagnosis was 4 weeks. Cancer incidence was similar to the literature reviewed. There were 68 deaths (64.2% immediately due to cancer), the 5-year survival rate was of 76.8%. 270 patients were Spanish (235 were born in Aragón, 28 in La Rioja and 7 in other Autonomous Community) and 20 foreigners. At the time of diagnosis 28.6% lived in rural areas and 71.4% in urban areas (Aragón: 83.2%; La Rioja: 16.8%). The 55.9 percent of the families were composed of 2 children at diagnosis. The patient was the firstborn in the 47.2% of cases.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Risk factors, incidence, epidemiology, survival and childhood/pediatric cancer

Fecha de recepción: 1/10/17. Fecha de aceptación: 24/01/18.

**Correspondencia:** M.C. Vera Sáez-Benito. Servicio de Oncopediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. P.º Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: veramcristina@gmail.com

## Introducción

El cáncer infantil es un grave problema en los países desarrollados, aunque a veces queda oculto entre la abundancia de los cánceres propios de la edad adulta<sup>1</sup>. La incidencia del cáncer pediátrico varía considerablemente según la edad, el sexo, la raza y la localización geográfica<sup>2</sup>.

Aunque sólo representa el 0,4% (un 2% si se excluyen los cánceres cutáneos) del total de cáncer poblacional, origina un fuerte impacto personal, familiar y social. Un recién nacido varón tiene un 0,32% de probabilidad de desarrollar un cáncer hasta la edad de 20 años ( $\approx 1$  de cada 300), y si es mujer la probabilidad es del 0,3% ( $\approx 1$  de cada 333)<sup>3</sup>.

Según el Informe del Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología-Oncología Pediátrica (RNTI-SEHOP), a partir de las estadísticas de 1980 a 2013, el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza es el noveno hospital de España en número de neoplasias comunicadas, con un total de 884 casos confirmados en pacientes de 0-14 años de edad desde 1980. La incidencia del cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños de 0-14 años (tasa estandarizada), cifra que no ha variado desde la década de 1990; es decir, España presenta la incidencia de cáncer infantil que le corresponde como país europeo, y los tumores más frecuentes son las leucemias (30%), los linfomas (13%) y los del sistema nervioso central (SNC) (22%)<sup>2-6</sup>.

A pesar de la existencia de nuevas estrategias terapéuticas, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2012<sup>7</sup>, el cáncer continúa siendo en los países desarrollados la causa más frecuente de fallecimiento por enfermedad en la población de 5-14 años y la segunda en la de 0-4 años.

Durante los últimos años se ha producido un incremento importantísimo de la supervivencia en pacientes con cáncer pediátrico; en nuestro medio ha disminuido la mortalidad por cáncer más del 50% desde la década de 1970, y ha aumentado el porcentaje de pacientes pediátricos curados hasta cerca del 80%<sup>4</sup>. Esta mayor supervivencia se debe a la aplicación de terapias agresivas y multimodales, el uso de citosinas y hemoderivados, y la mejora de la atención para prevenir y tratar las infecciones<sup>6</sup>.

Sin embargo, este progreso obtenido en las últimas décadas en la supervivencia del cáncer pediátrico contrasta con el desconocimiento de sus causas. La desproporción de los recursos económicos destinados a las tareas diagnósticas y terapéuticas respecto a los dirigidos a la investigación etiológica es la principal causa de esta situación<sup>3,8</sup>. El desconocimiento sobre la etiología del cáncer infantil limita las oportunidades de su prevención<sup>9</sup>. El conocimiento actual de los factores de riesgo medioambientales de los cánceres pediátricos es muy deficitario y apenas se ha progresado en los aspectos etiológicos y preventivos<sup>8</sup>.

Las causas del cáncer infantil son de origen multifactorial, e incluyen una variedad de factores medioambientales (físicos,

químicos y biológicos) y genéticos, en que la susceptibilidad individual es importante y la interacción entre factores genéticos y medioambientales es todavía muy desconocida<sup>1</sup>. Aproximadamente, se estima que los factores ambientales están asociados al 98-99% de todos los cánceres y al 85-96% de los desarrollados durante la etapa pediátrica<sup>3,10</sup>. Los factores genéticos afectan al 4-10% de los cánceres pediátricos<sup>11</sup>.

## Objetivos

El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia, los aspectos epidemiológicos y la evolución de los cánceres infantiles, en general y para algunos tipos específicos, en Aragón y La Rioja, entre los años 2002 y 2012.

Como objetivos específicos se planteó estudiar la epidemiología de dichos cánceres, describir los factores de riesgo presentes y analizar el estado actual del conocimiento sobre las interacciones de los factores de riesgo medioambientales en la etiopatogenia del cáncer pediátrico a partir de la bibliografía revisada.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo sobre 325 pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer entre los años 2002 y 2012, residentes en las comunidades autónomas de Aragón y La Rioja en el momento del diagnóstico, y tratados y seguidos posteriormente en las unidades de oncopediatria de diferentes hospitales: Hospital Miguel Servet (303 casos en 301 pacientes), Hospital de La Paz (11 casos en 11 pacientes), Hospital Sant Joan de Déu (7 casos en 7 pacientes), Hospital de Cruces (3 casos en 3 pacientes) y Hospital Vall d'Hebron (3 casos en 3 pacientes).

Durante el periodo de 2002-2012 hubo 338 casos notificados al RNTI, la mayoría de ellos ( $n=327$ ) concentrados en los hospitales referidos anteriormente y en la Clínica Universitaria de Navarra (6 casos en 6 pacientes), lo que supone un total de 333 casos. Los 5 casos restantes fueron registrados en 5 hospitales diferentes (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital La Fe, Hospital 12 de Octubre, Hospital Niño Jesús y Hospital Virgen de la Arrixaca). El estudio finalizó en agosto de 2015.

Los datos básicos (número de historia, sexo, nombre y apellidos, provincia de residencia y edad en el momento del diagnóstico, fecha de diagnóstico del cáncer, tipo de tumor, localización y clasificación en los correspondientes grupos y subgrupos) fueron facilitados por el RNTI.

Para conocer el resto de los datos se consultaron los archivos del Servicio de Oncopediatria del Hospital Miguel Servet, donde se encontraban los ficheros de los pacientes que habían sido diagnosticados, tratados y controlados en dicho hospital. Dichos datos se correspondían con parámetros epidemiológicos, antecedentes personales/familiares, parámetros antropométricos, características del tumor y evolución de la enfermedad.

Se emplearon los siguientes criterios de inclusión: pacientes de 0-14 años de edad diagnosticados de cualquier tipo de cáncer entre 2002 y 2012 y residentes en las comunidades autónoma de Aragón y La Rioja, independientemente de dónde fueran tratados y controlados.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes que, siendo diagnosticados de cáncer en las fechas señaladas previamente, fueron tratados y controlados en la Clínica Universitaria de Navarra, ya que no se obtuvo el consentimiento de estudio para dichos casos, además de los pacientes que fueron tratados y controlados en los hospitales Clínico Universitario de Valencia, La Fe, 12 de Octubre, Niño Jesús y Virgen de la Arrixaca, por existir tan sólo 1 caso en cada uno de ellos (5 en total).

Para la realización de la base de datos, las tablas y el estudio descriptivo se utilizaron los programas Microsoft Excel 2007 y Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0.

Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviación estándar (DE) y rangos para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

## Resultados

El estudio se realizó sobre un total de 325 pacientes y 327 casos, de los que 172 eran varones (53%) y 153 mujeres (47%).

La muestra estaba formada por casos diagnosticados en edades comprendidas entre los 0 meses y los 14,75 años, con una media de edad de 6,61 años. El grupo etario más frecuente fue el de 0-2 años.

### Parámetros epidemiológicos

En cuanto al país de origen, 270 pacientes (93,1%) habían nacido en España y 20 (6,9%) en otro país (tabla 1). De los nacidos en España, 235 eran de Aragón, 28 de La Rioja y 7 de otra comunidad autónoma. De los pacientes de origen extranjero, 14 residían en Aragón en el momento del diagnóstico y 6 en La Rioja.

En cuanto al lugar de residencia en el momento del diagnóstico, un 28,6% de los casos residían en un ámbito rural y un 71,4% en un núcleo urbano (poblaciones de 10.000 habitantes o más).

El 62,1% de la muestra residía en el momento del diagnóstico en Zaragoza, un 16,8% en La Rioja, un 11,9% en Huesca y un 9,2% en Teruel.

En un 78,5% de los casos, el paciente tenía hermanos en el momento del diagnóstico, mientras que en un 21,7% no. La mediana de número de hermanos en el momento del diagnóstico en total fue de 2; la familia estaba compuesta por 2 hijos en el 55,9% de los casos y en un 22,1% por un solo hijo. Por

TABLA 1	Países de origen	
	Países del Este	8
	África	6
	Latinoamérica	5
Portugal	1	

orden de nacimiento, el paciente fue el primero en el 47,2% de los casos registrados y el segundo en el 39,4%.

La variable «trabajo de los padres» no pudo analizarse al no estar disponible en las historias clínicas evaluadas.

La media de edad del padre en el momento del diagnóstico fue de 38,56 años y la de la madre de 36,43 años. Hay que tener en cuenta que sólo se dispuso de estos datos en 70 de los 327 casos.

### Antecedentes personales/familiares

A las variables «semanas de edad gestacional», «test de Apgar», «forma de finalización de la gestación» y «lactancia materna» se les dio un valor relativo, ya que no se disponía de dicha información en la mayoría de los casos.

También se estudió si antes del diagnóstico de cáncer los niños residentes en Aragón habían sido explorados mediante la realización de pruebas de imagen (radiografía o tomografía computarizada), y se comprobó que a 53 de ellos (20,7%) se les había realizado alguna exploración de este tipo. Hay que tener en cuenta que sólo se dispone de dicha información desde el año 2000, informatizada por el Servicio Aragonés de Salud. No se disponen de dichos datos en niños residentes en La Rioja.

Un 7,9% de los casos presentaba factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas, que se desglosan a continuación:

- Inmunodeficiencias (2 casos): una lactante de 16 meses controlada por uveítis y en tratamiento crónico con metotrexato y corticoides, diagnosticada de una leucemia mieloide aguda (LAM) M5a; un niño de 5 años con antecedentes de neutropenia inmune y trombocitopenia inmune primaria diagnosticado de linfoma de Hodgkin.
- Síndromes (5 casos): 2 casos de síndrome de Down, una niña de 10 años que desarrolló una leucemia linfoblástica aguda B (LAL B) y una lactante de 16 meses diagnosticada de una LAM M7; una niña de 7 años con diagnóstico presuntivo de síndrome de Angelman con diagnóstico de leucemia mieloide crónica; un niño de 2 años diagnosticado de síndrome de Gorlin que desarrolló un probable meduloblastoma cerebeloso y, por último, una niña de 2 años y medio con antecedentes de síndrome de Morris, retraso psicomotor y agenesia de cuerpo calloso, a la que se le diagnosticó un tumor germinal de seno endodérmico supraselar.
- El consumo o la exposición al tabaco en el domicilio no pudo evaluarse por no disponer de dicha información en la mayoría de los casos.

- Quimioterapia previa (2 casos): una niña de 7 años y medio diagnosticada de LAM M7 con antecedente de carcinoma de plexos coroideos con diseminación leptomeníngea a los 17 meses de vida y posterior recidiva hipotalámica; un niño de 11 años diagnosticado de sarcoma de Ewing en la tibia derecha con diagnóstico previo de neuroblastoma suprarrenal a los 5 meses de vida.
- Radioterapia previa (1 caso): un niño de 9 años diagnosticado de carcinoma folicular tiroideo con antecedente de meduloblastoma a los 7 años.
- Otros antecedentes predisponentes (9 casos): 7 casos de neurofibromatosis tipo 1 con diagnóstico entre los 3 y los 11 años de edad de 5 gliomas ópticos, un probable glioma hipotalámico y un schwannoma maligno torácico; 2 casos de fecundación *in vitro* (un niño de 3 años que desarrolló una LAL B, y una lactante diagnosticada de retinoblastoma bilateral a los 12 meses de vida).

A continuación, se exponen los antecedentes familiares de interés no neoplásicos:

- La madre del niño de 2 años diagnosticado de síndrome de Gorlin y probable meduloblastoma cerebeloso también había sido diagnosticada de síndrome de Gorlin previamente.
- La madre de un niño de 21 meses diagnosticado de LAL B presentaba antecedentes de 2 abortos previos y precisó ingreso por amenaza de aborto en su embarazo.
- El hermano mayor del niño de 5 años con antecedentes de neutropenia inmune y trombocitopenia inmune primaria diagnosticado de linfoma de Hodgkin fue diagnosticado de un angioma hepático, una trombocitopenia inmune primaria y un linfoma de Hodgkin. La madre de ambos presenta bronquiectasias de etiología no filiada.

Los antecedentes de cáncer en familiares de primer grado se resumen a continuación en función del parentesco:

- Padres (2 casos): el padre de un niño diagnosticado de LAL B tenía como antecedente personal de interés el diagnóstico de una condrosarcomatosis; otro falleció tras desarrollar un cáncer de pulmón antes de que a su hijo se le detectara un astrocitoma pilocítico cerebeloso.
- Madres (4 casos): 2 casos de cáncer de mama en madres de 2 niños diagnosticados de linfoma de Hodgkin, 1 caso de sarcoma glúteo en la madre de una niña afectada de neuroblastoma y un fallecimiento a los 43 años de vida por LAM; la hija fue diagnosticada posteriormente de leucemia mieloiide crónica y de sospecha de síndrome de Angelman.
- Hermanos/as (2 casos): la hermana gemela de una niña diagnosticada de linfoma linfoblástico T presentaba antecedentes de linfoma no hodgkiniano mediastínico, y el hermano mayor de un niño diagnosticado de linfoma de Hodgkin desarrolló un angioma hepático, así como otro linfoma de Hodgkin.

### Parámetros antropométricos

La media ( $\pm$ DE) de peso al nacimiento fue de 3.132,1  $\pm$  539 g, con un máximo y un mínimo de 4.590 y 960 g, respectivamente.

En relación con el peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC), cuya media en el momento del diagnóstico fue de 16,96  $\pm$  3,26, con un máximo de 38,42 y un mínimo de 11,30.

### Parámetros sobre las características del tumor

La mediana de tiempo de evolución, desde que apareció el primer síntoma relacionado con cualquier tipo de tumor hasta que fue diagnosticado, fue de 4 semanas, con un rango de 96 y una moda de 4.

Los tipos de neoplasias diagnosticadas en el periodo estudiado y sus frecuencias correspondientes se indican en las tablas 2 y 3. Las tasas de incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia se dividieron por grupos de edad, y se exponen en las tablas 4-7. Se utilizó la Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICCC-3) en la ordenación de los tumores.

Al estudiar la incidencia tumoral según los años de diagnóstico, divididos en 2 periodos (2002-2007 y 2007-2012), observamos que en el periodo 2002-2007 hubo 187 nuevos diagnósticos, 38 defunciones, la supervivencia media fue de 122,67  $\pm$  4,89 meses y la supervivencia a 5 años de un 77%; en el periodo 2007-2012 se produjeron 140 casos, 30 fallecidos, la supervivencia media fue de 68,04  $\pm$  2,72 meses y a los 5 años de un 76,6%.

La localización tumoral se resume a continuación según la tipología:

- SNC (n= 86): supratentorial 34 (línea media 19, hemisférico 9, vía óptica 6), infratentorial 43 (cerebelo 36, tronco 3, cere-

**TABLA 2** Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el total de la muestra, por grandes grupos

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	82	25,1
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	38	11,6
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	15	4,6
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	86	26,3
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	19	5,8
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	5	1,5
Retinoblastoma	13	4
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	17	5,2
Tumores hepáticos	7	2,1
Tumores óseos malignos	24	7,3
Tumores renales	21	6,5
TOTAL	327	100

**TABLA 3****Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el total de la muestra, por pequeños grupos**

	Frecuencia	%
Astrocitoma	37	11,3
Carcinoma adenocortical	1	0,3
Carcinoma renal	1	0,3
Carcinoma tiroideo	2	0,6
Enfermedades crónicas mieloproliferativas	2	0,6
Ependimomas y tumores de plexos coroideos	6	1,8
Ewing y sarcomas óseos relacionados	11	3,4
Fibrosarcomas, tumores de las vainas nerviosas periféricas y otras neoplasias fibrosas	2	0,6
Hepatoblastoma	7	2,1
Leucemia linfoide	60	18,3
Leucemia mieloide aguda	19	5,8
Leucemias no especificadas y otras	1	0,3
Linfoma de Burkitt	16	4,9
Linfoma de Hodgkin	13	4
Linfoma no hodgkiniano	9	2,8
Melanoma maligno	1	0,3
Nefroblastoma y otros tumores renales no epiteliales	20	6,1
Neoplasias intraespinales e intracraneales no especificadas	6	1,8
Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma	1	0,3
Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas	18	5,5
Osteosarcoma	12	3,7
Otras neoplasias intraespinales e intracraneales especificadas	9	2,8
Otros gliomas	4	1,2
Otros sarcomas de tejidos blandos especificados	3	0,9
Otros tumores óseos malignos especificados	1	0,3
Otros carcinomas no especificados	1	0,3
Rabdomiosarcoma	11	3,4
Retinoblastoma	13	4
Sarcomas de tejidos blandos no especificados	1	0,3
Tumores de células germinales extracraneales y extragonadales	3	0,9
Tumores de células germinales intraespinales e intracraneales	3	0,9
Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales	24	7,3
Tumores gonadales de células germinales	9	2,8
TOTAL	327	100

**TABLA 4****Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 0-1 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	5	14,3
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	2	5,7
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	7	20
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	8	22,9
Retinoblastoma	9	25,7
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	2	5,7
Tumores renales	2	5,7
TOTAL	35	100

**TABLA 5****Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 1-4 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	29	32,2
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	2	2,2
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	6	6,7
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	24	26,7
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	9	10
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	1	1,1
Retinoblastoma	3	3,3
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	2	2,2
Tumores hepáticos	5	5,6
Tumores renales	9	10
TOTAL	90	100

belo y tronco 4), medular 3, ventricular 2, plexos coroideos 1, supra/infratentorial 2, meníngeo difuso 1.

- Óseos (n=24): tronco 7, extremidades 17 (superior 2, inferior 15).
- Neuroblastoma (n=19): abdominal 18, toracoabdominal 1.

En 25 de los casos de la muestra (8,8%) había metástasis en el momento del diagnóstico (pulmonares 5, hueso y médula ósea 8, SNC 5, sistema linfático 1, partes blandas 1, múltiples localizaciones 5).

**TABLA 6**
**Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 4-9 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	26	27,4
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	15	15,8
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	3	3,2
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	24	25,3
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	2	2,1
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	2	2,1
Retinoblastoma	1	1,1
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	7	7,4
Tumores hepáticos	2	2,1
Tumores óseos malignos	5	5,3
Tumores renales	8	8,4
TOTAL	95	100

**TABLA 7**
**Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 9-15 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	22	20,6
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	21	19,6
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	4	3,7
Neoplasias del sistema nervioso central y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	31	29
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	2	1,9
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	6	5,6
Tumores óseos malignos	19	17,8
Tumores renales	2	1,9
TOTAL	107	100

Del total de los pacientes de la muestra, 4 fueron diagnosticados de una segunda neoplasia maligna, 2 de ellos de ambas neoplasias en los años de estudio:

- Una niña diagnosticada de carcinoma de plexos coroideos con diseminación leptomeníngea a los 17 meses de vida con posterior recidiva y de LAM M7 a los 7 años y medio.

- Un niño que desarrolló a los 5 meses de vida un neuroblastoma suprarrenal y fue diagnosticado a los 11 años de sarcoma de Ewing en la tibia derecha.
- Un niño con diagnóstico de meduloblastoma a los 7 años y de carcinoma folicular tiroideo a los 9 años de vida.
- Un niño diagnosticado de rhabdomioma nasofaríngeo a los 3 años que desarrolló posteriormente un cavernoma cerebeloso.

**Parámetros de evolución de la enfermedad**

La mediana de tiempo de evolución desde que apareció el primer síntoma relacionado con el tumor hasta que fue diagnosticado en toda la muestra fue de 4 semanas, con un rango de 96 y una moda de 4; en los pacientes residentes en Aragón fue de 1 semana, con un rango de 60 y una moda de 1, y en La Rioja la mediana fue de 1,25 semanas, con un rango de 9 y una moda de 1. Si nos fijamos sólo en determinados tipos de tumores, estos tiempos desde el primer síntoma variaron; tanto los tumores cerebrales como los óseos presentaban síntomas con una mediana de 6 semanas, seguidos por los linfomas, con una mediana de 4 y una moda de 3, y las leucemias, con una mediana y una moda inferiores (2 y 1, respectivamente).

A continuación se exponen los datos relativos a los eventos producidos desde el diagnóstico hasta la fecha del último control clínico antes de la finalización del estudio (agosto de 2015) o hasta el fallecimiento del paciente.

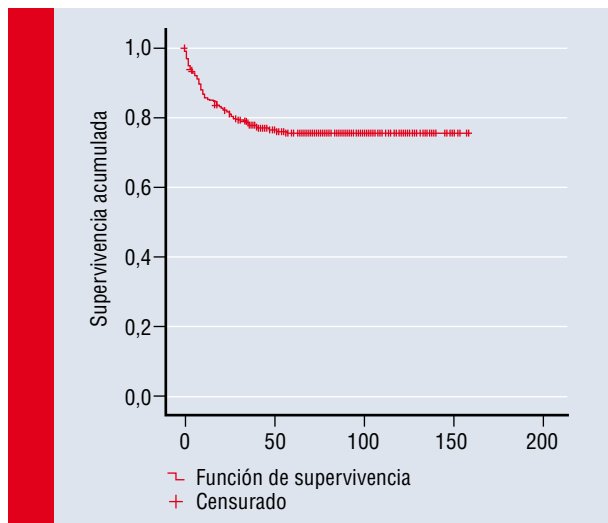
Con respecto a la existencia de recidiva y/o progresión, hubo un total de 70 eventos (un 23,2% de los casos). De estos 70 casos, 53 presentaron una recidiva tras haber alcanzado la remisión (33 fallecieron tras sufrir una progresión tumoral, en 18 se consiguió controlar la enfermedad sin presentar progresión ni fallecimiento, y 2 sufrieron una progresión del tumor sin llegar a fallecer).

De los pacientes diagnosticados de cáncer en el periodo estudiado, hubo un total de 68 fallecimientos, lo que se corresponde con un 22,6% de la muestra. La causa del fallecimiento estuvo directamente relacionada con la tumoración (progresión o recidiva) en un 64,2% de los casos, y en un 35,8% la causa fue de tipo quirúrgico, infeccioso o debido a una insuficiencia respiratoria.

Asimismo, se estudiaron los meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la defunción, en general y en función del tipo de tumor y la supervivencia global (figura 1). La media de supervivencia global desde la fecha del diagnóstico hasta el último control del paciente fue de  $122,43 \pm 3,66$  meses y la supervivencia a los 5 años de un 76,8%.

La supervivencia global en función de cada tipo de tumor varía. En el periodo de seguimiento estudiado no hubo fallecimientos en los grupos de pacientes diagnosticados de tumores hepáticos ni de retinoblastoma:

- Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas. De los 82 casos se pudo conocer la evolución de 78: el número de fallecimientos fue de 19, la supervivencia global

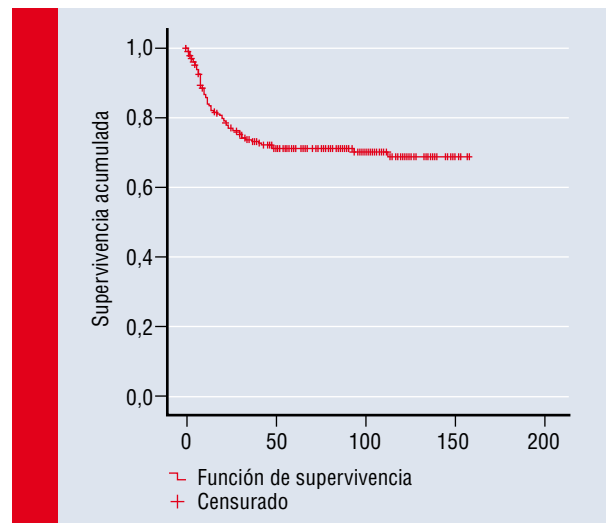


**Figura 1.** Supervivencia global, en meses, en el total de la muestra

de  $120,09 \pm 7,14$  meses y la supervivencia a los 5 años del 75%.

- Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales. De los 38 casos se pudo conocer la evolución de 37: 4 fallecimientos, supervivencia global de  $134,88 \pm 7,58$  meses y supervivencia a los 5 años del 88,8%.
- Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales: 15 casos, 3 fallecimientos, supervivencia global de  $119,92 \pm 14,97$  meses y supervivencia a los 5 años del 80%.
- Neoplasias del SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales. De los 86 casos se pudo conocer la evolución de 76: 21 fallecimientos, supervivencia global de  $108,13 \pm 8$  meses y supervivencia a los 5 años del 71,4%.
- Neuroblastoma y otros tumores del SNC. De los 19 casos se pudo conocer la evolución de 18: 5 fallecimientos, supervivencia global de  $100,72 \pm 12,65$  meses y supervivencia a los 5 años del 72,2%.
- Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos. De los 5 casos se pudo conocer la evolución de 3: 2 fallecimientos, supervivencia global de  $57,33 \pm 25,57$  meses y supervivencia a los 5 años del 33,3%.
- Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos. De los 17 casos se pudo conocer la evolución de 15: 4 fallecimientos, supervivencia global de  $110,39 \pm 17,30$  meses y supervivencia a los 5 años del 69,2%.
- Tumores óseos malignos. De los 24 casos se pudo conocer la evolución de 22: 6 fallecimientos, supervivencia global de  $98,76 \pm 11,84$  meses y supervivencia a los 5 años del 71,4%.
- Tumores renales: 21 casos, 4 fallecimientos, supervivencia global de  $122,49 \pm 11,87$  meses y supervivencia a los 5 años del 81%.

En cuanto a la supervivencia libre de eventos (esto es, ausencia de recidiva y/o progresión tumoral), la media de supervivencia libre desde la fecha del diagnóstico del tumor hasta el últi-



**Figura 2.** Supervivencia libre de eventos (recidiva y/o progresión), en meses

mo control clínico del paciente fue de  $115,02 \pm 4,38$  meses (figura 2).

## Discusión

En el estudio realizado se analizaron 325 pacientes con 327 casos nuevos de cáncer durante los años comprendidos entre 2002 y 2012. La población infantil de 0-14 años entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja era de 215.709 niños; así, la incidencia acumulada fue de un 0,157% y la tasa de incidencia de 131 casos nuevos anuales por millón de niños de 0-14 años, cifras inferiores a las observadas en el RNTI (155,5)<sup>12</sup>.

El sexo masculino fue el predominante en la muestra analizada, con algo más de la mitad (53,2%) de los casos estudiados. En cuanto a la edad, se diagnosticaron niños de edades comprendidas entre los 0 meses y los 14,75 años, con una media de 6,61 años, y el grupo etario más frecuente fue el de 0-2 años. Estos datos coinciden con los descritos por Peris Bonet<sup>13</sup>.

Las neoplasias del SNC y la miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales constituyeron el diagnóstico de cáncer infantil más frecuente, con un total de 86 casos (el 26,3% del total de la muestra), seguidas por el grupo de leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas (82 casos [25,1%]), los linfomas y las neoplasias reticuloendoteliales (38 casos [11,6%]) y los tumores óseos malignos (24 casos [7,3%]), lo que coincide con lo descrito en la bibliografía en esos años en España<sup>4</sup>.

En un 78,5% de los casos (n= 113), el paciente tenía hermanos en el momento del diagnóstico, mientras que en un 21,5% (n= 31), con una mediana de número de hermanos de 2; en un 55,9% de los casos la familia estaba compuesta por 2 hijos

y en un 22,1% por un solo hijo. Si se tiene en cuenta el orden de nacimiento, el paciente fue el primero en 60 casos (47,2%) y el segundo en 50 (39,4%). En un estudio de casos y controles realizado por Estrada Padilla et al. en niños diagnosticados de LLA, en el que se valoraban las variantes fenotípicas menores en dichos pacientes, se observó que estos niños ocuparon un mayor orden de gestación que el grupo control<sup>14</sup>.

Se analizaron los datos de los parámetros relacionados con los antecedentes personales y familiares de los individuos estudiados. En un 97% de los casos (n= 289), los embarazos finalizaron a término, mientras que en el 3% fueron nacimientos prematuros, una cifra inferior a la descrita por la Organización Mundial de la Salud, que cifra los nacimientos prematuros en el mundo en torno al 5-18% del total<sup>15</sup>. El 83,5% se produjo mediante parto vaginal y el 16,5% por cesárea (n= 248 y 49, respectivamente), resultados comparables con los de la población general<sup>16</sup>.

Se estima que un 1-4% de los niños nacidos anualmente en Estados Unidos y Europa son resultado de aplicar tratamientos de reproducción asistida. Tras el aumento de las parejas que se benefician de estas técnicas, han surgido dudas acerca del efecto que éstas podrían tener en la salud infantil, por lo que se han realizado diversos estudios para evaluar su seguridad y las posibles consecuencias a corto y largo plazo en los niños nacidos tras estos tratamientos, observándose que han incrementado el número de partos múltiples y la tasa de retraso de crecimiento intrauterino, de nacimientos pretérmino y de bajo peso. Así, Ortiz Movilla et al. señalan que en distintos estudios se ha observado un leve aumento de malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas y enfermedades genéticas<sup>17</sup>.

Con respecto a los antecedentes familiares de interés, en el 3% de los casos existían antecedentes de neoplasias malignas en familiares de primer grado del niño. Tal como se afirma en el *Libro blanco de la oncología médica en España*, de la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer hereditario engloba un porcentaje pequeño del total de pacientes atendidos normalmente en las consultas de oncología; se cree que un 5-10% de todos los tumores que se diagnostican van a poder transmitirse de manera hereditaria franca; sin embargo, las posibilidades de que exista cierto grado de agregación familiar en algunos tumores pueden llegar hasta el 20% del total de los cánceres de esa estirpe concreta (p. ej., el cáncer de mama). Por tanto, la importancia que tiene la detección de estos casos es enorme, dado que el número de personas sanas con posible riesgo de padecer determinados tipos de cánceres, por el simple hecho de ser familiares más o menos directos de una persona portadora de una mutación germinal en algún gen que le haga más susceptible de padecer cáncer que otras personas de la población general, puede multiplicar por 4-5 veces el de los pacientes afectados de un cáncer hereditario<sup>18</sup>.

En cuanto a los parámetros antropométricos de la muestra analizada, observamos que la media de peso al nacimiento fue de  $3.132,1 \pm 539,02$  g, datos comparables a los resultados de

los estudios españoles de crecimiento de 2010<sup>19</sup> (con una media en los varones de  $3,31 \pm 0,43$  kg, y de  $3,18 \pm 0,41$  kg en las mujeres); en relación con el peso y la talla en el momento del diagnóstico del tumor, se calculó el IMC, cuya media fue de  $16,96 \pm 3,26$ , resultados igualmente comparables a los de los niños del estudio antes citado.

La mediana de tiempo de evolución, desde que apareció el primer síntoma relacionado con el tumor hasta que fue diagnosticado en toda la muestra, fue de 4 semanas, con un rango de 96 y una moda de 4. Estos tiempos de evolución desde el primer síntoma varían en función del tipo de tumor; tanto los tumores cerebrales como los óseos presentaban síntomas con una mediana de 6 semanas, seguidos por los linfomas, con una mediana de 4 y una moda de 3, y las leucemias, con una mediana y una moda inferiores (2 y 1, respectivamente).

Se ha descrito que los tumores del SNC y los linfomas son las neoplasias con mayor retraso en el diagnóstico. El cáncer infantil puede manifestarse en sus etapas iniciales con una clínica similar a la de procesos frecuentes y benignos. El objetivo es reconocer cuándo esta sintomatología aparentemente benigna puede ser el inicio de una patología grave, así como identificar los hallazgos que nos han de poner en alerta ante la posibilidad de un cáncer y que requieren un estudio inmediato. Para ello, se requiere la realización de una buena historia clínica y una exploración física completa, tal como indican Losa Frías et al.<sup>20</sup> y Ahrensberg et al.<sup>21,22</sup>. En un estudio sobre la latencia en el diagnóstico de los tumores del SNC en niños, llevado a cabo por Bracho y Becker<sup>23</sup>, se observó que la latencia media de la primera consulta fue de 1 semana, y los servicios más consultados fueron los del centro de salud (45,2%) y urgencias (25,8%), con un diagnóstico acertado en un 32,2% de las primeras consultas. La latencia media observada entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 4 semanas, con un promedio de 2 consultas. En el estudio realizado por Hayashi et al., el promedio de intervalo de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de una tumoración cerebral fue de 20,5 días<sup>24</sup>.

En el estudio de Acha García<sup>25</sup> se determinó que, entre todos los tipos de cáncer, globalmente sólo el 20% presenta síntomas de alarma y un 25% síntomas vagos e inespecíficos.

Si nos fijamos en la localización tumoral, entre los 86 tumores del SNC hubo un predominio de los infratentoriales sobre los supratentoriales (50,5 y 40%, respectivamente); los 24 tumores óseos malignos se localizaron con mayor frecuencia en las extremidades que en el tronco, sobre todo en las extremidades inferiores; por último, en los neuroblastomas la localización predominante fue abdominal, con tan sólo 1 caso toracoabdominal. Estos datos coinciden con los recogidos en el estudio de Sierrasesumaga<sup>10</sup>.

La incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia se dividió por grupos de edad y se obtuvieron unos resultados comparables a los descritos por Peris Bonet<sup>13</sup>: en el grupo de edad de 0-1 años, los tumores diagnosticados con mayor frecuencia fueron, por este orden, los retinoblastomas, los neuroblasto-



mas, las neoplasias del SNC y las leucemias; en el grupo de 1-4 años lo fueron las leucemias, las neoplasias del SNC, los neuroblastomas y los tumores renales; en el grupo de 4-9 años, más de un 50% de los casos fueron leucemias y neoplasias del SNC, y los linfomas alcanzaron casi el 16%; por último, en el grupo de pacientes de 9-15 años, las neoplasias malignas más frecuentes fueron de nuevo las leucemias y los tumores del SNC, alcanzando los linfomas un 19% de la incidencia y los tumores óseos casi un 18%.

Los meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la defunción varían según el tipo de neoplasia: los melanomas, los neuroblastomas y los tumores renales presentaron mayores tiempos de evolución, mientras que fueron menores en las neoplasias malignas del SNC, los linfomas y las neoplasias de células germinales.

La supervivencia global fue diferente en cada tipo de tumor, con los siguientes resultados: no hubo fallecimientos causados por tumores hepáticos ni por retinoblastomas; los tumores con una supervivencia mayor a los 5 años fueron los renales, las neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales y los linfomas, mientras que los grupos con una menor supervivencia fueron los sarcomas y las neoplasias malignas de piel; los tumores restantes presentaron una supervivencia a los 5 años del 70-75%. Si se comparan estos valores de supervivencia a los 5 años con los obtenidos por el RNTI de la SEHOP<sup>7</sup> desde 1980 hasta 2000, se observa que son superiores los obtenidos entre 2002 y 2012, con la excepción de los tumores renales, que presentan una supervivencia del 81%, mientras que la media de supervivencia entre 1980 y 2004 fue de un 84%; lo mismo ocurre con los tumores de piel (un 33,3 frente a un 80% de supervivencia en el estudio del RNTI), si bien esto puede deberse al escaso tamaño muestral en este tipo tumoral (n= 3).

En resumen, coincidiendo con Peris Bonet<sup>13</sup>, las leucemias y los tumores del SNC son los responsables de la mayoría de las defunciones en la muestra.

Es preciso comentar que existe un gran desconocimiento de los factores de riesgo asociados al cáncer pediátrico en general. Son necesarios nuevos estudios que resuelvan los numerosos vacíos acerca de los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que, con mayor o menor evidencia científica, se han asociado, en las fases preconceptionales, periconceptionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo de cánceres pediátricos.

Hay una gran necesidad de disponer de datos descriptivos epidemiológicos de mayor rigor y calidad sobre las exposiciones en los estudios realizados en seres humanos, y en concreto en España. Las historias clínicas actuales están pensadas, diseñadas y dirigidas casi exclusivamente hacia el diagnóstico y el tratamiento del cáncer<sup>4</sup>. Por ello, para avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos en España, es necesario iniciar proyectos de investigación para saber qué proporción de factores de riesgo constitucionales y medioambientales están presentes en estos niños<sup>5</sup>.

Existen 2 grandes proyectos colaborativos europeos: EURO-CARE y ACCIS. EURO-CARE estudia las variaciones geográficas y temporales de supervivencia para el cáncer en todas las edades, y las razones de tales variaciones. ACCIS, dedicado a la infancia y la adolescencia, incluye también el análisis de la incidencia. Ambos proyectos, de base poblacional y metodología estandarizada, permiten establecer comparaciones entre países y regiones.

El RNTI-SEHOP es la mayor fuente de datos sobre cáncer infantil en España. En él se recogen casos desde 1980 y en la actualidad registra una media de 625 casos anuales.

En Valencia, el proyecto de investigación «Medio ambiente y cáncer pediátrico» (Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe) tiene como objetivo prioritario documentar los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que, con mayor o menor evidencia científica, se han asociado, en las fases preconceptionales, periconceptionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo del neuroblastoma y de los restantes cánceres pediátricos<sup>4</sup>. En Murcia existe un proyecto de investigación llamado «Medio ambiente y cáncer pediátrico en la Región de Murcia», cuya principal meta es el desarrollo de una cuidadosa historia ambiental pediátrica y el uso de sistemas de información geográfica para crear mapas de incidencia y analizar la distribución geográfica del cáncer pediátrico en dicha región<sup>25</sup>.

## Conclusiones

- En el periodo analizado (2002-2012) hubo un total de 338 casos nuevos de cáncer en niños de 0-14 años residentes en Aragón y La Rioja, con una tasa de incidencia de 131 casos nuevos al año por millón de niños de 0-14 años.
- El sexo predominante fue el masculino, lo que coincide con los estudios realizados hasta la fecha. Con respecto a la incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia, también se obtuvieron datos comparables a los de la bibliografía revisada.
- Hasta la fecha de finalización del estudio (agosto de 2015) hubo un total de 68 fallecidos, con una media de supervivencia global de 122,43 meses y de supervivencia a los 5 años de un 76,8%; dicha supervivencia a los 5 años fue del 74,3% en La Rioja y del 78,1% en Aragón.
- La causa del fallecimiento estuvo directamente relacionada con la tumoración (progresión o recidiva) en un 64,2% de los casos, y en un 35,8% la causa fue de tipo quirúrgico, infeccioso o debido a una insuficiencia respiratoria.
- Igualmente, en el periodo de seguimiento estudiado hubo un total de 70 eventos (recidiva y/o progresión), que se correspondían con un 23% de los casos. De estos 70 casos, la mayoría presentó una recidiva tras haber alcanzado remisión, y un 62,3% falleció tras sufrir una progresión tumoral.
- La mediana de tiempo de evolución, desde que apareció el primer síntoma relacionado con el tumor hasta que fue diagnosticado en toda la muestra, fue de 4 semanas, con un ran-

go de 96 y una moda de 4. Si nos fijamos sólo en determinados tipos de tumores, tanto los tumores cerebrales como los óseos presentaron síntomas con una mediana de 6 semanas, seguidos por los linfomas, con una mediana de 4 y una moda de 3, y las leucemias, con una mediana y una moda inferiores (2 y 1, respectivamente).

- En cuanto a los factores de riesgo asociados al cáncer pediátrico en general, cabe comentar que continúa existiendo un gran desconocimiento al respecto. Son necesarios nuevos estudios que resuelvan los numerosos vacíos acerca de los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que, con mayor o menor evidencia científica, se han asociado, en las fases preconceptionales, periconceptionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo de cánceres pediátricos. Por tanto, una historia clínica pediátrica rigurosa constituye una herramienta esencial a la hora de recoger datos medioambientales, que tendrán un importante valor descriptivo para la investigación causal del cáncer infantil posterior. ■

## Bibliografía

1. RETISEHOP. Antecedentes del cáncer infantil [consultado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.04-Texto.pdf>
2. RETISEHOP. Cáncer infantil en España [consultado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05-Texto.pdf>
3. RETISEHOP. Interés social de los resultados del RETISEHO [consultado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.06-Texto.pdf>
4. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 42-50.
5. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López-Ibor Aliño B. La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 1-4.
6. Kupfer GM. Childhood cancer epidemiology [consultado en enero de 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/989841>
7. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). En: Cáncer infantil en España: informe de estadísticas de 1980-2012. VI congreso de la SEHOP, mayo 2013 [consultado en enero de 2015]. Disponible en: [www.uv.es/rnti/pdfs/Informe\\_RNTI-SEHOP\\_1980-2012.pdf](http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RNTI-SEHOP_1980-2012.pdf)
8. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Pellicer Porres C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr*. 1999; 50: 4-13.
9. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galcerán J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol*. 2010; 21(3): 103-110.
10. Sierrasesumaga L. Tumores sólidos más frecuentes en la infancia. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(3): 153-162.
11. Ferrís i Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA, Claudio-Morales L, García i Castell J, Martí Perales V, et al. Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63(6): 537-547.
12. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). En: Cáncer infantil en España: informe de estadísticas de 1980-2013. VII congreso de la SEHOP, mayo 2014 [consultado el 1 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe\\_RNTI-SEHOP\\_1980-2013](http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RNTI-SEHOP_1980-2013)
13. Peris Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. En: Madero López L, ed. Hematología y oncología pediátricas. Bases biológicas del cáncer infantil, 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2005; 263-270.
14. Estrada Padilla SA, Corona Rivera JR, Sánchez Zubieta F, Bobadilla Morales L, Corona Rivera A. Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(2): 75-82.
15. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [actualizado en noviembre de 2013; consultado en julio de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
16. Ministerios de Sanidad y política Social. Informes, estudios e investigación 2009. Maternidad hospitalaria. Estándares y recomendaciones [consultado en julio de 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/AHP.pdf>
17. Ortiz Movilla R, Acevedo Martín B. Reproducción asistida y salud infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010; 12(48): 651-671.
18. Aranda Aguilar E, Benavides Orgaz M, Casas Fernández de Tejerina AM, Felip Font E, Garrido López MP, Rifá Ferrer J, et al. Libro blanco de la oncología médica en España. Dossier 2006. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [consultado en enero de 2015]. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif\\_oncologica\\_espana/libroblanco.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf)
19. Estudios españoles de crecimiento 2010 [consultado en julio de 2015]. Disponible en: [http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios\\_Espa%C3%B1oles\\_de\\_Crecimiento\\_2010.pdf](http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Espa%C3%B1oles_de_Crecimiento_2010.pdf)
20. Losa Frías V, García Sánchez AM, Navas Alonso PI, Zamora Gómez M. Detección precoz de cáncer en atención primaria. *Pediatr Integral*. 2012; 16(6): 441-452.
21. Ahrensberg JM, Olesen F, Hansen RP, Schrøder H, Vedsted P. Childhood cancer and factors related to prolonged diagnostic intervals: a Danish population-based study. *Br J Cancer*. 2013; 108: 1.280-1.287.
22. Ahrensberg JM, Fenger-Grøn M, Vedsted P. Use of primary care during the year before childhood cancer diagnosis: a nationwide population-based matched comparative study. *PLoS One*. 2013 [consultado en enero de 2015]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059098>
23. Bracho F, Becker KA. Presentación clínica y latencia en el diagnóstico de los tumores del sistema nervioso central en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75(4): 327-332.
24. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T, et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Develop*. 2010; 32: 636-641.
25. Acha García T. Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica. En: AEPap, ed. Curso de actualización pediátrica 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0, 2015; 177-186.