



Universidad del País Vasco    Euskal Herriko Unibertsitatea

**Facultad de Medicina y Enfermería**

**Departamento de Pediatría**

**TESIS DOCTORAL**

**TUMORES MUY RAROS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN  
ESPAÑA: ¿DE DONDE VENIMOS? ¿DONDE ESTAMOS?  
¿HACIA DONDE VAMOS?**

**Ricardo López Almaraz**

**Leioa, 2023**



*“If you work on frequent cancers, do randomized trials!*

*If you work on rare cancers – FIND FRIENDS!”<sup>(1,2)</sup>*

*(“Si trabajas en cánceres frecuentes, ¡haz ensayos aleatorios!*

*Si trabajas en cánceres raros, ¡ENCUENTRA AMIGOS!”)*



A Luzma y Guille, que son lo que más quiero en este mundo

A mis padres y hermanas

A todos los niños y adolescentes con tumores muy raros que son la esencia de este trabajo



## AGRADECIMIENTOS

Hay muchas personas que de alguna forma han contribuido a que esta tesis haya podido ser finalmente una realidad, y se lo quiero agradecer. Si alguien, cuando lo lea, se siente excluido que me perdone, no ha sido con mala intención.

Todo comienza hace más de 25 años en el Hospital Universitario de Canarias (La Laguna), como residente de Pediatría, cuando los Profs. Eduardo Doménech, Juan Pedro González Díaz y Pepe Rodríguez Luis me inculcaron la necesidad de integrar la investigación clínica en la práctica asistencial. Fue también mi primer encuentro con el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) cuando los datos se enviaban en papel autocopiativo. A parte de mis mentores, diferentes circunstancias me apartaron de la Endocrinología pediátrica, y contribuyeron a mis inicios en la Oncología y Hematología pediátricas allá por el año 2000. De mi “etapa canaria” me gustaría agradecer al Dr. Víctor García Nieto del Hospital Universitario Nuestra Señora La Candelaria como investigador clínico pediátrico de referencia para muchas hipótesis insólitas y originales, y al Dr. Ángel Hernández que me animó y orientó en integrar la calidad asistencial en todos sus apartados a la práctica clínica diaria. También al resto de compañeros médicos (Jerónimo, Abián, y muchos más), de enfermería (Flor, Yasmina, Yuri, Tere, Marina, Angelita, Ana y muchas más) y administrativos (Ana Rosa y otros más) con los que compartí mucho trabajo y miles de experiencias. No quiero olvidar a Macarena a la que tanto agradezco tomara mi relevo en 2014, y que siga manteniendo con creces la asistencia basada en patrones de calidad, investigación y docencia.

Un inmenso agradecimiento para la Dra. Purificación García Miguel, que en 2005 como presidenta de la SEOP, impulsó la creación de un grupo denominado “Tumores poco frecuentes y Tumores vasculares”, al que presenté mi propuesta de adhesión sin saber muy bien que este compromiso sería el comienzo de este apasionante viaje por el mundo de los tumores muy raros en la edad pediátrica y la base de esta tesis. Gracias también al Dr. José Sánchez de Toledo, presidente de la Fundación de la SEHOP, que siempre alentó y apoyó a que los grupos españoles trabajaran de la mano de los europeos. En este camino, quiero agradecer a los Drs. Gema Ramírez, Elena Mateos, Cristina Beléndez, Antonio Herrero, José Luis Fuster y Juan Carlos López Gutiérrez la

confianza que depositaron en mi nombrándome coordinador del grupo. Por supuesto, gracias a otros miembros que se han ido incorporando a este grupo de trabajo a lo largo del tiempo, mientras otros han salido para coordinar o colaborar en otros.

Me gustaría agradecer al Dr. Carlos Rodríguez-Galindo, desde su posición de investigador principal de algunos protocolos de tumores raros en el *COG (Children's Oncology Group)* en los Estados Unidos, por sus consejos y por las oportunidades que dio al grupo español para un mejor estudio y manejo de algunos cánceres raros. El mismo agradecimiento para los responsables de diferentes registros internacionales de tumores muy raros, en especial a los Drs. Kris Ann Schultz, Raul Ribeiro y Emilia Pinto.

Un momento clave fue cuando en 2014 el Prof. Gianni Bisogno, desde el grupo *EXPeRT (European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours)*, me invitara a mi como coordinador del grupo español a colaborar en diferentes proyectos que se fueron abriendo y desarrollando desde entonces. Muchas gracias a Gianni por su confianza, y por supuesto al resto de “*EXPeRTos*” (Andrea, Daniel, Dominick, Ines, Ewa, Teresa y Jan, entre otros muchos). A su lado, se ha podido construir una base sólida, basada en la colaboración, para crear un registro clínico, un sistema de consultas virtuales, desarrollar recomendaciones diagnóstico-terapéuticas para tumores muy raros en niños y adolescentes, y la conexión con la red europea de referencia de cáncer pediátrico (*ERN PaedCan*). También me gustaría agradecer a la Dra. Milena Villarroel, coordinadora de la iniciativa de Tumores raros del GALOP (Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica), por confiar en mí como consultor. Todo este trabajo colaborativo y la aportaciones desde España quedan reflejadas en esta tesis.

Como coordinador nacional de “los raros”, agradezco mucho a la Dra. Aurora Navajas, quien me apoyó y empoderó en la primera junta directiva de la SEHOP que ella presidía y de la cual yo era vocal. Ella fue quien me animó a desarrollar mi tesis, a pesar de que ya estaba jubilada. Me aconsejó enfocarme en el tema científico (“Los tumores raros”) en el que he invertido más tiempo fuera de la atención de rutina, brindar una visión holística del mismo a partir de su epidemiología a nivel nacional, donde no se cuenta con información específica, y plasmar el trabajo colaborativo que se estaba desarrollando.



Quisiera agradecer especialmente al profesor Luis Castaño por aceptar ser el director de mi tesis. Es destacable el haber sido tan facilitador, su buen talente y mesura, su rigurosidad y buenos consejos para su desarrollo, su adaptación a mis tiempos que fue de gran ayuda, y sobre todo la confianza mostrada en el trabajo que se iba realizando. En un mismo nivel de agradecimiento y admiración, se encuentra mi codirector de tesis el profesor Rafael Peris, además de máximo referente a nivel científico del RETI-SEHOP a lo largo de los años. A destacar su tremenda predisposición, serenidad, consejos, junto a minuciosas puntualizaciones, además todo ello en su etapa de profesor honorario. Muchas gracias por ayudarme a contactar con Elena Pardo (técnica del equipo central del RETI-SEHOP y “mi salvavidas epidemiológica”) con sus consejos para llevar a cabo toda la parte epidemiológica del trabajo adaptados a mi base eminentemente clínica.

Gracias a la Dra. Silvia Pérez Fernández por ayudarme en todos los análisis estadísticos que la he ido solicitando, llevados a cabo con una enorme profesionalidad y paciencia.

Se lo he dicho en alguna otra ocasión; pero lo quiero dejar reflejado por escrito y es mi más profundo agradecimiento a la Dra. Itziar Astigarraga, por su confianza y apuesta para mi traslado e incorporación en 2014 al equipo de Oncología/Hematología pediátrica del Hospital Universitario Cruces y al grupo de Investigación en Oncología Pediátrica del IIS Biocruces Bizkaia, y todo lo bueno que sin duda trajo consigo. Además de su apoyo para poder tener “tiempo liberado” para culminar toda la investigación.

Quiero agradecer de todo corazón al resto del equipo oncológico pediátrico de Cruces, presente o pasado, tanto a los médicos (Aizpea, Rosa, Miguel, Jimena, Paula, Nerea y Noelia), como al personal de enfermería (M.ª José, “las Cármenes”, Begoña, Marta y muchas más), administrativas (las “Anas”), psicooncólogas (Leire y Rosalía), biólogas (Susana, Olatz, Piedad y Lide), y demás personas de otras Unidades o Servicios que trabajan con nosotros para ofrecer toda la mejor atención para a nuestros pacientes. También a las diferentes Asociaciones y Fundaciones. Gracias por aguantarme.

Agradezco a mis padres (Tere y Mariano) la educación recibida y los valores que me transmitieron, que me ayudaron mucho en la formación de mis valores personales y profesionales. Mis hermanas (Teresa y Cristina) quienes siempre me han apoyado y comprendido en diferentes momentos.

Quiero agradecer a Felipe su verdadera amistad estemos donde estemos y pase lo que pase, y su ayuda fundamental para superar alguna que otra “crisis informática” durante el último mes de escritura de la tesis.

He dejado para el final el mayor de mis agradecimientos para las dos personas más importantes para mí desde que entraron en mi vida: Luzma; mi esposa, mi pareja, mi “*coach*”, gracias por su comprensión, apoyo, tranquilidad, sabios consejos y por estar siempre a mi lado, y Guille; ese hijo soñador, artista, reflexivo y maduro, por entender y perdonar mis defectos como padre que ama su profesión. ¡Os quiero lo más grande!





## ABREVIATURAS

AAS	<i>Association for Academic Surgery</i> (Asociación Americana de Cirugía)
ACMG/AMP	<i>American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology</i> (Colegio Americano de Genética Médica y Genómica, y de la Asociación de Patología Molecular)
ACTH	Hormona adenocorticotropa
AD	Autosómico dominante
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i> (Poliposis Adenomatosa Coli)
ARN	Ácido ribonucleico
ASRe	Tasa estandarizada por la población europea
ASRw	Tasa estandarizada por la población mundial
ATA	<i>American Thyroid Association</i> (Asociación Americana de Tiroides)
AT/RT	<i>Atypical teratoid/Rhabdoid tumors</i> (Tumor rabdoide/Teratoide atípico)
AYA	Adolescente y adulto joven
BP	Blastoma pulmonar
BPP (PPB)	Blastoma pleuropulmonar ( <i>Pleuropulmonary blastoma</i> )
CAC	Carcinoma adrenocortical
CCAA	Comunidad Autónoma
CCI	<i>Childhood Cancer International</i>
CCRN	<i>Children's Cancer Research Network</i> (Red de Investigación del Cáncer Infantil)
CCLG	<i>Group of the Children's Cancer and Leukaemia Group</i> (Grupo de Cáncer y Leucemia Infantil)
CDKN2A	Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides
CE	Centros especializados
CEI	Comité Ético de la Investigación clínica
CFT	Carcinoma folicular de tiroides

CI	Consentimiento informado
CIE-O (ICD-O)	Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología ( <i>International Classification of Diseases for Oncology</i> )
CIE.10.ES	Clasificación Internacional de Enfermedades; 10ª revisión, modificación clínica, edición española
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
CMMRD	<i>Constitutional MisMatch Repair Deficiency</i> (Deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento)
CMT	Carcinoma medular de tiroides
COT	Carcinoma oncocítico de tiroides
CPT	Carcinoma papilar de tiroides
CRF	<i>Case Report Form</i> (Formulario u Hoja de registro de casos)
CRS	Cirugía citorreductora
CSUR	Centro, Servicio y Unidad de Referencia
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
CUP	<i>Cancer of Unknown Primary</i> (Cáncer de origen primario desconocido)
DIPG	<i>Diffuse intrinsic pontine glioma</i> (Glioma difuso de protuberancia)
DSRCT	<i>Desmoplastic Small Round-cell Tumor</i> (Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas)
EBCP	<i>Europe's Beating Cancer Plan</i> (Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer)
EC	Ensayo clínico
ECIS	<i>European Cancer Information System</i> (Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer)
ECLIM	Ensayos Clínicos Internacionales Multicéntricos
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (Grupo oncológico cooperativo del Este)
ECTG	<i>European Clinical Trial Groups</i> (Grupos Europeos de Ensayos Clínicos)
EEC	<i>EURO EWING Consortium</i> (Consortio <i>EURO EWING</i> )
EERR	Enfermedades raras
EE.UU.	Estados Unidos de América
ENCCA	Red Europea para la Investigación del Cáncer en Niños y Adolescentes

EMRT	Tumor rabdoide maligno extracraneal/extrarenal
EpSSG	<i>The European Paediatric Soft tissue sarcoma Study Group</i> (Grupo Europeo para el estudio de Sarcomas de Partes Blandas)
ERDRI	<i>European Rare Disease Registry Infrastructure</i> (Infraestructura del Registro Europeo de Enfermedades Raras)
ERN	<i>European Reference Network</i> (Red Europea de Referencia)
ERN - PaedCan	<i>European Reference Network Paediatric Cancer</i> (Red Europea de Referencia para el Cáncer Pediátrico)
ES (SE)	Error estándar ( <i>Standard error</i> )
ESCP	<i>European Standard Clinical Practice</i> (Práctica Clínica Estándar Europea)
ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i> (Sociedad Europea de Oncología Ginecológica)
ETS	<i>The Ewing sarcoma family of tumors</i> (Familia de tumores del sarcoma de Ewing)
EUPID	<i>European Patient Identity Services</i> (Servicios Europeos/Gestión Europea de Identidad del Paciente)
EU-RHAB	Registro Europeo de Tumores Rabdoides
EURACAN	<i>European Reference Network for rare adult solid cancers</i> (Red Europea de Referencia para cánceres sólidos raros en adultos)
EUROCARE	<i>European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients</i> (Estudio de supervivencia y atención de pacientes con cáncer basado en el Registro Europeo del Cáncer)
EXPeRT	<i>European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours</i> (Grupo de estudio cooperativo europeo sobre Tumores raros pediátricos)
ExPO-r-NeT	<i>European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment</i> (Red Europea de Referencia de Expertos en Oncología Pediátrica para Diagnóstico y Tratamiento)
F	Femenino
FEO	Feocromocitoma

<i>FOSTER</i>	<i>Fight Osteosarcoma Through European Research</i> (Lucha contra el Osteosarcoma a través de la investigación europea)
GALOP	Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica
GANT	Tumor gastrointestinal derivado del tejido nervioso autónomo
GCCR	Registro Alemán de Cáncer Infantil
<i>GDPR</i>	<i>General Data Protection Regulation</i> (Reglamento general de protección de datos)
GEM	Grupo Español de Melanoma
GETHI	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes
GETTHI	Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes
GI	Gastrointestinal
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
<i>GPOH</i>	<i>German Society of Pediatric Oncology and Hematology</i> (Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátricas)
GRECOP	Grupo Español de Cirugía Pediátrica Oncológica
<i>GTD</i>	<i>Gestational trophoblastic disease</i> (Enfermedad trofoblástica gestacional)
HB	Hepatoblastoma
HCC	Hepatocarcinoma o Carcinoma hepatocelular
HEK	Hemangioendotelioma Kaposiforme
HI	Hemangioma infantil
<i>HIC</i>	<i>High-income countries</i> (Países de ingresos altos)
HIP	Hoja de información al paciente
<i>HIPEC</i>	<i>Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy</i> (Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica)
<i>IARC</i>	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer)
<i>IACR</i>	<i>International Association of Cancer Registries</i> (Asociación Internacional de Registros de Cáncer)
<i>ICARO</i>	<i>Iberian Registry of Adrenocortical Cancer</i>



IC	Intervalo de confianza
ICCC-3	<i>International Classification of Childhood Cancer, 3<sup>rd</sup> edition</i> (Clasificación Internacional del Cáncer Infantil, 3ª edición)
IICC	<i>International Incidence of Childhood Cancer</i> (Incidencia Internacional de Cáncer Infantil)
IIS	Instituto de Investigación Sanitaria
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPACTR	<i>International Pediatric Adrenocortical Tumors Registry</i> (Registro Internacional de Tumores Adrenocorticales Pediátricos)
IRS	<i>Intergroup Rhabdomyosarcoma Study</i> (Intergrupo para el estudio del Rhabdomiosarcoma)
JARC	<i>Joint Actions on Rare Cancers</i> (Acción conjunta para cánceres raros)
JRC	<i>Joint Research Centre</i> (Centro Común de Investigación)
KMP	<i>Kasabach-Merritt phenomenon</i> (Fenómeno de Kasabach-Merritt)
LHEAR	<i>Low Health Expenditure Average Rate</i> (Tasa promedio de gasto bajo en salud)
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LMMJ	Leucemia mielomonocítica juvenil
LMIC	<i>Low-income and middle-income countries</i> (Países de ingresos bajos y medios)
M	Masculino
MAKEI	<i>Maligne Keimzelltumoren</i> (Tumores malignos de células germinales)
MELTUMP	<i>Melanocytic tumor of uncertain malignant potential</i> (Tumores melanocíticos de potencial maligno incierto)
MEN	Neoplasia endocrina múltiple
MCM	Mesotelioma multiquístico del peritoneo
MM	Mesotelioma Maligno
MMR	<i>Mismatch repair</i> (Reparación de errores de emparejamiento)
N	Número de pacientes o número de casos
NBL	Neuroblastoma

NAPHOS	<i>National Societies of Paediatric HaematoOncology professionals</i> (Sociedades nacionales de profesionales en Hemato-Oncología Pediátrica)
NCCPs	<i>National Cancer Control Plans</i> (Planes nacionales de control del cáncer)
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Instituto nacional del cáncer)
NF-1	Neurofibromatosis tipo 1
NICH	Hemangioma congénito no involutivo
NMC	<i>NUT midline carcinoma</i> (Carcinoma NUT de la línea media)
NUT	Proteína nuclear del testículo ( <i>Nuclear protein of the testis</i> )
OMS (WHO)	Organización Mundial de la Salud ( <i>World Health Organisation</i> )
OTST	<i>Ovarian and Testicular Stromal Tumors</i> (Tumores estromales de ovario y testículo)
PAF (FAP)	Poliposis adenomatosa familiar ( <i>Familial Adenomatous Polyposis</i> )
PARTNER	<i>Paediatric Rare Tumours Network-European Registry</i> (Red de Tumores Raros Pediátricos-Registro Europeo)
PB	Partes blandas (o tejidos blandos)
PBL	Pancreatoblastoma
PD	<i>Progression Disease</i> (Enfermedad en progresión)
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
PGL	Paraganglioma
PICH	Hemangioma congénito parcialmente involutivo
PNETp	Tumor Neuroectodérmico Primitivo periférico
POA	<i>Present on admission</i>
QT	Quimioterapia
RAE-CMBD	Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada
RD	<i>Relapsing Disease</i> (Enfermedad en recaída)
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
RETI	Registro Español de Tumores Infantiles
RICH	Hemangioma congénito rápidamente involutivo
RIQ	Rango intercuartílico

RMSe	Rabdomiosarcoma embrionario
RNCE	<i>Registre National des Cancers de l'Enfant</i> (Registro Nacional del Cáncer Infantil)
RNMC	Registro Nacional de Melanoma Cutáneo
RT	Radioterapia
RTSG	<i>Renal Tumour Study Group</i> (Grupo de Estudio de Tumores Renales)
SAI o NOS	<i>Sine altero inscriptione</i> o <i>Not otherwise specified</i> (sin otra especificación)
SBW	Espectro o Síndrome de Beckwith-Wiedemann
SCST	<i>Sex Cord/gonadal Stromal Tumor</i> (Tumor de los cordones sexuales/estroma gonadal)
Sd/s	Síndrome/s
SEAV	Sociedad Española de Anomalías Vasculares
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SEEP	Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> (Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales)
SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SEOP	Sociedad Española de Oncología Pediátrica
SG	Supervivencia observada o global
SIFCO	Sistema de Información del Fondo de Cohesión
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SNS	Sistema Nacional de Salud
SIOP	<i>International Society of Paediatric Oncology</i> (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica)
SIOPE	<i>European Society for Paediatric Oncology</i> (Sociedad Europea de Oncología Pediátrica)

<i>SIOPEL</i>	<i>European Childhood Liver Tumors Strategy Group</i> (Grupo Europeo para la estrategia en Tumores hepáticos infantiles)
<i>SIOPEN</i>	<i>European Society for Paediatric Oncology Neuroblastoma</i> (Sociedad Europea de Oncología Pediátrica Neuroblastoma)
SPC	Síndrome de predisposición al cáncer
STB	Sarcoma de tejidos blandos
STB-NR	Sarcoma de tejidos blandos no Rabdomyosarcoma
<i>SWOG</i>	<i>Southwest Oncology Group</i> (Grupo de Oncología del Suroeste)
TA	Angioma en penachos ( <i>Tufted Angioma</i> )
TB	Tasa bruta
TCG	Tumor de células germinales
TCGJ	Tumor de células de la granulosa juvenil
TCSL	Tumor de células de Sertoli-Leydig
TEE	Tasa específica o estandarizada por edad
TMR ( <i>VRT</i> )	Tumores muy raros ( <i>Very rare tumors</i> )
TMVNP	Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica
TNE	Tumor/es neuroendocrino/s
TNE-GEP	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
TNM	Tumor, Ganglios linfáticos, Metástasis a distancia
TR	Tumor raro
<i>TREP</i>	<i>Tumori Rari in Età Pediatrica</i> (Tumores raros en la edad pediátrica)
TS	Tumor sólido
TSE	Tumor del seno endodérmico
TW	Tumor de Wilms
UE	Unión Europea
<i>UK</i>	<i>United Kingdom</i> (Reino Unido)
<i>VCS</i>	<i>Virtual Consult System</i> (Sistema virtual de consultas)
VLE	Vivo libre de enfermedad
<i>WP</i>	<i>Work package</i> (paquete de trabajo)
<i>wt</i>	<i>wild type</i> (tipo salvaje)

## PUBLICACIONES

Hay partes del trabajo de esta tesis que están reflejadas en las siguientes publicaciones:

Grigoletto V, Tagarelli A, Sparber-Sauer M, Koscielniak E, Orbach D, Duplan M, Stachowicz-Stencel T, Bien E, **López Almaraz R**, Ben-Ami T, Pourtsidis A, Österlundh G, Mazanek P, Zsiros J, Farinha N, Ferrari A, Bisogno G. Inequalities in diagnosis and registration of pediatric very rare tumors: a European study on pleuropulmonary blastoma. *Eur J Pediatr.* 2020; 179: 749-56.

Orbach D, André N, Brecht IB, **López Almaraz R**, Ben-Ami T, Vermersch S, Carton M, Virgone C, Bisogno G, Schneider DT, Bajciová V, Reguerre Y, Galateau-Salle F, Stachowicz-Stencel T, Dvir R, Rees H, Bien E, Ferrari A, Ben Arush M. Mesothelioma in children and adolescents: the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPERT) contribution. *Eur J Cancer.* 2020; 140: 63-70.

Sparber-Sauer M, Tagarelli A, Seitz G, Sorg B, Bien E, Ben-Ami T, Pourtsidis A, **Lopez Almaraz R**, Koscielniak E, Ferrari A, Orbach D, Bisogno G, on behalf of EXPERT and CWS Study Groups. Children with Progressive and Relapsed Pleuropulmonary Blastoma: A European collaborative analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68: e29268.

Orbach D, Ferrari A, Schneider DT, Reguerre Y, Godzinski J, Bien E, Stachowicz-Stencel T, Surun A, **Lopez Almaraz R**, Dragomir M, Jani D, Ben Ami T, Roganovic J, Brecht IB, Ladenstein R, Bisogno G. The European Paediatric Rare Tumours Network-European Registry (PARTNER) Project for Very Rare Tumors in Children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29072.



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1. CÁNCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA .....	3
1.1. LA EDAD.....	4
1.2. DIFERENCIAS ENTRE EL CÁNCER INFANTIL Y EL ADULTO.....	4
1.3. ESTUDIO DE SU EPIDEMIOLOGÍA .....	7
1.4. INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA.....	10
1.5. OBJETIVOS Y PRIORIDADES ASISTENCIALES. MODELOS .....	18
2. DEFINICIÓN DE CÁNCER RARO Y SU ABORDAJE .....	20
2.1. DEFINICIÓN.....	20
2.2. ABORDAJE-ESTRATEGIAS .....	24
3. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE TUMOR MUY RARO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	28
3.1. DEFINICIÓN.....	28
3.2. CLASIFICACIÓN .....	33
4. LISTADO DE TUMORES MUY RAROS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	35
5. TUMORES MUY RAROS Y SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER (SPC) ..	38
5.1. GENERALIDADES Y SOSPECHA CLÍNICA.....	38
5.2. SPC Y TRASTORNOS ESPECÍFICOS QUE PUEDEN ASOCIARSE A TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA .....	43
5.3. OTROS TUMORES RAROS MUY CORRELACIONADOS A UNO o VARIOS SPC	46
5.4. VIGILANCIA-SEGUIMIENTO DE CASOS Y SUS FAMILIAS .....	48
6. GRUPOS DE EXPERTOS PARA TUMORES MUY RAROS. LA IMPORTANCIA DE LA COLABORACIÓN .....	48
6.1. DIFERENTES GRUPOS EUROPEOS Y EL GRUPO <i>EXPeRT</i> .....	49
6.2. GRUPOS DE EXPERTOS FUERA DE EUROPA .....	53
6.3. GRUPOS EN OTRAS PARTES DEL MUNDO .....	55
6.4. COLABORACIÓN CON GRUPOS ONCOLÓGICOS DE ADULTOS .....	55
7. REGISTROS DE TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA.....	56
7.1. REGISTROS EN EE.UU. Y EN EL <i>COG</i> .....	56
7.2. REGISTROS EN EUROPA Y REGISTRO EUROPEO ( <i>PARTNER</i> ) .....	57
7.3. REGISTROS EN OTRAS REGIONES Y/O PAISES DEL MUNDO .....	58
8. MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO DE TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA.....	60
9. AVANCES E INVESTIGACIÓN CLÍNICA .....	62

<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
1. HIPÓTESIS .....	69
2. OBJETIVOS .....	71
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>73</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	75
2. DEFINICIÓN DE TUMOR MUY RARO (TMR) EN LA EDAD PEDIÁTRICA PARA ESPAÑA.....	75
3. DIAGNÓSTICOS INCLUIDOS .....	75
4. POBLACIONES DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO.....	77
5. PERIODOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO .....	81
6. FUENTE DE LOS DATOS DEL ESTUDIO .....	81
6.1. RETI-SEHOP.....	81
6.2. Otros registros (clínicos) de subtipos concretos de TMR .....	82
6.3. Estudios colaborativos con el grupo <i>EXPeRT</i> .....	83
6.4. Consultas recibidas por el grupo SEHOP.....	84
6.5. Consultas remitidas desde el grupo SEHOP al VCS del grupo <i>EXPeRT</i> .....	85
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	85
8. PROPUESTA DE PLAN ASISTENCIAL PARA TMR EN PEDIATRÍA A NIVEL NACIONAL	87
8.1. Propuesta para CSUR del SNS .....	87
8.2. Modelo y Flujograma para la asistencia en red .....	87
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>89</b>
1. DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES MUY RAROS (TMR) EN EL CÁNCER INFANTIL	91
2. NÚMERO DE CASOS Y FRECUENCIAS.....	95
3. INCIDENCIA ESTIMADA (TASA BRUTA).....	121
4. SUPERVIVENCIA OBSERVADA (SG) .....	141
5. ANÁLISIS DE GRUPOS/TIPOS DE TUMORES RAROS CONCRETOS.....	148
5.1. TUMORES RABDOIDES .....	148
5.2. TUMORES ENDOCRINOS .....	151
6. CASOS DE ESPAÑA EN OTROS REGISTROS CLÍNICOS NACIONALES.....	159
6.1. Registro de tumores tiroideos de la SEEP .....	159
6.2. Registro Nacional de Melanoma Cutáneo (RNMC).....	159
6.3. Registro de Carcinomas adrenocorticales <i>ICARO</i> del GETTHI.....	160
7. CASOS DE ESPAÑA EN REGISTROS INTERNACIONALES .....	161
7.1. Registro <i>IPACTR</i> .....	161
7.2. Registro <i>PPB/DICER1</i> .....	162



7.3.	Registro <i>OTST</i> .....	163
7.4.	Registro <i>NMC</i> .....	163
8.	PACIENTES ESPAÑOLES INCLUIDOS EN ESTUDIOS COLABORATIVOS CON EL GRUPO <i>EXPeRT</i> .....	165
8.1.	Blastomas pleuropulmonares (2000-2015) .....	165
8.2.	Mesoteliomas (1987-2018) .....	176
8.3.	Tumor de Frantz .....	178
9.	CONSULTAS AL GRUPO SEHOP “TUMORES RAROS Y LESIONES VASCULARES” (2011-2021).....	179
10.	PROPUESTAS ASISTENCIALES A NIVEL DE ESPAÑA PARA TMR EN PEDIATRÍA..	187
10.1.	MODELO CSUR .....	187
10.2.	MODELO DE ASISTENCIA EN RED .....	198
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>205</b>
1.	¿DE DONDE VENIMOS? .....	207
1.1.	HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL GRUPO NACIONAL .....	207
1.2.	PARTICIPACIÓN EN LOS PROYECTOS EUROPEOS Y EN EL GRUPO <i>EXPeRT</i> .....	218
1.3.	CONTACTO-COLABORACIÓN CON OTROS GRUPOS DE TUMORES RAROS NACIONALES E INTERNACIONALES .....	224
1.4.	REGISTRO DE TMR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN ESPAÑA .....	227
2.	¿DONDE ESTAMOS? .....	230
2.1.	VALIDACIÓN TEÓRICA DE LA DEFINICIÓN Y REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA .....	230
2.2.	REGISTROS CLÍNICOS INTERNACIONALES Y NACIONALES .....	288
2.3.	HOMOGENIZANDO SU MANEJO CLÍNICO EN ESPAÑA EN BASE A LAS GUÍAS CLÍNICAS DEL GRUPO <i>EXPeRT</i> Y PROTOCOLOS <i>ESCP</i> .....	300
2.4.	CONSULTAS NACIONALES Y A NIVEL INTERNACIONAL .....	302
2.5.	COLABORACIÓN MANTENIDA.....	305
3.	¿HACIA DONDE VAMOS?.....	307
3.1.	IMPLANTACIÓN DEL REGISTRO <i>PARTNER</i> EN EUROPA Y EN ESPAÑA.....	308
3.2.	REGISTRO <i>ESCP</i> ¿LO VAMOS A NECESITAR IMPLANTAR EN ESPAÑA TAMBIÉN PARA LOS TUMORES MUY RAROS? .....	312
3.3.	INTERRELACIÓN ENTRE EL RETI-SEHOP Y OTROS REGISTROS DE CÁNCER MUY RARO .....	315
3.4.	AVANZANDO EN NUEVAS RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPEUTICAS, ESTUDIOS A NIVEL MOLECULAR Y NUEVAS TERAPIAS .....	318
3.5.	TRABAJO EN RED Y CENTROS ESPECIALIZADOS EN ESPAÑA: “LA UNIÓN HACE LA FUERZA” .....	323
4.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	329

5. RESUMEN.....	331
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>337</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>341</b>
<b>VIII.ANEXOS .....</b>	<b>369</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**



Durante la lectura de este trabajo, entenderán perfectamente por qué comienza con el epígrafe *“Si trabajas en cánceres frecuentes, ¡haz ensayos aleatorios! Si trabajas en cánceres raros, ¡ENCUENTRA AMIGOS!”*, que se ha convertido en un lema o eslogan de todos los oncólogos pediátricos con especial interés y/o dedicación por los tumores muy raros en niños y adolescentes <sup>(1-4)</sup>. Es cierto que también podría ser el epílogo de este trabajo, que va a tratar de responder a las tres preguntas formuladas en su título: ¿de dónde venimos?, ¿dónde estamos?, y ¿hacia dónde vamos? en todo lo referente a este tipo de tumores en la edad pediátrica (niños y adolescentes) en España, como su epidemiología desde un registro de cáncer de base poblacional (primer estudio monográfico al respecto) dentro del desafiante reto de su definición, todas las aportaciones del grupo nacional y colaboración entre diferentes grupos de “expertos” o de interés (pediátricos y de adultos, nacionales e internacionales), justificar la necesidad y utilidad de implantar un registro clínico elaborado a través de un proyecto europeo del que se puedan sacar datos nacionales e incluso locales para un mejor conocimiento de este numeroso tipo de tumores tan diferentes entre sí; pero que de forma individual representan un número muy bajo al año, el desarrollo de recomendaciones diagnóstico-terapéuticas; lo que abre las puertas a avances en su conocimiento y otras líneas de investigación, y para finalizar el plantear modelos para su mejor atención asistencial en España.

En los siguientes apartados de esta introducción se desarrollarán, como **MARCO TEÓRICO**, los conceptos básicos necesarios relacionados con el tema de este trabajo; una parte de investigación epidemiológica (descriptiva), y otra parte de experiencias e intenciones.

### **1. CÁNCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer en niños y adolescentes es raro y biológicamente muy diferente del cáncer en adultos <sup>(5-8)</sup>. A nivel mundial, representa del 1 al 4% de todos los cánceres; aunque esta proporción varía en rangos desde el 0,5% en Europa al 4,8% en África, gran parte debido a las diferencias en función de la distribución de la población por edades y la esperanza de vida <sup>(5)</sup>.

### 1.1. LA EDAD

El término cáncer infantil (o pediátrico) generalmente se usa para describir los cánceres que aparecen antes de los 15 años (0-14 años) <sup>(5)</sup>. Comprende un grupo muy diverso y heterogéneo de neoplasias malignas, con diferentes patrones de aparición, etiología, tratamiento, soporte, supervivencia y riesgo de efectos secundarios tóxicos agudos y tardíos. Durante las últimas cinco décadas, los avances significativos en el diagnóstico, la farmacología, las combinaciones de tratamientos y las técnicas han llevado a grandes mejoras en la supervivencia y a la disminución de las tasas de mortalidad <sup>(9)</sup>.

Los adolescentes (15-19 años) con cáncer, se les considera como un grupo que requiere una atención especial debido a su composición única de tipos de cáncer y necesidades de atención médica específica <sup>(5)</sup>. Forman un subgrupo de pacientes cuyo manejo clínico y acceso al mejor tratamiento posible sigue siendo un desafío, especialmente si se compara con las mejoras relacionadas con el modelo de atención infantil logradas a lo largo de los años <sup>(10,11)</sup>. Los pacientes adolescentes a menudo son tratados dentro o en estrecha colaboración con los equipos de Oncología pediátrica debido a una edad más cercana, similitud de los tipos tumorales y necesidad de un enfoque altamente sensible. De hecho, los adolescentes pueden beneficiarse de la inclusión en los protocolos terapéuticos pediátricos en lugar de los desarrollados para adultos, al menos para los cánceres de tipo pediátrico, como la leucemia linfoblástica aguda <sup>(5)</sup>.

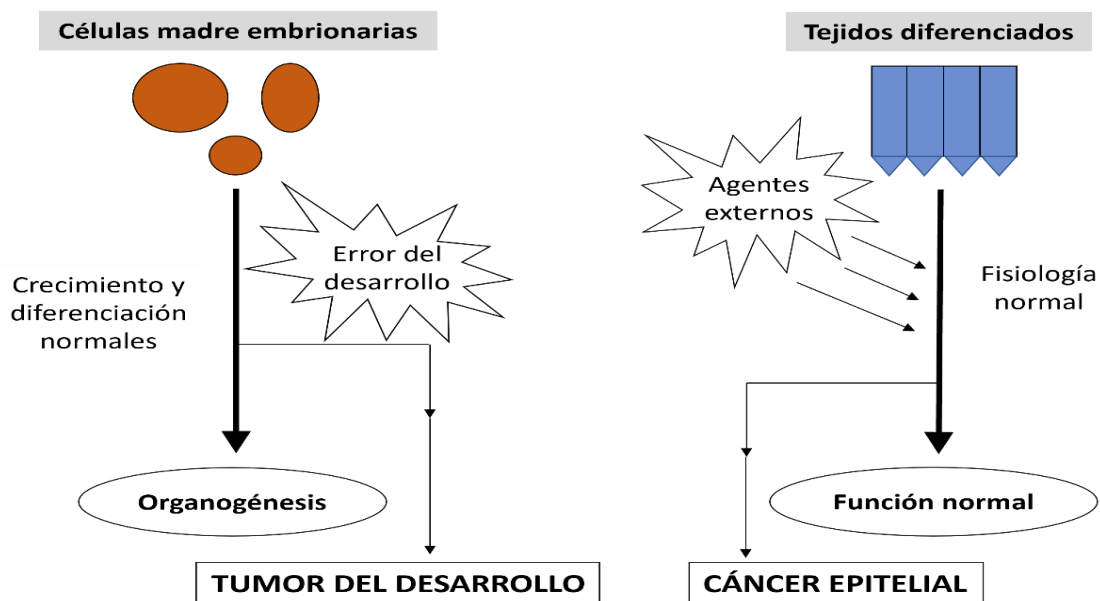
Algunos estudios, incluidos los de tipo epidemiológico, engloban el cáncer infantil a todo el que sucede entre los 0 a 19 años inclusive <sup>(12,13)</sup>.

### 1.2. DIFERENCIAS ENTRE EL CÁNCER INFANTIL Y EL ADULTO

En las últimas décadas, hemos aprendido mucho sobre las características moleculares, celulares y genéticas de las neoplasias malignas humanas más comunes, como el cáncer de mama, colon, pulmón y próstata. Sin embargo, se sabe menos sobre los cánceres pediátricos porque son raros y, a menudo, se forman en un microambiente complejo durante el desarrollo. De hecho, es

frecuente que se inicien en órganos en desarrollo caracterizados por una rápida expansión proliferativa, señalización de factores de crecimiento, desarrollo de angiogénesis, muerte celular programada, reorganización de tejidos y migración celular. Además, el microambiente cambia a medida que avanza el desarrollo, y esto puede afectar directa o indirectamente la iniciación y el crecimiento del tumor. No solo es más difícil establecer la etiología del cáncer pediátrico porque ocurre en el contexto del desarrollo (Figura 1), sino que también lo hace más difícil de tratar. Por ejemplo, las terapias moleculares dirigidas, que perturban las vías de desarrollo que están desreguladas en el tumor, pueden tener efectos devastadores en los tejidos normales en una etapa de desarrollo y de manera específica del tejido. Por lo tanto, es esencial utilizar la biología del desarrollo como base para la investigación traslacional en el cáncer pediátrico <sup>(7,8)</sup>.

Más del 90% de los cánceres en adultos son epiteliales (carcinomas, melanomas), y más del 85% de los cánceres infantiles son mesenquimales (sarcomas, neoplasias linfoides, blastomas). Existe cierta superposición en el adolescente/adulto joven (AYA); aunque el 21% de los adolescentes tienen neoplasias epiteliales <sup>(11,13,14)</sup>.

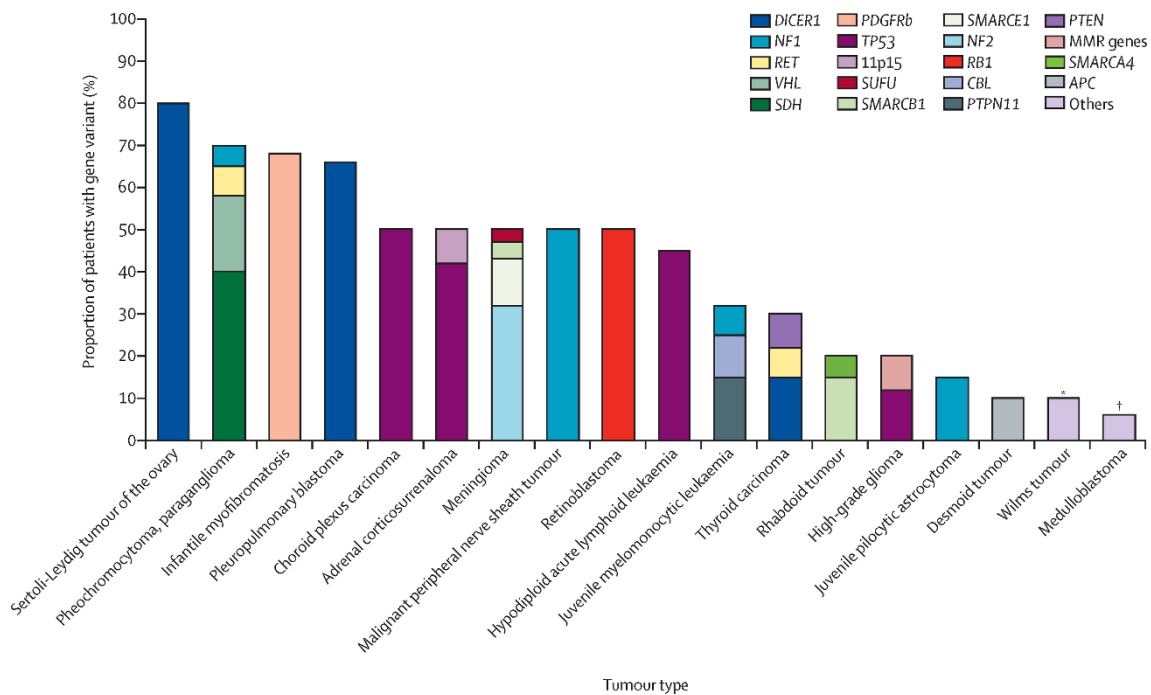


**Figura 1.** Diferencia entre el cáncer pediátrico (“Tumor del desarrollo”) con respecto al cáncer del adulto (mayormente influenciado su desarrollo por agentes/factores externos)

Las neoplasias malignas infantiles rara vez se relacionan con exposiciones ambientales conocidas (Figura 1) y se ha vuelto cada vez más evidente que los factores genéticos hereditarios desempeñan un papel causal sustancial. Los estudios de secuenciación a gran escala han demostrado que aproximadamente el 10% de los niños con cáncer tienen un síndrome de predisposición al cáncer (SPC) subyacente <sup>(14)</sup>, siendo esa proporción sustancialmente mayor para tipos de cáncer seleccionados <sup>(6,14)</sup>. El número de SPC reconocidos y genes de susceptibilidad al cáncer están en constante aumento. Estas son condiciones genéticas o epigenéticas distintas asociadas con un mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general. Las causas varían y pueden incluir, entre otras, anomalías cromosómicas constitucionales, variantes patogénicas (principalmente inactivadoras; pero también activadoras) en genes únicos de predisposición al cáncer, cambios en el número de copias y mecanismos epigenéticos <sup>(6)</sup>. En no pocas ocasiones, los antecedentes familiares no suelen predecir la presencia de un SPC subyacente en gran parte de los pacientes <sup>(15)</sup>. El conocimiento de mutaciones de los SPC en la edad pediátrica (Figura 2), puede mejorar la comprensión de la tumorigénesis, la atención directa del paciente, y permitir el asesoramiento genético de pacientes y familias <sup>(6,14,15)</sup>.

Debido a que los tipos de tumores, las características moleculares y la patogenia son únicos en la edad pediátrica, y a menudo se originan a partir de un solo evento impulsor genético; para brindar un mejor diagnóstico específico, se ha establecido la primera Clasificación de tumores pediátricos de la Organización Mundial de la Salud (OMS; *WHO* en inglés). Ésta tiene sus raíces en un enfoque de múltiples estratos, que incorpora la morfología, la inmunohistoquímica y características moleculares, todo catalogado por órganos y aparatos <sup>(6)</sup>.





**Figura 2.** Genes de predisposición al cáncer seleccionados por función biológica. *Mismatch repair (MMR), 11p15, WT1, TRIM28, CTR9, RET, GPC3, DIS3L2, DICER1, BRCA2, PALB2, TP53, SUFU, PTCH1, APC, BRCA2, PALB2, MMR genes, ELP1* <sup>(14)</sup>

### 1.3. ESTUDIO DE SU EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones precisas de la incidencia son importantes para que los responsables gubernamentales informen de las prioridades establecidas y de la planificación de decisiones. Sin embargo, muchos países no cuentan con registros de cáncer que cuantifican la incidencia del cáncer infantil. Además, incluso cuando existen registros, es posible que se subestime sustancialmente la verdadera incidencia; ya que es posible que los niños con cáncer no sean diagnosticados. Existen estimaciones de la incidencia total del cáncer infantil que tienen en cuenta el infradiagnóstico. Se conoce que está sustancialmente infradiagnosticado, especialmente en el sur de Asia y África subsahariana (incluida África occidental, oriental y meridional) <sup>(16)</sup>. Otras series han podido objetivar también estas variaciones internacionales en su incidencia <sup>(13,17)</sup>. En consecuencia, la falta de

registros poblacionales de calidad para el cáncer en los países de ingresos medios y bajos (*LMIC*) limita el conocimiento de su epidemiología. Sin embargo, la información disponible que muestra variaciones en la incidencia puede indicar interacciones únicas entre factores ambientales y genéticos que pueden proporcionar pistas sobre la causalidad <sup>(18)</sup>.

El análisis de grandes bases de datos administrativas y registros de pacientes se utiliza cada vez más para estudiar la atención del cáncer infantil, aunque el valor de estas fuentes de datos sigue sin estar claro para muchos profesionales sanitarios. Su interpretación requiere una comprensión profunda de cómo se diseñó el conjunto de datos, cómo se recopilaron y cómo evaluar la calidad de éstos <sup>(19)</sup>.

Se ha establecido firmemente que, para los niños y adolescentes, la clasificación de los tumores debe basarse en la morfología más que, como sucede en adultos, en la localización primaria del tumor o su sitio de origen. Para dar cabida a los conocimientos adquiridos reflejados en los cambios en la codificación de las neoplasias, en 2005 se publica la 3ª edición de la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (*ICCC-3*), basada en la 3ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (*CIE-O-3*). Agrupa a 12 grandes categorías diagnósticas que a su vez engloban subgrupos que permiten estudiar más de 100 tipos diferentes reconocidos <sup>(20)</sup>. Su versión más reciente es la *ICCC-3-2017* <sup>(21)</sup> **[ANEXO I]**. Esta clasificación respeta los estándares internacionales existentes y fue diseñada para su uso en estudios epidemiológicos y registros de cáncer internacionales basados en la población (registros poblacionales). El uso de un sistema de clasificación internacional es particularmente importante en la Oncología pediátrica, donde las bajas tasas de incidencia requieren procedimientos rigurosos para garantizar la comparabilidad de los datos <sup>(20)</sup>. El tercer volumen de la serie Incidencia Internacional del Cáncer Infantil (*IICC-3*) reúne los datos de todos los registros de cáncer de los cinco continentes que cumplen los estándares de calidad definidos por la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (*IARC*) (<http://iicc.iarc.fr>) habiendo superado la revisión de calidad del comité editorial. La inclusión del grupo de edad de 15 a 19 años a lo largo del tiempo se debe a la falta de datos internacionalmente comparables en esta edad de transición entre la

infancia y la edad adulta <sup>(13)</sup> y a un nuevo sistema para clasificar mejor los cánceres diagnosticados en estas edades. Se sabe que los AYA tienen una amplia variedad de tipos de tumores que difieren de los niños y adultos mayores. Muchos cánceres en los AYA son histológica y anatómicamente similares a los de otros grupos de edad; sin embargo son biológicamente diferentes <sup>(22)</sup>.

En 1980, inició su actividad el Registro Nacional de Tumores Infantiles de España (RNTI-SEOP), que constituyó el registro de cáncer de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP), hoy Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). En 2014, con motivo del primer convenio firmado con el Ministerio de Sanidad, el Registro cambió de nombre pasando a denominarse Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Los objetivos de este registro, en origen de base hospitalaria y con una vertiente de base poblacional, son el análisis de la supervivencia del cáncer infantil en España, el estudio de su incidencia, prevalencia de los supervivientes, elaborar informes anuales sobre su estado, y estudios de sus causas <sup>(23,24)</sup>.

En este sentido, desde Europa se aboga a que el registro del cáncer infantil tenga una cobertura paneuropea. Los registros nacionales de cáncer son más rentables que los registros locales o regionales, registran un mayor número de casos, obtienen estimaciones más completas de incidencia y supervivencia, y están menos sesgados y condicionados para la investigación nacional e internacional. Los registros nacionales de cáncer infantil deben convertirse en la norma en Europa, para que las estadísticas regionales, nacionales e internacionales sean más precisas, y puedan constituir una base sólida para la investigación, la práctica clínica y los programas de salud pública. El apoyo gubernamental y la participación de todas las partes interesadas son esenciales para garantizar una calidad e integridad óptimas de los datos <sup>(25)</sup>.

Aunque los datos sobre el estadio del cáncer permiten una evaluación significativa de los cambios en la incidencia y el resultado del cáncer, la mayoría de los registros de cáncer basados en la población no registran el estadio tumoral. El método principal para el estadiaje en los cánceres de adultos es la clasificación TNM. Sin embargo, los criterios de estadificación del cáncer infantil varían según el

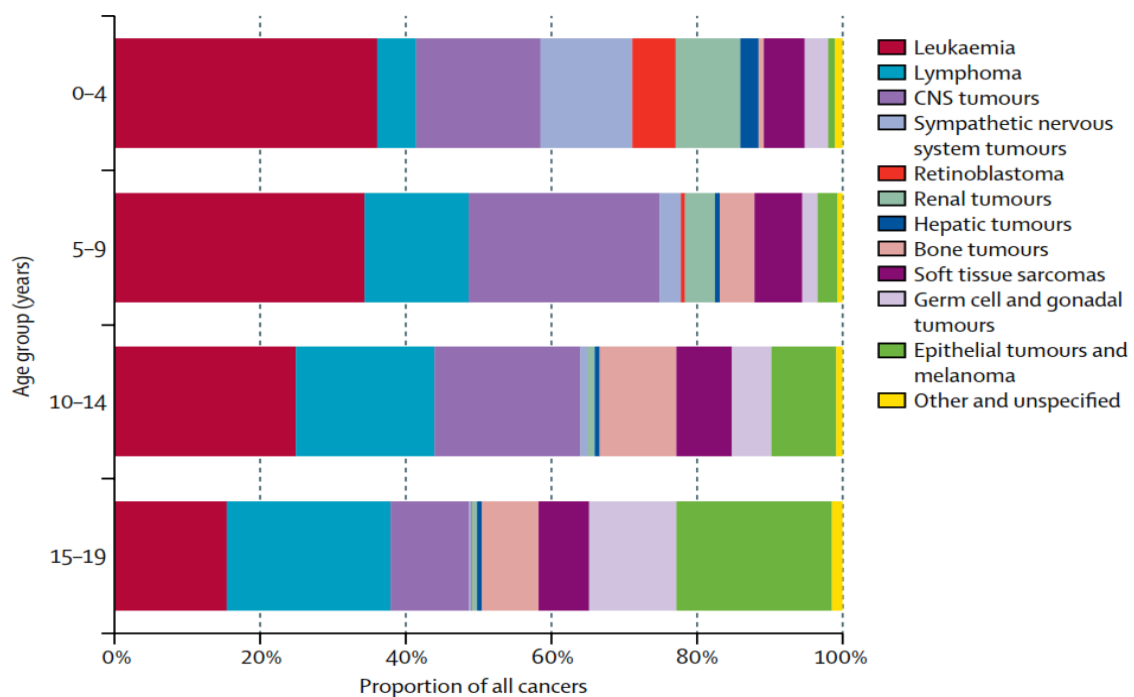
diagnóstico, evolucionan con el tiempo y pueden variar entre los grupos de ensayos cooperativos. Por lo tanto, la coherencia en la recopilación de datos por estadios es un desafío para los registros de cáncer infantil basados en la población. En 2016 se publicaron recomendaciones de consenso sobre qué sistemas de estadificación deben adoptar los registros de cáncer poblacionales para los principales cánceres infantiles, incluidas adaptaciones para los países de bajos ingresos, con el objetivo de una adopción generalizada de estas pautas en todos los registros para facilitar los estudios comparativos de incidencia y de resultados <sup>(26)</sup>. Todo este trabajo se ha desarrollado y actualizado, y se ha integrado en la 2ª versión (2021) del documento “Estadaje del cáncer infantil para registros poblacionales según las pautas de estadaje del cáncer infantil de Toronto” <sup>(27,28)</sup>, que se ha traducido al español.

### 1.4. INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA

El cáncer es una de las principales causas de muerte en niños en todo el mundo, con una incidencia registrada que tiende a aumentar con el tiempo <sup>(13)</sup>. Desde la década de 1960, los oncólogos pediátricos se han ido organizando cada vez mejor en grandes grupos colaborativos de investigación, y la participación en ensayos clínicos ahora se considera como el estándar de atención. La mayoría de los niños con cáncer en Europa y América del Norte entran y participan en los protocolos de tratamiento disponibles. Gracias a ello, la supervivencia global del cáncer infantil ha aumentado del 30% en 1960 al presente, superando el 80% en la mayoría de los países de ingresos altos (*HICs*) <sup>(9)</sup>; pero en los *LMICs* es menor del 30% <sup>(12)</sup>.

En 2015, aproximadamente 400.000 niños entre 0 y 14 años desarrollaron un cáncer en todo el mundo. Sin embargo, de ese total, solo la mitad recibió un diagnóstico, dejando a unos 200.000 niños sin diagnosticar. El 80% vive en *LMICs*, y representa el 80% de las muertes <sup>(12)</sup>. Los resultados para los niños con cáncer en los *LMICs* están determinados por su presentación en una situación de enfermedad avanzada y un insuficiente diagnóstico, altas tasas de abandono del tratamiento, alta prevalencia de desnutrición y otras comorbilidades, cuidados paliativos y de apoyo subóptimos, así como el acceso limitado a las terapias curativas. Las iniciativas que integran el desarrollo de programas educativos y de investigación de

los proveedores de atención médica han demostrado ser exitosas en el desarrollo de la capacidad regional. También se han desarrollado terapias de intensidad gradual para adaptarse a las capacidades locales <sup>(18,29)</sup>. Por lo tanto, superar la desigualdad del cáncer pediátrico es un imperativo moral y ético <sup>(30)</sup>. La frecuencia mundial de los diferentes tumores clasificados según la *ICCC-3* varía significativamente para cada rango de edad (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años, y 15-19 años) como se puede ver en la Figura 3 <sup>(13)</sup>. Hay trabajos que evalúan de forma global de la incidencia y supervivencia del cáncer en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) <sup>(31)</sup>.



**Figura 3.** Distribución proporcional del tipo de cáncer por grupo de edad, 2001-2010, en todo el mundo y Tumores clasificados por la *ICCC-3*. Las estadísticas para niños menores de 15 años están basadas en el conjunto de datos pediátricos, y las estadísticas para los mayores 15-19 años están basadas en el conjunto de datos generales <sup>(13)</sup>

El cáncer es la segunda causa principal de muerte entre los niños en los Estados Unidos (EE.UU.), después de los accidentes, y la primera causa por enfermedad. Entre los adolescentes es la cuarta causa de muerte. En 2022, aproximadamente 10.470 niños (0-14 años) y 5.480 adolescentes (15-19 años) han sido diagnosticados con cáncer, y 1.050 niños y 550 adolescentes han fallecido a causa de la enfermedad. La leucemia es el cáncer infantil más frecuente, representando el 28% de los casos, seguida de los tumores cerebrales y del sistema nervioso (26%); de los cuales casi un tercio no son malignos (Tabla 1). Los tipos de cáncer y su distribución difieren en los adolescentes, donde los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los más comunes (21%); de los que más de la mitad no son malignos, seguidos de cerca por los linfomas (19%). Además, hay casi el doble de casos de linfoma de Hodgkin que de linfoma no Hodgkin entre los adolescentes, mientras que entre los niños ocurre lo contrario. El carcinoma de tiroides representa el 12% y el melanoma cutáneo el 3% de todos los cánceres en adolescentes; pero en la infancia solo el 2% y el 1%, respectivamente <sup>(32)</sup>. Aunque las muertes por cáncer han disminuido en todos estos grupos de edad, muchos de los supervivientes sufren secuelas a largo plazo que limitan su calidad de vida. Para abordar estos problemas restantes, se necesita más investigación para identificar tratamientos más efectivos con menos efectos a largo plazo <sup>(33)</sup>. En cualquier caso, en pleno siglo XXI se han reconocido disparidades en la asistencia de la Oncología pediátrica en los EE.UU. Es inaceptable que existan niños más desatendidos que se identifican como pertenecientes a minorías raciales y étnicas y/o con un nivel socioeconómico más bajo, o que tengan más probabilidades de recaer y de morir de cáncer <sup>(30)</sup>.

**Tabla 1.** Distribución de casos (2014-2018) y Supervivencia relativa a 5 años (2011-2017) por edad y Clasificación Internacional del tipo de Cáncer Infantil, desde el nacimiento hasta los 19 años, Estados Unidos. Traducida y modificada de Siegel RL, et al<sup>(32)</sup>

	0-14 años		15 a 19 años	
	% de casos	Supervivencia a 5 años	% de casos	Supervivencia a 5 años
<b>Todos los grupos combinados de la ICCC</b>		<b>85%</b>		<b>86%</b>
Leucemias	28	87%	13	75%
LLA	21	92%	7	76%
LMA	4	68%	3	67%
Linfomas	12	95%	19	94%
Linfomas de Hodgkin	3	99%	11	97%
Linfomas no Hodgkin	6	91%	7	89%
Tumores del SNC	26	74%	21	76%
Tumores no malignos <sup>a</sup>	8	97%	13	98%
Tumores del SNP	6	82%	< 1	66% <sup>b</sup>
Retinoblastoma	2	96%	< 1	<sup>c</sup>
Tumores renales	4	93%	< 1	<sup>c</sup>
Tumores hepáticos	2	80%	< 1	56% <sup>b</sup>
Hepatoblastoma	1	82%	< 1	<sup>c</sup>
Tumores óseos malignos	4	73%	5	68%
Osteosarcoma	2	68%	3	68%
T. de la familia Ewing	1	76%	2	59%
Rabdomiosarcoma	3	70%	1	50% <sup>b</sup>
TCG y tumores gonadales	3	90%	10	93%
Carcinoma tiroideo	2	> 99%	12	> 99%
Melanoma maligno	1	96%	3	95%

Abreviaturas: ICCC (Clasificación internacional del Cáncer Infantil). SNC (Sistema nervioso central). SNP (Sistema nervioso periférico). TCG (Tumores de células germinales).

Las tasas de supervivencia están ajustadas a la expectativa de vida normal y basadas en el seguimiento de los pacientes hasta 2018.

<sup>a</sup>Los tumores cerebrales no malignos se excluyeron de los cálculos de supervivencia para los tumores del SNC en general y para todos los cánceres combinados; pero se incluyeron en el denominador para la distribución de casos.

<sup>b</sup>El error estándar de la tasa de supervivencia está entre 5 y 10 puntos porcentuales.

<sup>c</sup>No se pudo calcular la supervivencia al presentar < 25 casos de 2011 a 2017.

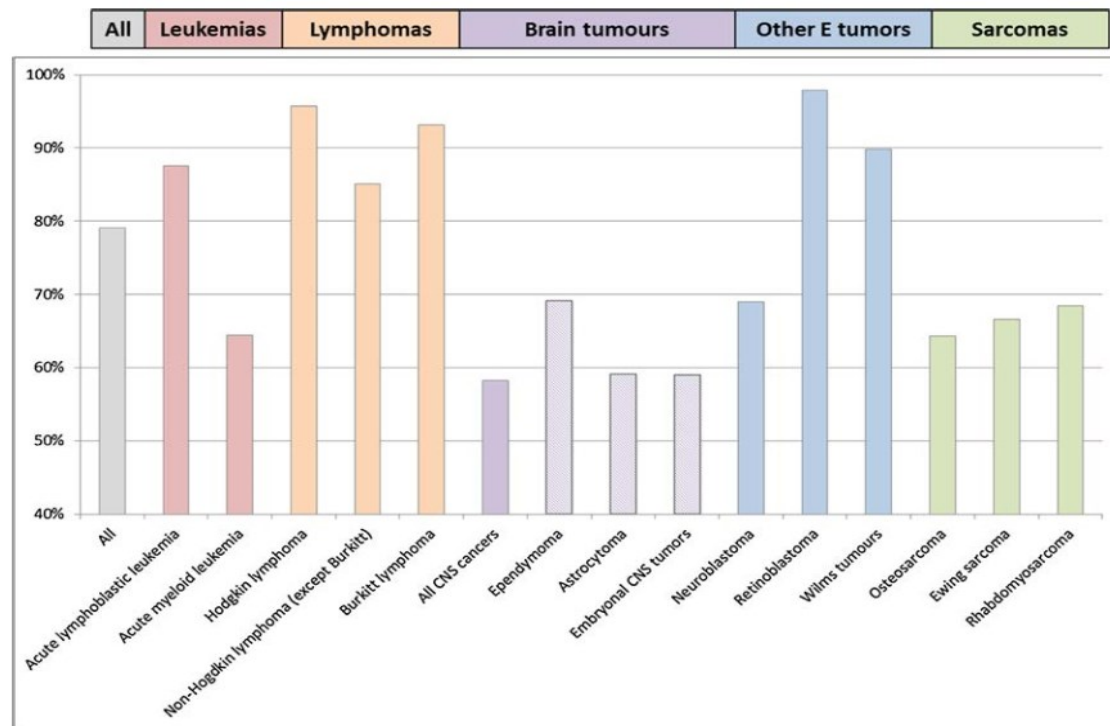
El porcentaje de los 12 principales grupos de cáncer en niños y adolescentes en Europa <sup>(5,34)</sup> fueron similares a las tasas reflejadas a nivel mundial <sup>(13)</sup>. Según las últimas estimaciones del Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer para la UE-27, proporcionadas por la Comisión del Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer, más de 15.500 niños y adolescentes se diagnostican de cáncer en 2020, y más de 2000 pacientes jóvenes fallecen como consecuencia de este. Para esas edades, es la primera causa de muerte por enfermedad en Europa <sup>(34)</sup>.

Teniendo en cuenta la epidemiología y los resultados, se pueden identificar tres grupos principales de cánceres pediátricos (Figura 4):

- De buen pronóstico (probabilidad de supervivencia a los 5 años > 85%) bajo todos los tratamientos multidisciplinares actualmente considerados estándar, utilizando fármacos citotóxicos a diferentes intensidades (leucemia linfoblástica aguda, linfomas, retinoblastoma y tumores renales).
- De mal pronóstico ( $\leq 50\%$  alcanzan una supervivencia de 5 años) como la leucemia mieloide aguda (LMA), algunos tipos de tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), neuroblastomas (NBL) de alto riesgo, sarcomas óseos y de tejidos blandos. Entre estas neoplasias, hay algunas que tienen un muy mal pronóstico, como los gliomas difusos de protuberancia (*DIPG*), los NBL y los sarcomas metastásicos.
- Tumores extremadamente raros o muy raros (TMR; *VRT* en inglés), para los cuales no hay suficiente información sobre su incidencia real y supervivencia.

Los tumores del SNC (33%), las leucemias (29%) y los NBL (8%) son responsables del 60% de las muertes por cáncer en Europa entre los niños de 0 a 14 años <sup>(34)</sup>.





**Figura 4.** Supervivencia estandarizada por edad a 5 años de los cánceres infantiles diagnosticados en Europa entre 2005 y 2007. La supervivencia para el retinoblastoma calculada solo para 0 a 4 años, y la supervivencia para el osteosarcoma calculada solo para 10 a 14 años. Las cifras se ponderaron por región y las de todos los cánceres juntos y los tumores del SNC se ajustaron por combinación de casos <sup>(34)</sup>

Los casos registrados en el RETI-SEHOP de niños y adolescentes residentes en España (lugar de residencia habitual desde su nacimiento o en los últimos años cuando se diagnostica el tumor es España, quedando excluidos los pacientes foráneos recién llegados o los ya diagnosticados del cáncer) por grupo diagnóstico y cohortes de año de incidencia, se reflejan en las Tablas 2 y 3. Aproximadamente 1.000 niños y menos de 150 adolescentes fueron registrados en 2020. Este número de casos no es representativo de los cánceres del adolescente en España, donde se esperan aproximadamente 500 nuevos casos cada año. Para la población infantil con cáncer, su seguimiento y supervivencia a 3 a 5 años se refleja en la Tabla 4 y la supervivencia observada a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia en la Figura 5. Esta tasa de supervivencia es superior al 80% <sup>(23)</sup>, similar a la notificada en otros *HICs* <sup>(9,32)</sup>, con una mejoría significativa a lo largo del tiempo y con respecto a otras comparaciones <sup>(24,35-38)</sup>.

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 2.** Casos registrados por grupo diagnóstico y cohortes de año de incidencia, residentes en España. 0-14 años, 1980-2021. Fuente RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>

Grupos diagnósticos	Cohorte de años de incidencia							Total
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020	2021	
I_Leucemias	1.217	1.560	2.117	1.433	1.453	290	260	<b>8.330</b>
II_Linfomas	732	818	1.020	594	634	124	129	<b>4.051</b>
III_T. del SNC	947	1.233	1.720	1.213	1.259	262	238	<b>6.872</b>
IV_T. del SNP	596	609	771	418	391	77	63	<b>2.925</b>
V_Retinoblastomas	158	166	247	154	146	18	24	<b>913</b>
VI_T. Renales	386	347	427	257	249	45	53	<b>1.764</b>
VII_T. Hepáticos	66	79	115	69	71	11	15	<b>426</b>
VIII_T. Óseos	315	514	520	291	335	63	65	<b>2.103</b>
IX_STB	409	453	509	299	307	64	52	<b>2.093</b>
X_TCG	149	188	266	162	179	34	34	<b>1.012</b>
XI_Otros epiteliales y Melanomas	83	136	164	117	150	22	32	<b>704</b>
XI_Otros y no especificados	27	16	12	11	12	2	2	<b>82</b>
<b>TOTAL TUMORES</b>	<b>5.085</b>	<b>6.119</b>	<b>7.888</b>	<b>5.018</b>	<b>5.186</b>	<b>1.012</b>	<b>967</b>	<b>31.275</b>

Nombres completos de los Grupos diagnósticos en el **ANEXO I**.

Abreviaturas para las Tablas 2 y 3: T. del SNC (Tumores del Sistema nervioso central). T. del SNP (Tumores del Sistema nervioso periférico). STB (Sarcomas de tejidos blandos). TCG (Tumores de células germinales).

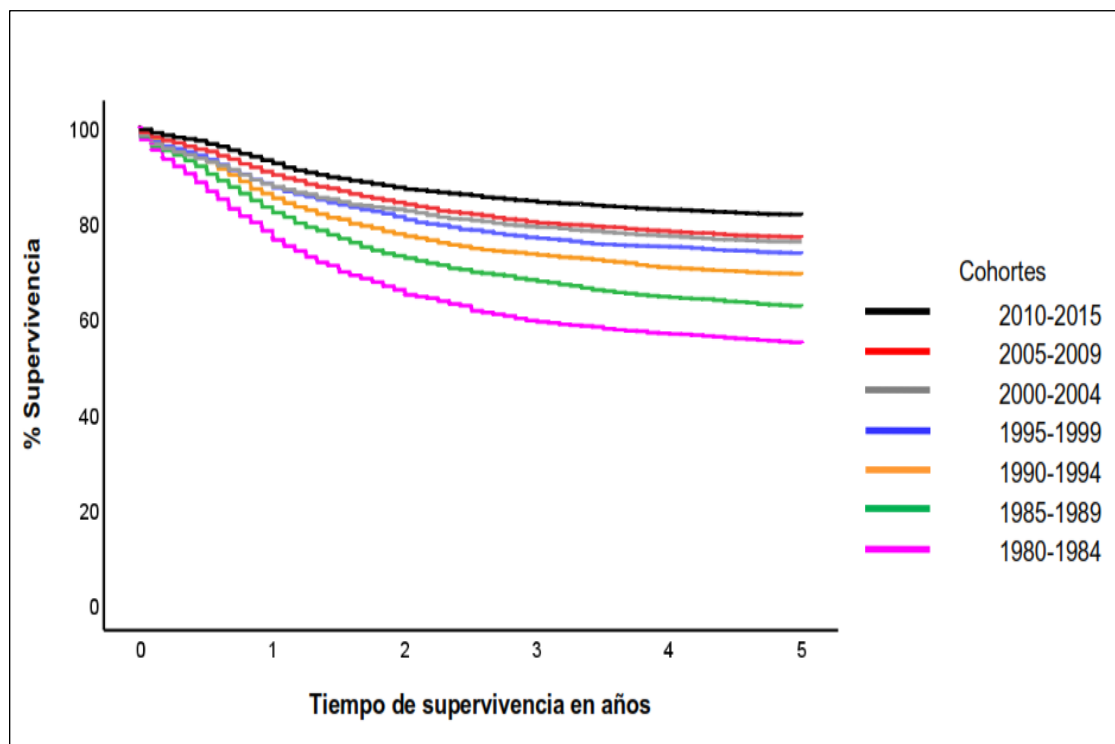
**Tabla 3.** Casos registrados por grupo diagnóstico y cohortes de año de incidencia, residentes en España. 15-19 años, 1980-2021. Fuente RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>

Grupos diagnósticos	Cohorte de años de incidencia							Total
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020	2021	
I_Leucemias	8	28	69	47	86	26	35	<b>299</b>
II_Linfomas	9	49	125	71	126	43	33	<b>456</b>
III_T. del SNC	9	51	84	50	76	21	18	<b>309</b>
IV_T. del SNP	2	3	8	2	2	0	2	<b>19</b>
V_Retinoblastomas	0	0	0	0	1	0	0	<b>1</b>
VI_T. Renales	3	5	6	4	2	1	0	<b>21</b>
VII_T. Hepáticos	0	1	3	0	2	2	1	<b>9</b>
VIII_T. Óseos	33	89	121	64	77	14	20	<b>418</b>
IX_STB	12	33	57	28	46	15	15	<b>206</b>
X_TCG	3	10	30	20	33	9	10	<b>115</b>
XI_Otros epiteliales y Melanomas	2	11	33	14	43	5	15	<b>123</b>
XI_Otros y no especificados	1	1	2	0	1	2	0	<b>7</b>
<b>TOTAL TUMORES</b>	<b>82</b>	<b>281</b>	<b>538</b>	<b>300</b>	<b>495</b>	<b>138</b>	<b>149</b>	<b>1.983</b>

**Tabla 4.** Todos los tumores. Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2017. Fuente RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>  
 Incluye: Malignos de todas las localizaciones y no malignos cerebrales.

Cohortes de incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		>=3 años	>=5 años	3 años	5 años
1980-1984	2.232	95,9	93,3	59(57-62)	55(53-57)
1985-1989	2.832	89,5	87,7	68(66-70)	62(60-64)
1990-1994	3.014	97,8	97,1	73(72-75)	69(67-71)
1995-1999	3.076	98,7	98,1	77(75-78)	73(72-75)
2000-2004	3.347	97,6	96,4	79(78-80)	76(75-77)
2005-2009	4.485	97,5	95,7	80(79-81)	77(76-78)
2010-2015	5.975	98,1	95,3	85(84-85)	82(81-83)
2016-2017	2.082	96,5		87(85-88)	
<b>Total 1980-2015</b>	<b>24.961</b>				
<b>TOTAL 1980-2017</b>	<b>27.043</b>				

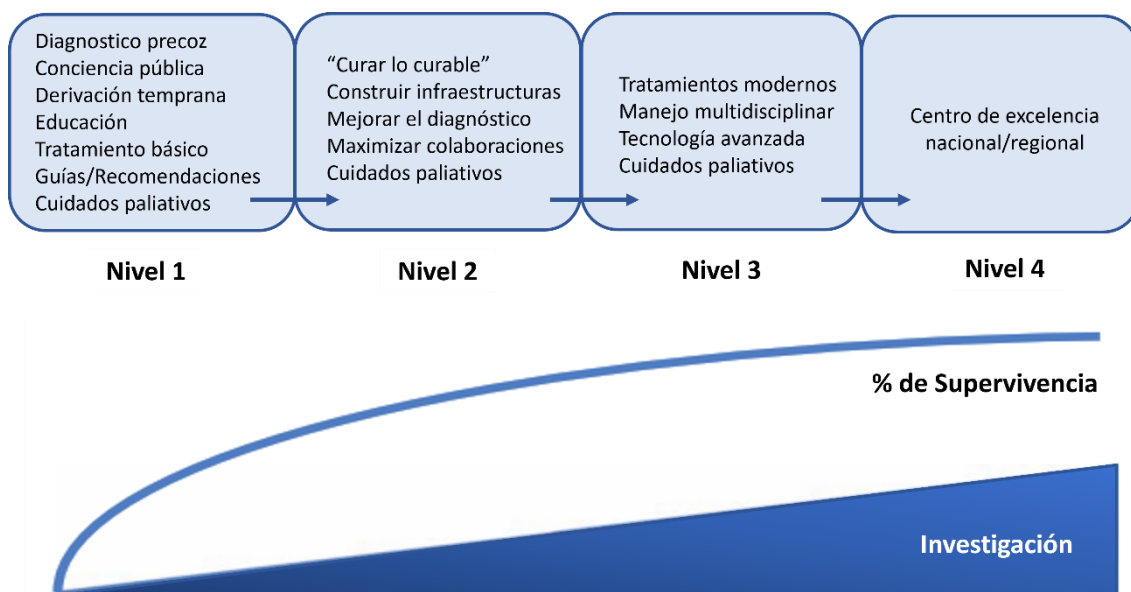
En azul cohortes de incidencia más recientes (2010-2015 y 2016-2017). En resalte azul la cohorte más reciente (2010-2015) del seguimiento  $\geq 3$  y 5 años y de las tasas de supervivencia observada a 3 y 5 años.



**Figura 5.** Todos los tumores. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2015. N casos = 24.961. Fuente RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>

### 1.5. OBJETIVOS Y PRIORIDADES ASISTENCIALES. MODELOS

Los objetivos y prioridades de los programas de cáncer pediátrico en cada país deben estar de acuerdo con el nivel de complejidad de su sistema de salud, y las mejoras graduales deben integrarse con su crecimiento (Figura 6) <sup>(18)</sup>.



**Figura 6.** Proceso por etapas en el desarrollo de programas para el cáncer pediátrico <sup>(18)</sup>

En toda Europa en general y en España en particular, están reconocidos los "Estándares europeos de los centros de Oncología pediátrica, pautas mínimas de atención a nivel de la Unión Europea (UE)" <sup>(39)</sup>. La Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (*SIOPE*) y la Comunidad Europea se comprometieron con una agenda global para abordar los desafíos de aumentar la curación y mejorar la calidad de esa curación en niños y adolescentes con cáncer <sup>(40)</sup>. Dentro de la Red Europea para la Investigación del Cáncer en Niños y Adolescentes (*ENCCA*), *SIOPE* y las Sociedades Nacionales de profesionales de Hemato-Oncología Pediátrica (*NAPHOS*) establecieron un plan estratégico sostenible a largo plazo para mejorar la tasa de curación y la calidad de vida de niños y adolescentes con cáncer en la próxima

década. El objetivo final fue mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y los efectos a largo plazo más allá de los 10 años tras el diagnóstico. Para lograr este objetivo se fijaron siete metas médicas y científicas (Estrategia para 2015-2020) <sup>(34)</sup>:

- 1) **Terapias innovadoras** (nuevos medicamentos, nuevas tecnologías): Introducir tratamientos innovadores en la atención estándar.
- 2) **Medicina de precisión para el cáncer**: Utilizar una mejor clasificación de riesgo, así como las características biológicas del tumor y del paciente (como factores moleculares e inmunológicos) para ayudar a tomar decisiones sobre qué tratamientos usar.
- 3) **Biología tumoral**: Aumentar el conocimiento de la biología tumoral y acelerar la translación de la investigación básica a la atención clínica para beneficiar a los pacientes.
- 4) **Igualdad de acceso**: Para lograr la igualdad de acceso en toda Europa a la atención estándar (tanto en el diagnóstico como en el tratamiento), experiencia y investigación clínica.
- 5) **Adolescentes y Adultos jóvenes (AYA)**: Abordar sus necesidades específicas en cooperación con la Oncología de adultos.
- 6) **Calidad de vida de los supervivientes**: Controlar los efectos del tratamiento del cáncer, como efectos secundarios a largo plazo, comprender mejor los antecedentes/riesgos genéticos de una persona, y mejorar la calidad de vida de los niños y AYA que han sobrevivido al cáncer.
- 7) **Causas del cáncer**: Para comprender las causas de los cánceres pediátricos y abordar su prevención siempre que sea posible.

Los objetivos estratégicos para 2021-2026, siendo similares a los previos, se han actualizado y redefinido recientemente <sup>(41)</sup>.

En 2017, se dio un paso muy importante con la creación de la red europea de referencia de cáncer pediátrico (*ERN PaedCan*). La Comisión Europea encargó el establecimiento de las Redes Europeas de Referencia (*ERN*) en el campo de las enfermedades raras con el objetivo de reducir las desigualdades entre los diferentes Estados miembros de la UE. *ERN PaedCan* tiene como objetivo mejorar la supervivencia del cáncer infantil y la calidad de vida fomentando la cooperación,

la investigación y la capacitación con el objetivo final de reducir las disparidades actuales en la supervivencia del cáncer infantil y la capacidad de atención médica en los diferentes países miembros <sup>(41)</sup>.

En España, bajo el auspicio del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), se sigue avanzando en la "Organización Asistencial del Cáncer infantil y de la adolescencia" según los estándares aceptados y un modelo de trabajo en red <sup>(42)</sup>.

## 2. DEFINICIÓN DE CÁNCER RARO Y SU ABORDAJE

### 2.1. DEFINICIÓN

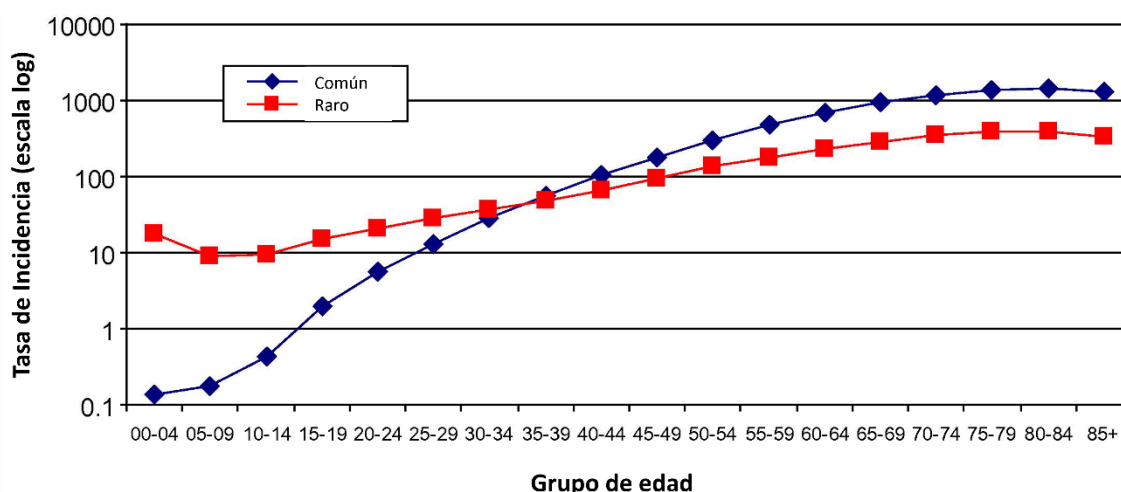
En Medicina, la designación "raro" se lleva a cabo sobre la base de la prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, no está acordado un umbral estándar. La OMS define las enfermedades raras (EERR) como aquellas que afectan a 0,65-1 personas de cada 1.000 <sup>(43)</sup>. La Ley de Medicamentos Huérfanos en EE.UU. de 1983, define las enfermedades raras como aquellas que afectan a < 200.000 personas; lo que equivale aproximadamente a 70 de cada 100.000. En Europa, serían los que presentan una prevalencia de < 50 personas de cada 100.000. Del mismo modo, tampoco existe una definición acordada internacionalmente de cánceres raros <sup>(44-46)</sup>.

Para el análisis de cánceres raros en EE.UU., basándose en la incidencia, se ha utilizado la definición de < 15 casos nuevos al año por 100.000 habitantes <sup>(44,45,47)</sup>. Según el proyecto de vigilancia de los cánceres raros en Europa (*RARECARE*), un cáncer raro se define como aquel que presenta una incidencia de < 6 casos nuevos al año por 100.000 habitantes; lo que representa el 22% (20-25%) de todos los nuevos casos de cáncer en la UE (aproximadamente 4.000.000 personas), y contribuyen a más del 30% de la mortalidad por cáncer como indicador de carga de enfermedad <sup>(44,45,48-50)</sup>. Esta definición también ha sido utilizada para estudios epidemiológicos en otros países <sup>(51)</sup>. Se ha podido determinar que solo el 1% de todos los casos de cáncer entran en la categoría de "extremadamente raros" o muy

raros (incidencia < 0,2 casos por cada 100.000 personas), representan el 61% del total de los cánceres raros <sup>(49)</sup>.

Todas las neoplasias malignas en niños y adolescentes son raras, según la definición de *RARECARE*, incluidas las leucemias y los linfomas <sup>(5,34,52)</sup>. La incidencia de cáncer en los AYA (15-39 años) es mayor (71/100.000) que en niños (1/100.000). Muchos de los cánceres que presentan los AYA (Figura 7), incluidos los tumores de células germinales (TCG), se definen como "raros" porque son poco frecuentes en la mayoría de los diferentes grupos de edad de la vida <sup>(48,53)</sup>. El umbral de rareza de *RARECARE* (< 6/100.000) puede considerarse demasiado alto.

Sin embargo, si se toma un valor de corte < 3/100.000/año, se excluyen algunos tumores que a menudo se diagnostican y se tratan de forma inadecuada debido a una falta de conocimiento y de experiencia clínica. Todas estas son enfermedades que se tratan mejor en centros especializados; aunque rara vez están incluidas en ensayos clínicos o no existen en absoluto. Por lo tanto, el umbral < 6/100.000/año incluye algunas de las formas más problemáticas que se observan comúnmente en los cánceres raros <sup>(48)</sup>.



**Figura 7.** Estimaciones del *RARECARE* de las tasas de incidencia específicas por edad para cánceres raros y comunes en UE-27 (32% de la población de la Unión Europea) <sup>(48)</sup>

Posteriormente, el objetivo general de la implantación del proyecto *RARECAREnet*, fue crear una red de información que brindara a toda la comunidad (oncólogos, médicos de familia, investigadores, instituciones de salud, pacientes y sus familias) información completa sobre los cánceres raros con los siguientes objetivos específicos (<https://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/project/aims>):

- 1) Obtener indicadores actualizados de la carga de cánceres raros en Europa.
- 2) Recopilar y difundir información sobre las alternativas de protocolo sanitario para los cánceres raros.
- 3) Identificar los criterios de calificación para los centros especializados (CE) en cánceres raros y difundir información sobre los CE (listado).
- 4) Producir y difundir información sobre el diagnóstico y el tratamiento de cánceres raros.
- 5) Desarrollar una base de datos clínicos sobre los cánceres muy raros para proveer nuevos conocimientos sobre estas enfermedades y sobre su gestión clínica.
- 6) Elaborar y difundir información a los pacientes, incluida una lista de las asociaciones de pacientes dedicadas a los cánceres raros.

Gracias a *RARECAREnet*, se han podido llevar a cabo diferentes estudios de base poblacional, incluso empleando el método estadístico bayesiano para estimar la incidencia de este tipo de cánceres <sup>(49,54-56)</sup>.

En 2016, la UE lanza la Acción conjunta sobre cánceres raros (*JARC*), en paralelo con una Acción conjunta sobre las enfermedades raras (*EERR*). Esto subraya el reconocimiento de que las *EERR*, y los cánceres raros tienen cosas en común; pero también pertenecen a diferentes dominios clínicos. Este esfuerzo de consenso para revisar la lista de cánceres raros desarrollada dentro del proyecto *RARECARE* se lleva a cabo dentro de *JARC*, también con miras a las diferentes familias de cánceres raros <sup>(46)</sup>. Se crea un grupo de expertos que incluye sociedades científicas, representantes de los estados miembros del *JARC*, representantes de las *ERN* dedicadas a los cánceres raros y asociaciones de pacientes con cánceres raros. La definición y el listado de entidades clínicas raras, en base a los datos de incidencia facilitados por los proyectos europeos *RARECARE* y *RARECAREnet*, se discuten de



nuevo por parte de un panel de expertos. Por consenso, se reitera que el mejor criterio para una definición de cánceres raros es la incidencia, en lugar de la prevalencia. Por consenso, se modifica ligeramente la composición de los niveles de cánceres raros, definidos en base a un umbral de incidencia de < 6 casos nuevos/100.000 habitantes/año, y se agrupan a todos los cánceres raros dentro de 12 familias. Incluso con esta definición más conservadora, los cánceres raros, analizados conjuntamente, no son raros en general, ya que representan del 10% al 20% de todos los casos de cáncer. La lista de cánceres raros revisada por *JARC* debe verse como una herramienta en la lucha contra los cánceres raros y las EERR.

Los cánceres raros son cáncer y EERR al mismo tiempo, combinando los problemas y dificultades de ambos. Se espera que refinar la lista y obtener una comprensión más amplia de sus implicaciones pueda ayudar a crear conciencia sobre los problemas relacionados con los cánceres raros y mejorar la calidad de la atención para un gran grupo de pacientes con cáncer, que pueden verse discriminados solo por la baja frecuencia de sus enfermedades <sup>(46)</sup>.

*RARECARE* y *RARECAREnet*, utilizan la 3ª Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3) atendiendo a criterios topográficos (sitio anatómico) y morfológicos (tipo de célula y comportamiento biológico), y agrupan a los cánceres raros en una lista de 12 familias principales en las que algunas incluyen cánceres comunes\* (cánceres de cabeza de cuello, digestivos\*, torácicos\*, genitales femeninos\*, genitales y urogenitales masculinos\*, tumores neuroendocrinos, sarcomas, cánceres de los órganos endocrinos, del SNC, de piel y melanoma no cutáneo\*, "pediátricos" y neoplasias malignas hematológicas\*). Cada familia puede estar compuesta por diferentes categorías tumorales generales (nivel 1), grupos de tumores considerados similares para el manejo clínico y la investigación, entre los cuales se identifican los cánceres raros a través de su incidencia estimada (nivel 2), y entidades tumorales individuales codificadas por la última CIE-O (nivel 3) <sup>(46)</sup>.

Aunque dentro de la familia "cánceres pediátricos" se incluyen algunos tipos de cánceres raros, otras familias (neoplasias hematológicas, sarcomas, tumores del SNC, tumores de cabeza y cuello, cánceres gastrointestinales, cánceres torácicos, y

tumores endocrinos) también incluyen otras neoplasias malignas que ocurren en niños y adolescentes. Además, es importante considerar que el perfil genético de estos cánceres comunes en la infancia y adolescencia puede tener una composición biológica diferente y un comportamiento clínico, y pronóstico diferentes <sup>(46,57)</sup>.

### 2.2. ABORDAJE-ESTRATEGIAS

Históricamente (era pre-molecular), los cánceres raros se han dividido en dos grupos <sup>(43)</sup>:

- Cánceres definidos por su histogénesis inusual (origen celular o estado de diferenciación): la mayoría de estos tipos de tumores siguen siendo clínica y biológicamente relevantes, y son fuentes muy importantes de información sobre la biología del cáncer.
- Subtipos histológicamente definidos de cánceres comunes que no tienen características moleculares definitorias ni de utilidad clínica.

En el momento actual (era post-genómica), casi todos los cánceres raros son entidades histomoleculares que a menudo tienen mutaciones patognomónicas, o se engloban en subconjuntos definidos molecularmente de cánceres más comunes. La presencia de variantes genéticas específicas proporciona la justificación para probar fármacos dirigidos a cánceres raros. Aparte de las alteraciones moleculares, es importante considerar el impacto de las mutaciones y el contexto celular en el desarrollo, la biología y el comportamiento de estos cánceres. Los pacientes con cánceres raros tienen la desventaja de tener que realizar ensayos clínicos en un entorno de baja acumulación de casos. Sin embargo, el diagnóstico de pacientes con cánceres raros solo aumentará a medida que se identifiquen más subtipos moleculares de cánceres comunes. Esto exigirá reenfocar los ensayos clínicos y la investigación sobre estos cánceres que, por definición epidemiológica, se convertirán en cánceres raros <sup>(43)</sup>. Los nuevos conocimientos sobre la biología de los cánceres raros harán que, en un futuro próximo, la medicina personalizada sea la regla y no la excepción <sup>(44)</sup>.

Los cánceres raros comprenden un grupo heterogéneo de tumores que son difíciles de tratar debido a las dificultades para realizar ensayos clínicos, lo que

genera una evidencia limitada para el desarrollo de guías clínicas y, por lo tanto, para el tratamiento estandarizado basado en la evidencia. Además, la rareza de estos tumores dificulta que los profesionales, especialmente en países o regiones más pequeñas adquieran la experiencia necesaria para tratarlos. El diagnóstico oportuno y preciso no siempre es fácil, y el tratamiento puede ser difícil, incluso el quirúrgico para la mayoría de los cánceres raros <sup>(49)</sup>.

Por su heterogeneidad y su impacto en la calidad de vida de los afectados, se han convertido en los últimos años en un problema de salud pública. Actualmente, el conocimiento sobre este tipo de tumores es aún muy limitado. La etiología, los factores de riesgo, la histología y las clasificaciones de los distintos cánceres raros suelen ser objeto de controversia entre especialistas clínicos, cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos y epidemiólogos, ya que la falta de guías consensuadas dificulta su estudio, diagnóstico y tratamiento <sup>(44)</sup>.

Aunque uno de cada cuatro pacientes con cáncer en Europa padece un cáncer raro, no se sabe en qué medida están incluidos en los planes o estrategias nacionales de control del cáncer y en los de enfermedades raras (EERR). Existe una revisión que analiza el contenido de ambos planes nacionales a nivel europeo para cánceres raros en adultos, que muestran poca presencia en las estrategias nacionales contra el cáncer en comparación con los cánceres más comunes, y en los de EERR generalmente no los abordan; lo que puede indicar la poca visibilidad y comprensión limitada a nivel gubernamental de sus especificidades <sup>(58)</sup>.

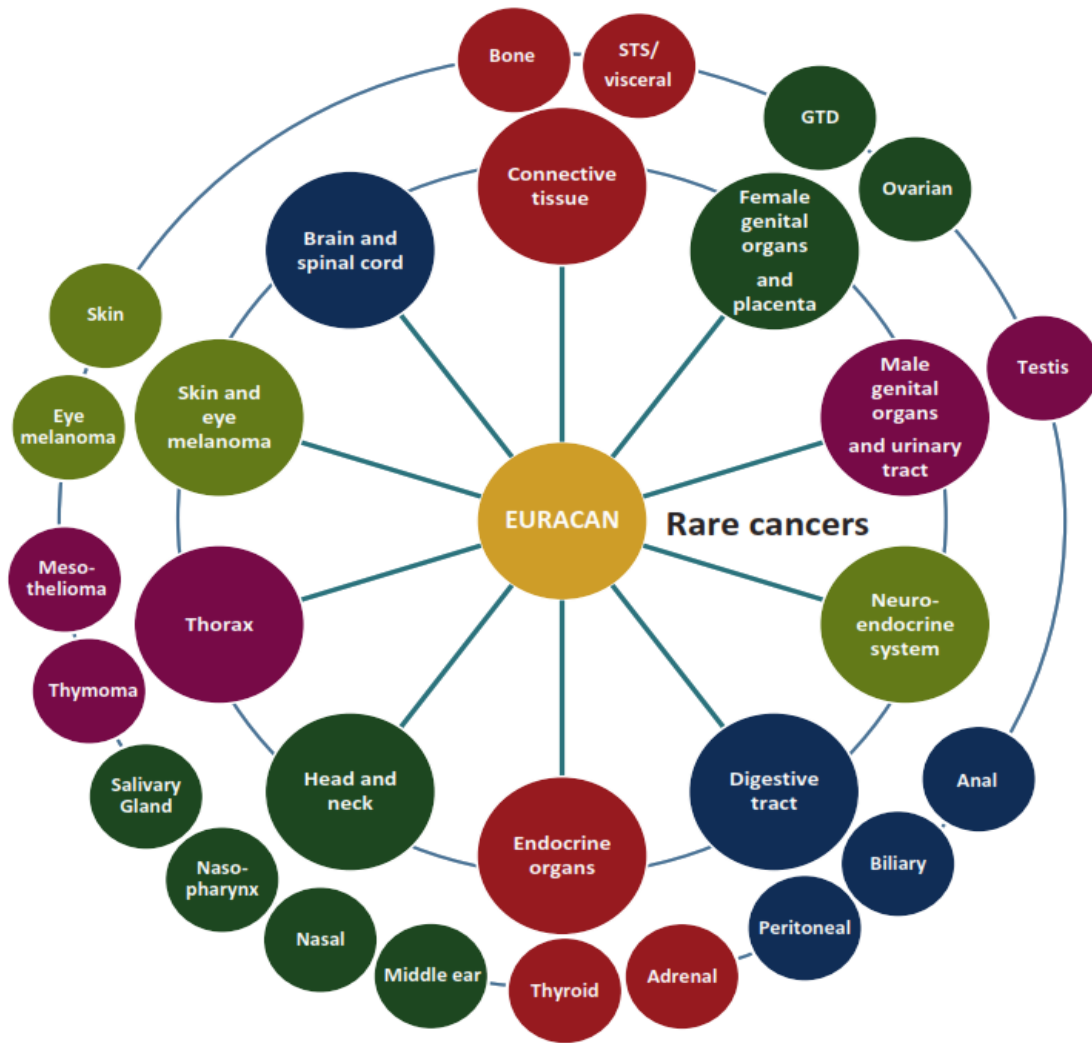
En 2017 comenzaron sus actividades las primeras 24 *ERN* (redes de centros de referencia expertos en enfermedades raras que reúnen a profesionales de la salud con experiencia documentada en todos los países de Europa y con el objetivo final de garantizar que los pacientes accedan a la mejor y más actualizada atención en toda Europa en el caso específico de una enfermedad rara), de las que cuatro están directamente dedicadas al cáncer:

- *EURACAN* para cánceres sólidos raros en adultos
- *EuroBloodNet* para neoplasias malignas hematológicas
- *GENTURIS* para predisposición al cáncer
- *ERN PaedCan* para cánceres pediátricos

La mayoría de los cánceres raros requieren un tratamiento quirúrgico complejo, por lo que se requiere un abordaje multidisciplinar y el tratamiento debe realizarse en centros especializados y/o en redes que incluyan centros expertos. La creación de redes, es la respuesta más adecuada a los problemas relacionados con los cánceres raros. Las *ERN* ofrecen la oportunidad de mejorar los resultados y reducir las desigualdades. La acción conjunta para cánceres raros (*JARC*) es una importante iniciativa europea en apoyo de la misión de las *ERN*. El papel de los registros epidemiológicos del cáncer de tipo poblacional sigue siendo crucial para describir el tratamiento y los resultados reales de los cánceres raros, y para evaluar los progresos realizados a nivel nacional y europeo <sup>(49)</sup>.

Existe un documento de posición de la red europea de referencia para cánceres sólidos raros en adultos (*EURACAN*) <sup>(50)</sup>, que proporciona una justificación y un modelo para la integración de los cánceres raros en adultos en los diferentes sistemas sanitarios de los estados miembros de la UE. Comprende diez dominios y áreas subtemáticas correspondientes a *RARECARE* (Vigilancia de los cánceres raros en Europa) basados en la CIE-O-3 (Figura 8).

En España, el modelo de centros europeos de referencia (oportunidad de atención transfronteriza) junto con el modelos de centros de referencia (CSURs) del Sistema Nacional de Salud (SNS), y dentro de las *ERN*, demuestran un enfoque clave para mejorar los resultados clínicos en los tumores raros <sup>(59)</sup>.



**Figura 8.** Cánceres raros en adultos <sup>(50)</sup>.

Abreviaturas: *EURACAN* (Red europea de referencia para cánceres sólidos raros en adultos). *STS* (Sarcomas de partes blandas). *GTD* (Enfermedad trofoblástica gestacional)

### 3. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE TUMOR MUY RARO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En comparación con el cáncer en adultos, los cánceres en la edad pediátrica son raros y representan alrededor del 1% de todos los diagnósticos de cáncer <sup>(5,32)</sup>. Estos siempre son raros; ya que cumplen el criterio de presentar una tasa de incidencia  $< 6/100.000$  habitantes/año <sup>(13,54,57)</sup>. Entre los cánceres que se presentan en la edad pediátrica, hay un grupo de ellos muy heterogéneo que son muy raros en la práctica clínica habitual, incluso para grandes centros oncológicos pediátricos; lo que motiva que los pacientes afectados aún no se hayan beneficiado de las ventajas de las redes de Oncología pediátrica a gran escala. Estos se denominan tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes, y su denominador común radica en el desconocimiento propio de las enfermedades raras <sup>(4,60,61)</sup>.

#### 3.1. DEFINICIÓN

La definición de cáncer infantil poco frecuente o muy raro es compleja y no existe una universalmente definida, por lo que distintos grupos y/o investigadores lo interpretan de manera diferente <sup>(62,63)</sup>. Además, como se señaló en el punto 1.3 de esta Introducción, la incidencia puede variar según la región, el país y el continente, y se desconoce el alcance de la carga del cáncer en esta población <sup>(13,16,17)</sup>.

En comparación a lo que estaba establecido, el proyecto italiano *TREP* (Tumores raros en la edad pediátrica; en italiano *Tumori Rari in Età Pediatrica*) introduce una nueva definición de TMR para Pediatría, utilizando un punto de corte más bajo que la definición dada para los adultos. Se definieron entonces como tumores con una incidencia anual inferior a 2 casos/millón ( $10^6$ ). Además, incluyeron solo a aquellas entidades que no formaban parte de ensayos clínicos o protocolos establecidos; lo que les otorgó el calificativo de “enfermedad huérfana”. Con esta definición, todos estos tumores, representan aproximadamente del 5% de todos los cánceres infantiles <sup>(60)</sup>.

Posteriormente fueron definidos pragmáticamente por el *European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT)*, teniendo en cuenta aspectos

nacionales específicos, como cualquier tumor sólido maligno o “borderline” caracterizado por una incidencia anual inferior a 2 casos/10<sup>6</sup> de individuos hasta los 18 años y no considerado dentro ensayos clínicos. Esta definición excluyente, no incluye a los hepatoblastomas (HB) ni a los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas (STB-NR), y enfatiza en el concepto de que los cánceres infantiles raros no deben definirse únicamente en base a su incidencia, y desde un punto de vista clínico y científico deben abordarse como enfermedades huérfanas. Como grupo de tumores que también ocurren en la edad pediátrica, esta definición no excluye a todos los cánceres raros “de tipo adulto” que, si el paciente es mayor, podrían ser elegibles para ensayos clínicos en adultos. Por tanto, esta definición tiene en cuenta tanto criterios epidemiológicos como clínicos <sup>(2,3,64-66)</sup>. Aunque la incidencia de melanoma en pacientes más jóvenes es de 6 casos nuevos al año/10<sup>6</sup>, la falta de registros y ensayos hace que el melanoma se considere un cáncer muy raro en la edad pediátrica <sup>(66)</sup>. Por lo tanto, algunos tumores muy raros en niños y adolescentes suelen ocurrir solamente en la infancia; por ejemplo, el blastoma pleuropulmonar (BPP) o el pancreatoblastoma (PBL), y otros, como la mayoría de los carcinomas, son relativamente comunes en adultos; pero extremadamente infrecuentes durante la edad pediátrica <sup>(3)</sup>.

Dentro del *COG (Children's Oncology Group)* en los EE.UU., su Comité de tumores raros adopta una definición cualitativa, basada en algunas características comunes que incluyen a tumores con baja prevalencia en pacientes más jóvenes, mayor incidencia en adultos, y origen tumoral epitelial (en lugar de mesenquimal). Sin embargo, esta definición no incluye cánceres raros que se observan casi exclusivamente en niños (p. ej., BPP y PBL). Por lo tanto, el *COG* define los cánceres infantiles muy raros como aquellos tumores sólidos extracraneales clasificados como “Otras neoplasias epiteliales y Melanomas malignos” en el subgrupo XI de la *ICCC-3* de la base de datos *SEER* (Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales) del *NCI* (Instituto Nacional del Cáncer) <sup>(66,67)</sup>. Estas histologías incluyen a carcinomas adrenocorticales, carcinomas de tiroides, carcinoma nasofaríngeo, melanomas malignos, carcinomas de piel, y otros carcinomas y no especificados <sup>(20,21)</sup>. Algunas de las características comunes entre estos tumores incluyen una baja frecuencia en

niños menores de 5 años (excepto el carcinoma adrenocortical), una incidencia predominante en adultos (incluidos también a los adolescentes que pasan a ser adultos jóvenes), un origen epitelial más que mesenquimal, y como consecuencia de su bajo número de casos, los ensayos clínicos controlados en un entorno multicéntrico no son factibles; aunque no pocos de estos pacientes pediátricos han sido tratados y se tratan de acuerdo con los protocolos o guías elaboradas para pacientes adultos. Este subconjunto de tumores representa aproximadamente el 11% de todos los cánceres observados en pacientes < 20 años en los EE.UU. El 75% afectan a pacientes que tienen entre 15 y 19 años <sup>(66,67)</sup>. Utilizando únicamente criterios epidemiológicos, la base de datos *SEER* recoge entre 1992 y 2007 la tasa de incidencia por edad de todos los tumores sólidos raros (incluye HB, STB-NR, TCG extracraneales), observando 21,1 casos nuevos al año/10<sup>6</sup> en menores de 15 años y 37,6/10<sup>6</sup> en menores de 20 años. En consecuencia, de forma colectiva, se puede identificar un número “sorprendentemente alto” de niños y adolescentes con tumores raros a través de la base de datos *SEER* <sup>(63)</sup>; lo que pone de manifiesto que “los cánceres raros, no son tan raros” <sup>(66)</sup>. Estas estimaciones son similares a las observadas en *RARECARE* <sup>(48)</sup>, en otros países europeos y del resto del mundo <sup>(68-70)</sup>.

Para establecer una definición común y crear una lista de entidades, la *Joint Action on Rare Cancers (JARC)* colaboró con el grupo *EXPeRT* para llegar a un consenso sobre la definición de los TMR pediátricos. Se elaboró una lista de todos los tumores raros, con un informe de su incidencia en Europa publicada en 2019 (Tabla 5) con el fin de arrojar más luz sobre su epidemiología en niños y adolescentes. La información requerida para hacerlo se obtuvo a través de la base de datos del proyecto *RARECAREnet*. El estudio consideró datos sobre más de 21 millones de diagnósticos de cáncer proporcionados por 116 registros de cáncer en 30 países europeos. Se acordó en una conferencia de consenso que los casos pediátricos debían identificarse como TMR si presentaban una incidencia anual < 2/10<sup>6</sup>. El 11% de todos los cánceres en pacientes de 0-14 años cumplían este requisito. Los médicos involucrados consideraron apropiado el punto de corte adoptado para la definición de un TMR pediátrico por las siguientes razones:



- i. Si se adoptaban umbrales más bajos (por ejemplo  $< 1/10^6$ ), se excluían de la lista algunas enfermedades que se consideran particularmente desafiantes, como TCG extragonadales, melanomas cutáneos, hepatoblastomas, carcinomas tiroideos y tumores de ovario no epiteliales.
- ii. El uso de un umbral más alto ( $> 2/10^6$ ), pero  $< 6/10^6$ , conducía a la inclusión de tumores pediátricos clásicos (p. ej., rabdomiosarcoma, sarcoma óseo, meduloblastoma) en el grupo de TMR. El límite de  $2/10^6$  también podía ser adecuado para poblaciones de 0-19 años; pero con una excepción para tres tipos de tumores en particular (carcinoma de tiroides, cáncer testicular, y melanoma cutáneo). Esto se debe a que, aunque tienen una tasa de incidencia  $> 2/10^6$ , generalmente se consideran muy raros y desafiantes debido a la escasez de conocimiento disponible sobre ellos, planteando los mismos problemas clínicos que los otros TMR pediátricos <sup>(4,57,63)</sup>.
- iii. De hecho, la combinación de una baja incidencia y necesidades clínicas particulares es lo que realmente distingue a los TMR en Pediatría de otras neoplasias malignas en estas edades con el fin de priorizar investigaciones más específicas en estas enfermedades <sup>(4)</sup>. Este consenso define los cánceres muy raros en niños y adolescentes en función de su incidencia. Es importante señalar que esta definición y clasificación, junto con la determinación de sus tasas de incidencia deben aplicarse con flexibilidad y considerarse como un “*work in progress*” (“trabajo iniciado, pero no terminado”). Por ejemplo, la implementación de un marco clínico y científico para los cánceres pediátricos raros provoca un aumento en el número de casos documentados dentro de los registros clínicos. Además, la caracterización molecular de muchos tipos de cáncer está revelando nuevas entidades tumorales; lo que conduce a una reclasificación de diferentes neoplasias. Por lo tanto, el panorama de los TMR en la edad pediátrica evolucionará, y con suerte, se aclarará en los próximos años impulsado por estructuras clínicas sostenibles y por avances científicos <sup>(57,63,71)</sup>.

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 5.** Número de casos observados y la tasa bruta de incidencia de cánceres de 'nivel 1' de RARECAREnet diagnosticados en niñas/os +/- adolescentes (0-14 y 0-19 años en el momento del diagnóstico) en 83 registros de cáncer europeos en los años 2000-2007 <sup>(57)</sup>

RARECAREnet tier 1 cancer entities	0–14 years			0–19-years		
	Observed cases	Incidence rate	SE	Observed cases	Incidence rate	SE
Lymphoid diseases	12,571	<b>47.9</b>	0.4	18,970	<b>52.5</b>	0.4
Tumours of central nervous system	3,815	<b>14.5</b>	0.2	5,089	<b>14.1</b>	0.2
Soft tissue sarcoma	2,248	<b>8.6</b>	0.2	3,453	<b>9.6</b>	0.2
Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms	1,842	<b>7.0</b>	0.2	2,571	<b>7.1</b>	0.1
Nephroblastoma	1,829	<b>7.0</b>	0.2	1,953	<b>5.1</b>	0.1
Embryonal tumours of central nervous system	1,775	<b>6.8</b>	0.2	2,026	<b>5.6</b>	0.1
Bone sarcoma	1,731	<b>6.6</b>	0.2	3,199	<b>8.9</b>	0.2
Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	1,499	<b>5.7</b>	0.1	1,513	<b>4.2</b>	0.1
Retinoblastoma	856	<b>3.3</b>	0.1	856	<b>2.4</b>	0.1
Extragenital germ cell tumours	489	1.9	0.1	702	1.9	0.1
Skin melanoma	348	1.3	0.1	1,619	<b>4.5</b>	0.1
Hepatoblastoma	329	1.3	0.1	335	0.9	0.1
Carcinomas of thyroid gland	315	1.2	0.1	1,367	<b>3.8</b>	0.1
Non-epithelial tumours of ovary	303	1.2	0.1	666	1.8	0.1
Myeloproliferative neoplasms	268	1.0	0.1	543	1.5	0.1
Neuroendocrine tumours	255	1.0	0.1	707	2.0	0.1
Myelodysplastic syndrome and myelodysplastic/myeloproliferative diseases	228	0.9	0.1	297	0.8	<0.1
Histiocytic and dendritic cell neoplasms	217	0.8	0.1	258	0.7	<0.1
Testicular and paratesticular cancers	210	0.8	0.1	2,016	<b>5.6</b>	0.1
Epithelial tumours of skin	146	0.6	<0.1	446	1.2	0.1
Epithelial tumours of major salivary glands and salivary gland–type tumours	114	0.4	<0.1	274	0.8	<0.1
Epithelial tumours of liver and intrahepatic bile tract	91	0.3	<0.1	187	0.5	<0.1
Epithelial tumours of kidney	82	0.3	<0.1	189	0.5	<0.1
Carcinoma of adrenal gland	82	0.3	<0.1	112	0.3	<0.1
Epithelial tumour of lung	28	0.1	<0.1	56	0.2	<0.1
Epithelial tumours of oral cavity and lip	21	0.1	<0.1	54	0.1	<0.1
Epithelial tumours of nasopharynx	17	0.1	<0.1	47	0.1	<0.1
Malignant melanoma of uvea	14	0.1	<0.1	44	0.1	<0.1
Epithelial tumour of colon	13	<0.1	<0.1	92	0.3	<0.1
Olfactory neuroblastoma	13	<0.1	<0.1	20	0.1	<0.1
Epithelial tumours of hypopharynx and larynx	12	<0.1	<0.1	27	0.1	<0.1
Carcinomas of pituitary gland	11	<0.1	<0.1	14	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of stomach	10	<0.1	<0.1	58	0.2	<0.1
Adnexal carcinoma of skin	10	<0.1	<0.1	20	0.1	<0.1
Epithelial tumour of ovary and fallopian tube	9	<0.1	<0.1	169	0.5	<0.1
Epithelial tumours of bladder	9	<0.1	<0.1	63	0.2	<0.1
Epithelial tumours of nasal cavity and sinuses	8	<0.1	<0.1	20	0.1	<0.1
Pleuropulmonary blastoma	8	<0.1	<0.1	8	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of pancreas	7	<0.1	<0.1	22	0.1	<0.1
Kaposi sarcoma	7	<0.1	<0.1	19	0.1	<0.1
Pancreatoblastoma	6	<0.1	<0.1	10	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of thymus	5	<0.1	<0.1	24	0.1	<0.1
Malignant melanoma of mucosa	5	<0.1	<0.1	6	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of oropharynx	4	<0.1	<0.1	11	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of rectum	4	<0.1	<0.1	28	0.1	<0.1
Epithelial tumours of pelvis and ureter	4	<0.1	<0.1	8	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of eye and adnexa	3	<0.1	<0.1	8	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of small intestine	2	<0.1	<0.1	12	<0.1	<0.1
Epithelial tumour of trachea	2	<0.1	<0.1	5	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of vulva and vagina	2	<0.1	<0.1	5	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of prostate	2	<0.1	<0.1	6	<0.1	<0.1
Gastrointestinal stromal sarcoma	2	<0.1	<0.1	8	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of oesophagus	1	<0.1	<0.1	8	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of anal canal	1	<0.1	<0.1	3	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of gallbladder and extrahepatic biliary tract	1	<0.1	<0.1	2	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of corpus uteri	1	<0.1	<0.1	1	<0.1	<0.1
Epithelial tumours of cervix uteri	1	<0.1	<0.1	40	0.1	<0.1
Trophoblastic tumour of placenta	1	<0.1	<0.1	13	<0.1	<0.1
Malignant mesothelioma	1	<0.1	<0.1	14	<0.1	<0.1
Odontogenic malignant tumours	1	<0.1	<0.1	4	<0.1	<0.1

Abreviaturas: SE (Error estándar)

Tasas de incidencia por 1.000.000 (millón) con SE. En negrita y resaltado, las tasas de incidencia > 2/millón.

### 3.2. CLASIFICACIÓN

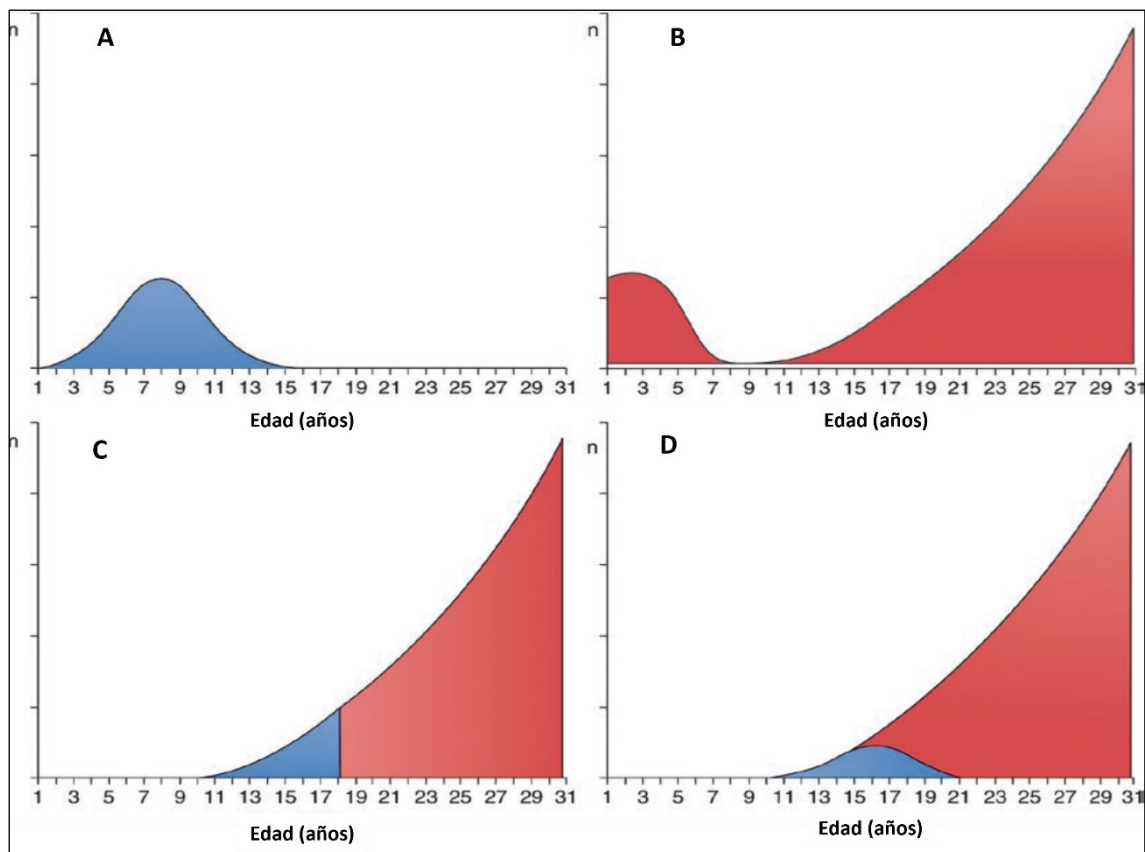
Usando la definición del *COG* o la del grupo *EXPeRT*, los tumores pediátricos muy raros comprenden aproximadamente el 10% de todos los cánceres pediátricos <sup>(71)</sup>. Se debe entonces utilizar una combinación de dos sistemas, que son los códigos de morfología y topografía *ICCC* y *CIE-O*, para describir de manera integral a los TMR pediátricos. Hasta el momento, no se ha definido un sistema de clasificación uniforme para estas entidades <sup>(63)</sup>. Funcionalmente, los tumores pediátricos muy raros se pueden dividir en dos categorías <sup>(66,71)</sup>:

- I. Los que ocurren exclusivamente en niños (p. ej., HB, BPP, PBL).
- II. Los que ocurren con mayor frecuencia en adultos; pero que ocasionalmente se presentan en Pediatría (p. ej., melanoma, carcinomas).

En Pediatría, raramente encontramos neoplasias malignas de la edad adulta, y cuando aparecen; son principalmente carcinomas de cabeza y cuello, tumores malignos del tracto gastrointestinal y melanomas. Debido a la rareza de estas entidades en la infancia, la mayoría de los médicos no están seguros de sus características biológicas y clínicas y, por lo tanto, de su manejo en edades tempranas. Se entiende que estamos ante cuatro grupos diferentes de tumores muy raros en la infancia (Figura 9), que revelan distintos patrones epidemiológicos <sup>(62,72,73)</sup>:

- A) Tumores malignos característicos de la infancia con una incidencia generalmente extremadamente baja. Ejemplos bien definidos incluyen el pancreatoblastoma o el nefrona mesoblástico <sup>(62,73,74)</sup>.
- B) Tumores malignos que pueden ser diagnosticados durante la infancia y en la adolescencia. Pueden ser clínica y patológicamente indistinguibles; sin embargo, biológicamente diferentes. Como ejemplo, los TCG <sup>(6,62,73)</sup>.
- C) Cánceres característicos en la edad adulta, que rara vez se diagnostican en niños y adolescentes; lo que correspondería con el borde izquierdo de la curva de distribución de Gauss de un cáncer frecuente en adultos; pero posiblemente con características clínicas y biológicas diferentes a la edad adulta. Como ejemplo el carcinoma de colon, cáncer de mama, cáncer de tiroides, y melanoma maligno <sup>(62,73,75-82)</sup>.

D) En el extremo izquierdo de la curva de Gauss se ocultan subentidades específicas de tipos de cáncer en adultos, con una genética y una biología bien conocida. Como ejemplos tendríamos diferentes tumores relacionados con síndromes de predisposición al cáncer subyacentes <sup>(6,15,73)</sup>.



**Figura 9.** Patrones epidemiológicos de los cánceres infantiles raros <sup>(62)</sup>.

- A.** Entidad tumoral de baja incidencia que ocurre exclusivamente en niños.
- B.** Entidad tumoral con distribución de edad bimodal y biología dependiente de la edad.
- C.** Entidad tumoral de tipo adulto con rara aparición durante la infancia y la adolescencia, y posibles características clínico-biológicas diferentes a la edad adulta.
- D.** Entidad tumoral de tipo adulto con rara aparición durante la infancia y la adolescencia; pero con una biología y genética reconocida.

#### 4. LISTADO DE TUMORES MUY RAROS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Según la definición inicial del grupo italiano *TREP (Tumori Rari in Età Pediatrica)* y refrendado por el grupo *EXPeRT (European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours)*, se consideraron TMR a las siguientes entidades <sup>(60)</sup>:

- Carcinomas nasofaríngeos
- Tumores adrenocorticales
- Blastomas pleuropulmonares (y otros tumores pulmonares)
- Tumores carcinoides
- Melanomas cutáneos
- Carcinomas renales
- Pancreatoblastomas (y otros tumores exocrinos de páncreas)
- Tumores gonadales (ovario/testículo) no de células germinales
- Feocromocitoma-Paraganglioma
- Carcinomas tiroideos
- Tumores de las glándulas salivales
- Carcinomas de mama
- Carcinomas del tracto gastrointestinal
- Carcinomas del timo

Según la definición del *COG (Children's Oncology Group)*, TMR serían todos los incluidos en el subgrupo XI de la *ICCC-3*, denominado "Otras neoplasias epiteliales y Melanomas malignos" <sup>(20,67)</sup>:

- XIa Carcinomas adrenocorticales
- XIb Carcinomas tiroideos
- XIc Carcinomas nasofaríngeos
- XId Melanomas malignos
- XIe Carcinomas de piel
- XIf Otros y no especificados:
  - XIf1 Carcinomas de glándulas salivares
  - XIf2 Carcinomas de colon y recto
  - XIf3 Carcinomas de apéndice

- XIf4 Carcinomas de pulmón
- XIf5 Carcinomas de timo
- XIf6 Carcinomas de mama
- XIf7 Carcinomas de cérvix uterino
- XIf8 Carcinomas de vejiga
- XIf9 Carcinomas de ojo
- XIf10 Carcinomas de otros sitios especificados
- XIf11 Carcinomas de sitios no especificados

El consenso *JARC (Joint Actions on Rare Cancers)* y *EXPeRT* ha proporcionado una lista de cánceres pediátricos muy raros (Tabla 5) basada en las tasas de incidencia <sup>(57)</sup>.

Otra forma académica de clasificar a los tumores raros (TR) en niños y adolescentes es por zonas de localización y/o histiotipos correspondientes <sup>(83)</sup>:

- TR de cabeza y cuello:
  - Carcinomas tiroideos (con predominio del carcinoma diferenciado de tiroides respecto al carcinoma medular)
  - Carcinomas nasofaríngeos (principalmente carcinomas indiferenciados)
  - Neuroblastoma olfatorio o Estesioneuroblastoma
  - TCG de cabeza y cuello
  - Tumores odontogénicos (mayormente el ameloblastoma)
  - Tumores de glándulas salivares (principalmente carcinomas)
  - Tumores laríngeos
- TR de tórax:
  - TCG mediastínicos
  - Blastomas pleuropulmonares (BPP)
  - Blastomas pulmonares o Tumor rabdoide pulmonar
  - Tumores neuroendocrinos (TNE) o carcinoides bronquiales
  - Carcinomas bronquiales
  - Mesoteliomas pleurales pediátricos
  - Timomas y carcinomas tímicos
  - Carcinoma NUT (*nuclear protein of the testis*) de la línea media

- TR del tracto gastrointestinal:
  - TMR de esófago y estómago
  - TMR de intestino delgado, colon y recto
  - TNE (carcinoides) de apéndice
  - Tumores o Sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST)
  - Tumores pancreáticos (predominantemente el pancreatoblastoma)
  - Tumores hepáticos (hepatoblastomas mucho más frecuentes que los hepatocarcinomas)
  - Mesoteliomas peritoneales pediátricos
- Tumores gonadales y Tumores genitourinarios:
  - TCG gonadales y extragonadales
  - Tumores del estroma del cordón sexual o estromales (*SCTS*)
  - Carcinomas de ovario
  - Tumores renales no tumores de Wilms (TW)
  - Tumores uroteliales y vesicales
  - Cánceres de mama
- Tumores rabdoideos:
  - Tumores rabdoideos malignos extracraneales y extrarrenales (*EMRT*)
- TR del sistema nervioso periférico:
  - Feocromocitomas-Paragangliomas (FEO-PGL)
  - Tumores adrenocorticales (predominio de carcinomas adrenocorticales)
  - Meduloepiteliomas
  - Cordomas
- TR de la piel y el tejido subcutáneo:
  - Melanomas cutáneos
  - Carcinomas cutáneos
  - Otros
- Tumores vasculares (incluye a los Sarcomas de Kaposi)
- TR mesenquimales:
  - Sarcomas de tejidos blandos-no rhabdomyosarcomas (STB-NR)

- Tumores óseos raros
- Cánceres de origen primario desconocido (CUP)
- TR como segundas neoplasias

Si clasificáramos a los TMR en niños y adolescentes por órganos y sistemas, los TUMORES ENDOCRINOS siempre serían raros en general. Comprenden una variedad de neoplasias benignas y malignas que surgen de las glándulas endocrinas o tejidos neuroendocrinos. Los tumores funcionantes se asocian con síndromes clínicos típicos relacionados con las hormonas específicas que se secretan, mientras que los tumores no funcionantes se presentan de manera incidental o secundaria a síntomas relacionados con el efecto de masa. Aunque la mayoría de los tumores endocrinos en la edad pediátrica son esporádicos sin una mutación identificable en el ADN de la línea germinal, otros son familiares, como los que ocurren como parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN). Los tumores endocrinos representan un pequeño número de todas las neoplasias observadas en la población pediátrica y suelen ser clínicamente benignos o de bajo grado; aunque un porcentaje muy pequeño de estos tumores son neoplasias de alto grado. A nivel maligno podemos encontrar carcinomas hipofisarios, carcinomas paratiroideos, carcinomas tiroideos, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), carcinomas adrenocorticales (CAC), y FEO-PGL malignos (12% de los casos pediátricos). Como ocurre con cualquier enfermedad pediátrica rara, la atención del paciente debe realizarse en un centro de atención terciaria con experiencia multidisciplinar en el manejo de estos tumores <sup>(84)</sup>.

## 5. TUMORES MUY RAROS Y SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER (SPC)

### 5.1. GENERALIDADES Y SOSPECHA CLÍNICA

La prevalencia del cáncer infantil atribuible a la predisposición genética se consideraba que era muy baja. Sin embargo, informes recientes sugieren que al menos el 10% de los pacientes con cáncer pediátrico portan mutaciones en la línea germinal en genes de susceptibilidad al cáncer. Algunos de estos niños tienen antecedentes familiares que sugieren un SPC, pero otros muchos no <sup>(85)</sup>.



Tradicionalmente, el diagnóstico de un SPC se basa en una sospecha clínica que precede a la realización de test genéticos dirigidos y a un posterior asesoramiento genético. Una historia familiar que abarque al menos tres generaciones puede ser crucial para el diagnóstico. Sin embargo, unos antecedentes familiares negativos no descartan el diagnóstico debido a factores como herencia recesiva, variantes de novo o penetrancia incompleta. Los niños con un SPC pueden tener características fenotípicas específicas que permitan el diagnóstico clínico, por ejemplo, la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) o el espectro de Beckwith-Wiedemann (SBW) <sup>(14)</sup>. También se reconoce que existen ciertos tipos específicos de cáncer que pueden llevar a sospechar un SPC, siendo fuertes predictores de su presencia. Para algunos TMR en niños y adolescentes, el riesgo potencial de un SPC subyacente puede ser superior al 80% en los pacientes afectados <sup>(14,86)</sup> (Tablas 6, 7 y 8).

En los últimos años, se han realizado esfuerzos para mejorar el diagnóstico clínico de los SPC en la edad pediátrica y desarrollar criterios de derivación que puedan respaldarse con el uso de diferentes herramientas clínicas, como cuestionarios y aplicaciones para teléfonos inteligentes <sup>(14,86-89)</sup>. Las directrices oncogenéticas pediátricas interactivas de McGill para la Identificación de un SPC en Oncología pediátrica o *MIPOGG* es un recurso electrónico (<https://mipogg.com/>) muy útil en la identificación de niños con cáncer que tienen una baja o alta probabilidad de tener un SPC <sup>(88)</sup>. Todas estas herramientas utilizan diferentes características que apuntan a una predisposición genética, como ejemplo la de Jongmans y col. <sup>(86)</sup> (Figura 10), englobando la presencia de discapacidad intelectual y/o características adicionales (por ejemplo, anomalías congénitas, trastornos del crecimiento, características dismórficas, toxicidad excesiva), la presencia de múltiples neoplasias malignas primarias, la presencia de antecedentes familiares de cáncer, la presencia de tipos específicos de cáncer o un cáncer tipo adulto, o múltiples de las características mencionadas anteriormente <sup>(86-89)</sup>.

**Childhood cancer, indication for referral to a clinical geneticist?**

*If your patient fulfills one or more of the criteria mentioned below (one or more circles filled), he or she may benefit from referral to a clinical geneticist.*

**1. Family history of the child with cancer**

- ≥ 2 malignancies at childhood age (≤ 18 years of age)
- a first degree relative (parent or sibling) with cancer < 45 years of age
- ≥ 2 second degree relatives with cancer < 45 years of age on the same side of the family
- the parents of the child with cancer are related, i.e. consanguineous

**2. A person with one of these tumors in childhood**

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> Adrenocortical carcinoma         | <input type="radio"/> JMML                                    | <input type="radio"/> Pleuropulmonary blastoma      |
| <input type="radio"/> Atypical teratoid rhabdoid tumor | <input type="radio"/> Low hypodiploid ALL                     | <input type="radio"/> Pituitary blastoma            |
| <input type="radio"/> Cerebellar gangliocytoma         | <input type="radio"/> Malignant peripheral nerve sheath tumor | <input type="radio"/> Pineoblastoma                 |
| <input type="radio"/> Choroid plexus carcinoma         | <input type="radio"/> Medullary thyroid carcinoma             | <input type="radio"/> Retinoblastoma                |
| <input type="radio"/> Endolymphatic sac tumors         | <input type="radio"/> Medulloblastoma                         | <input type="radio"/> Schwannoma                    |
| <input type="radio"/> Hemangioblastoma                 | <input type="radio"/> Optic glioma                            | <input type="radio"/> Subependymal giant cell tumor |
| <input type="radio"/> Hepatoblastoma                   | <input type="radio"/> Ovarian sertoli-leydig cell tumor       |   |

**Or**  A cancer of adult age, i.e. colorectal cancer, ovarian cancer, basal cell carcinoma etc.

**3.  A child with two malignancies** one of those with onset < 18 years of age (unless the 2nd malignancy is consistent in time and/or tissue type with these expected from their treatment regimen).

**4.  A child with cancer and congenital anomalies or other specific symptoms**

<i>Sign</i>	<i>Think of</i>
Congenital anomalies	Organs, bones, oral clefting, teeth, eyes, ears, brain, urogenital anomalies, etc.
Facial dysmorphisms	
Intellectual disability	
Aberrant growth	Length, head circumference, birth weight, asymmetric growth
Skin anomalies	Aberrant pigmentation i.e. > 2 café-au-lait spots, vascular skin changes, hypersensitivity for sunlight, multiple benign tumors of the skin
Hematological disorders	Pancytopenia, anemia, thrombocytopenia, neutropenia
Immune deficiency	

**5.  A child with excessive treatment toxicity**

**Figura 10.** Herramienta para seleccionar niños con cáncer que pueden beneficiarse de la derivación a un genetista clínico <sup>(86)</sup>

**Tabla 6.** Cánceres raros que pueden aparecer en la edad pediátrica considerados elegibles para evaluación genética clínica; modificada de Jongmans MC, et al <sup>(86)</sup>

Cánceres de la edad adulta, que son extremadamente raros en el grupo de edad pediátrica:	
Cáncer colorrectal, cáncer de ovario, FEO-PGL, carcinoma basocelular	
Tumores altamente correlacionados con síndrome(s) específico(s)	Síndrome
Carcinoma adrenocortical	Síndrome de Li Fraumeni, SBW, MEN1, PAF
Hepatoblastoma	PAF, SBW
Carcinoma medular de tiroides	MEN2
Tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario	Síndrome DICER1
Blastoma Pleuropulmonar	
Blastoma hipofisario	
Pinealoblastoma	

Abreviaturas para las Tablas 6, 7 y 8:

FEO-PGL (Feocromocitoma-Paraganglioma). SBW (Espectro o síndrome de Beckwith-Wiedemann). MEN (Neoplasia endocrina múltiple). PAF (Poliposis adenomatosa familiar).

CMT (Carcinoma medular de tiroides). CDT (Carcinoma diferenciado de tiroides). BPP (Blastoma pleuropulmonar). TCG (Tumor de células germinales). Gen *APC* (*Adenomatous polyposis coli*). VHL (Síndrome de von Hippel-Lindau). NF-1 (Neurofibromatosis tipo 1). TCSL (Tumor de células de Sertoli-Leydig). GIST (Tumor del estroma gastrointestinal). TMVNP (Tumores malignos de la vaina del nervio periférico). *CMMRD* (*Constitutional Mismatch Repair Deficiency* o Deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento)

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 7.** Cánceres raros que pueden aparecer en la edad pediátrica asociados a diferentes Síndromes/ Síndromes de predisposición al cáncer; modificada de Kratz CP, et al <sup>(14)</sup>

	Síndrome	Frecuencia estimada de su asociación en pacientes pediátricos con este tipo de cáncer
<b>Tumores cervicales y torácicos</b>		
Carcinoma tiroideo	MEN2 Sd. DICER1, Sd. Cowden	Común en CMT Datos desconocidos para CDT
BPP	Síndrome DICER1	66%
TCG mediastínico	Síndrome de Klinefelter	10% <sup>(90)</sup>
<b>Tumores abdominales y pélvicos</b>		
Hepatoblastoma	SBW, Poliposis asociada a APC	APC: 0-10%
Pancreatoblastoma	SBW, PAF	SBW: 4,5% <sup>(74)</sup>
Carcinoma adrenocortical	Síndrome de Li Fraumeni SBW	> 50% < 5%
FEO o PGL	Sds. hereditarios de PGL-FEO Síndrome de VHL NF-1 MEN2	Alrededor del 70-80%
TCSL de ovario	Síndrome DICER1	57-88%
Ginandroblastoma	Síndrome DICER1	No aplicable
T. gonadales (mayormente el Gonadoblastoma)	Disgenesias gonadales	Alrededor del 30% <sup>(91)</sup>
Carcinoma de células pequeñas de ovario, tipo hipercalcémico	Síndrome de predisposición a tumor rabdoide tipo 2	40%
<b>Tumores del SNC</b>		
Blastoma pineal	Sd. DICER1, Retinoblastoma	Dato desconocido
<b>Sarcomas</b>		
Condrosarcoma	Exostosis múltiple hereditaria Enfermedad de Ollier Síndrome de Maffucci Síndrome de Li Fraumeni	Datos desconocidos
GIST	Sd. de predisposición a GIST Sds. hereditarios de PGL-FEO NF-1	Datos desconocidos
Tumores rabdoides	Síndromes de predisposición a tumor rabdoide tipo 1 y tipo 2	20-30%
TMVNP	NF-1	50%
Tumor desmoide	Poliposis asociada a APC	10%

**Tabla 8.** Subgrupos principales de trastornos de susceptibilidad al cáncer pediátrico revisados; modificada de Jongmans MC, et al <sup>(85)</sup>

Grupo de predisposición	Trastornos específicos revisados
Sd. de Li Fraumeni	<i>TP53</i>
Neurofibromatosis	<i>NF-1</i>
Sds. de sobrecrecimiento y tumor de Wilms	SBW/Hemihipertrofia ( <i>11p15.5</i> )
Tumores neurales	- Síndrome de Gorlin ( <i>PTCH1, SUFU</i> ) - Síndrome de tumor rabdoide maligno ( <i>SMARCB1, SMARCA4</i> )
Predisposición al cáncer gastrointestinal	- Poliposis adenomatosa familiar ( <i>APC, MUTYH</i> ) - Síndrome de poliposis juvenil ( <i>SMAD4, BMPR1A</i> ) - Síndrome de Peutz-Jeghers ( <i>STK11</i> ) - Síndrome de Lynch ( <i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM</i> ) - <i>CMMRD</i> (ver genes del síndrome de Lynch)
Sds. neuroendocrinos	- MEN1 ( <i>MEN1</i> ), MEN2A ( <i>RET</i> ), MEN2B ( <i>RET</i> ), MEN4 ( <i>CDKN1B</i> ) - Síndrome de von Hippel-Lindau ( <i>VHL</i> ) - Síndromes de PGL-FEO hereditario ( <i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX</i> ) - Cáncer de tiroides familiar ( <i>RET, NTRK1</i> ) - Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular ( <i>CDC73</i> )
Sds. de inestabilidad del ADN	Xeroderma pigmentoso ( <i>XPA, XPC, ERCC2, POLH, DDB2</i> )
Sds. Misceláneos	- Síndrome DICER1 ( <i>DICER1</i> ) - Melanoma familiar (predomina <i>CDKN2A</i> )

## 5.2. SPC Y TRASTORNOS ESPECÍFICOS QUE PUEDEN ASOCIARSE A TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA

El grupo de trabajo de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer se centró en los 50 síndromes más comunes que predisponen a las personas al desarrollo de un cáncer en los primeros 20 años de vida, para posteriormente dividirlos en 9 grupos principales según los principales tipos de cáncer con los que están asociados:

- Síndrome de Li Fraumeni (SLF)
- Neurofibromatosis (NF)

- Síndromes de sobrecrecimiento y tumor de Wilms (TW)
- Tumores neurales
- Predisposición al cáncer gastrointestinal
- Síndromes neuroendocrinos
- Predisposición a la leucemia
- Síndromes de inestabilidad del ADN
- Síndromes misceláneos

La Tabla 8 resume los trastornos y genes asociados con cada una de estas categorías en relación con los tumores muy raros (TMR) en niñas/os y adolescentes<sup>(85)</sup>. A continuación se destacan los siguientes:

- **Síndrome DICER1:** Es una condición genética rara que predispone al cáncer hereditario y es causada por variantes en el gen *DICER1*. El riesgo de presentar una neoplasia antes de los 10 años es del 5,3% y del 31,5% antes de los 60 años. Las variantes de *DICER1* se han asociado a un síndrome de BPP familiar, un raro tumor maligno del pulmón, que se presenta principalmente en niños menores de 6 años y representa la manifestación potencialmente mortal más común del síndrome DICER1. Los BPP tipo I, II, III e Ir (tipo I con regresión) presentan una supervivencia global a los 5 años, en los casos no metastásicos, que oscila entre el 53 y el 100% (para el tipo Ir). En la edad pediátrica, el gen *DICER1* debe ser estudiado en todos los pacientes con BPP, blastoma hipofisario y tumor de células de Sertoli-Leydig (TCSL) de ovario, y considerado en otros tumores (la mayoría muy raros) como en el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), otros tumores localizados en el ovario como el rhabdomyosarcoma embrionario (RMSe) y el ginandroblastoma, nefroma quístico y sarcoma anaplásico renal, RMSe de cuello uterino, pinealoblastoma, y meduloepitelioma del cuerpo ciliar. Al igual que con otros SPC, la identificación temprana de este síndrome es necesaria para planificar un seguimiento y cribado de detección adecuados de por vida<sup>(92-95)</sup>.
- **Síndromes neuroendocrinos:**
  - Los niños y adolescentes con diferentes tumores neuroendocrinos (TNE) tienen muchas posibilidades de desarrollar síndromes de neoplasia

endocrina múltiple (MEN) y síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular. Cada uno de ellos tienen una herencia autosómica dominante (AD) y resultan de mutaciones específicas en línea germinal en un solo gen (Tabla 8). Cada uno de estos síndromes genéticos comparte la presencia de TNE, pero cada uno tiene un espectro tumoral ligeramente diferente. En el MEN1 el 95% de los pacientes presentan adenomas paratiroides, 30-55% TNE hipofisarios, 40-75% TNE pancreáticos y 35% adenomas adrenocorticales. En el MEN2, derivado de variantes patogénicas de la línea germinal en el protooncogén *RET*, clasificado clínicamente y genéticamente en MEN2A (91%) y MEN2B (9%), hay un riesgo de CMT y FEO <sup>(96)</sup>.

- Lo mismo ocurre con los niños y adolescentes que presentan paragangliomas (PGL) y feocromocitomas (FEO), que son TNE muy raros que también tienden a ocurrir como parte de una predisposición genética (Tabla 8). El PGL surge de los paraganglios simpáticos y parasimpáticos adyacentes a la columna vertebral desde la base del cráneo hasta la pelvis. Puede o no secretar catecolaminas. El FEO es un tumor secretor de catecolaminas que surge en la médula suprarrenal. Hasta un 20 % de PGL y FEO se diagnostican en la infancia, la mayoría de los cuales son FEO <sup>(87,97)</sup>.

El MEN2B tiene un riesgo de FEO del 50%, y el MEN2A un riesgo del 10% <sup>(96)</sup>. El VHL con una transmisión AD puede estar asociado más frecuentemente a FEO bilaterales, y también a carcinomas renales <sup>(98)</sup>.

El síndrome de PGL-FEO hereditario, también con herencia AD, incluye a PGL, FEO, carcinomas renales y tumores del estroma gastrointestinal (GIST). La mayoría de ellos presentan una variante subyacente en uno de los genes *SDHx* <sup>(97-99)</sup>.

- **Síndromes de predisposición al cáncer gastrointestinal (SPC-GI):** Todos estos diferentes síndromes de poliposis se pueden diagnosticar en la infancia y están asociados con una mayor incidencia de tumores gastrointestinales y otros tipos de cáncer. Estos trastornos incluyen el síndrome de poliposis adenomatosa, síndrome de Peutz-Jeghers y síndrome de tumor hamartoma (PTEN), que pueden presentarse con un fenotipo de poliposis juvenil más limitado. Hay

otros trastornos asociados con genes de reparación de desajuste constitutivo, como el Síndrome de Lynch y la *CMMRD* <sup>(100)</sup>. A los niños y adolescentes con carcinomas colorrectales a menudo se les diagnostica en estadios avanzados o subtipos histológicos más agresivos (más frecuentemente el mucinoso), y se sabe que tienen un mal pronóstico <sup>(75,76,101)</sup>. Sin embargo, una alta proporción de pacientes con SPC-GI que son diagnosticados de un carcinoma GI en etapas más precoces gracias a la instauración de un plan de seguimiento sistemático, muestran una supervivencia especialmente favorable <sup>(100,102)</sup>.

- Alrededor del 10% de los pacientes con melanoma tienen antecedentes familiares de melanoma. Sin embargo, los individuos con características de **melanoma hereditario o familiar** (linaje unilateral, multigeneracional, múltiples lesiones primarias y la aparición temprana de la enfermedad) son bastante raros <sup>(103)</sup>. Múltiples genes de susceptibilidad de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo están vinculados al melanoma cutáneo maligno, siendo el *CDKN2A* el principal gen de susceptibilidad de alto riesgo <sup>(104,105)</sup>. El melanoma familiar en presencia de múltiples nevos atípicos debe despertar la sospecha de una mutación en línea germinal del *CDKN2A* <sup>(103)</sup>. Las mutaciones de este gen se encuentran en aproximadamente entre el 20% al 40% de las familias con riesgo de melanoma en todo el mundo. Otras mutaciones relevantes son la de los genes *CD4k* y *MC1R*. En comparación con la población general, las familias propensas a melanoma tienen una edad más joven en el momento que se diagnostica el melanoma, y una mayor frecuencia de melanomas primarios múltiples, teniendo en cuenta que solo el 0,4% de melanomas de toda la población son diagnosticados antes de los 20 años <sup>(105)</sup>.

### 5.3. OTROS TUMORES RAROS MUY CORRELACIONADOS A UNO o VARIOS SPC

- **Carcinoma adrenocortical (CAC):** Es un tumor muy raro, que representa el 0,2% de todos los cánceres infantiles. Los casos pediátricos suelen estar asociados a alteraciones genéticas y/o epigenéticas tipificadas por mutaciones de la línea germinal en *TP53* (50-80% en los EE.UU. o en Europa, hasta el 95% en Brasil, en el contexto del síndrome de Li Fraumeni), o



anomalías constitucionales en el cromosoma *11p15*. Esta última alteración, no siempre se asocia al síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW). La prevalencia de mutaciones de la línea germinal *TP53* en pacientes con CAC aparentemente esporádicos varía según el grupo de edad y es baja en adultos (3-6%). Sin embargo, es significativamente mayor en los niños. Hay CAC asociados a otros SPC como el SBW/Hemihipertrofia (< 5%), MEN1, síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar o complejo de Carney (106-109).

- **Carcinoma medular de tiroides (CMT):** El CMT familiar se consideraba una entidad propia. Sin embargo, ahora se sabe que es una variante del MEN2A con menor penetrancia de FEO e hiperparatiroidismo primario, y se asocia a mutaciones del oncogén *RET*. El MEN2B se caracteriza por un riesgo del 100% de desarrollar un CMT, que a menudo se presenta en la infancia y puede ser más agresivo (96,110).
- **Otros tumores estromales gonadales:** El tumor de células de la granulosa juvenil (TCGJ) de testículo y ovario puede estar asociado a la enfermedad de Ollier, y el tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes (TCSCCG) de testículo y el tumor de cordones sexuales con túbulos anulares de ovario pueden asociarse al síndrome de Peutz-Jeghers (111,112).
- **Carcinoma basocelular:** Es raro en niños menores de 15 años y a menudo se asocia con condiciones genéticas predisponentes, como el síndrome del nevo basocelular o de Gorlin y el Xeroderma pigmentoso. Los casos pediátricos de carcinoma basocelular no relacionados con un síndrome genético son muy raros (113). En el Xeroderma pigmentoso también tiene más probabilidades de desarrollar melanoma cutáneo (114). El síndrome de Gorlin es un síndrome autosómico dominante, a menudo caracterizado por anomalías en el desarrollo y asociado a tumores malignos, principalmente carcinomas basocelulares y meduloblastomas, así como tumores benignos (tumores odontogénicos queratoquísticos, meningiomas, fibromas ováricos o cardíacos). La mayoría de los individuos afectados tienen una variante patogénica heterocigota en los genes *Patched 1 (PTCH1)* o *Suppressor of fused (SUFU)* de la vía de *Sonic Hedgehog* (115).

### 5.4. VIGILANCIA-SEGUIMIENTO DE CASOS Y SUS FAMILIAS

La evidencia de estudios pediátricos recientes sugiere que el control del cáncer y su detección temprana en personas con mutaciones predisponentes en línea germinal pueden conducir a mejores resultados. En general, se acepta que la identificación temprana de tumores, cuando son pequeños y menos propensos a metastatizar, mejora el resultado clínico. Este es un principio fundamental que sustenta los métodos de vigilancia del cáncer en adultos, como el cribado del cáncer de colon, mama, próstata u otros tipos con riesgo particular, especialmente en personas predispuestas <sup>(85)</sup>. En este sentido, se han consensuado y publicado recomendaciones de cribado (*screening*) y seguimiento para diversos grupos y entidades <sup>(94,96,98,100,116,117)</sup>.

## 6. GRUPOS DE EXPERTOS PARA TUMORES MUY RAROS. LA IMPORTANCIA DE LA COLABORACIÓN

Hace años, los tumores muy raros (TMR) pediátricos generalmente atraían poco interés. Se desarrollaron pocos proyectos específicos y se hizo poco o ningún esfuerzo para establecer pautas comunes de tratamiento. Como resultado, los pacientes jóvenes afectados eran tratados de diferentes maneras con un enfoque individual. Por lo tanto, la rareza de estos tumores combinada con la falta de investigación dedicada impactó negativamente en sus posibilidades de curación <sup>(3,4)</sup>.

La situación cambió con el cambio de siglo. A medida que la comunidad oncológica pediátrica se volvió cada vez más consciente de este problema, los TMR pediátricos comenzaron a llamar la atención de grupos cooperativos de investigadores a partir del año 2000, cuando se ponen en marcha iniciativas nacionales en diferentes países europeos y en los EE.UU. <sup>(3,4,66,67)</sup>. Las estrategias se desarrollaron bajo dos modelos diferentes <sup>(4)</sup>:

- La creación de registros internacionales para tumores específicos, como los tumores adrenocorticales o el blastoma pleuropulmonar, que fue el enfoque adoptado principalmente en los Estados Unidos.
- Otro enfoque alternativo, preferido en Europa, basado en el desarrollo de grandes proyectos/redes cooperativas con el objetivo de enrolar todos los TMR

o al menos una larga lista de ellos, adoptar un marco común, y centralizar la coordinación y el registro de sus datos.

### 6.1. DIFERENTES GRUPOS EUROPEOS Y EL GRUPO *EXPeRT*

En los últimos 25 años, varios grupos cooperativos nacionales centrados en el campo de los TMR pediátricos, son fundados en varios países europeos:

- En 1997 el grupo de trabajo de tumores raros del **CCLG** (Grupo de cáncer y leucemia infantil) del Reino Unido (*UK*), inicia un registro para posteriormente hacerse cargo de llevar a cabo la orientación para varios tumores raros infantiles <sup>(2-4)</sup>, destacando la colaboración con la Sociedad Británica de Endocrinología pediátrica y Diabetes en la “Guía de consenso para tumores endocrinológicos pediátricos” <sup>(118)</sup>.
- En el 2000 el proyecto **TREP** (*Tumori Rari in Età Pediátrica*) en Italia <sup>(2-4,60,64)</sup>.
- En 2002 el grupo **PPRTSG** (Grupo de estudio de tumores raros pediátricos de Polonia) <sup>(2-4,119)</sup>.
- En 2005, en **España** dentro de la SEOP (SEHOP a partir de 2008), se crea el grupo de “Tumores poco frecuentes y Tumores raros”, que posteriormente pasa a denominarse grupo de “Tumores raros y Lesiones vasculares” <sup>(120,121)</sup>.
- En el 2006 el grupo **STEP** (*Seltene Tumor-Erkrankungen in der Paediatric*; comité alemán de tumores raros pediátricos) <sup>(2-4,122)</sup>.
- En el 2007 el grupo **FRACTURE** (*Groupe FRAnCais des TUmeurs Rares de l'Enfant*; grupo francés de tumores raros en niños) <sup>(2-4,123)</sup>.

La mayoría de estos programas nacionales tiene sus propias políticas y enfoques, incluido el registro (no en España) y la clasificación de pacientes. Sin embargo, también tienen mucho en común; ya que consideran que los TMR pediátricos son enfermedades huérfanas. Su estrategia en redes cooperativas se centra en la participación de oncólogos y cirujanos pediátricos, oncólogos de adultos, y muchos otros especialistas médicos, como endocrinólogos o dermatólogos. Su objetivo es la coordinación centralizada y un marco común para la gestión de todos los TMR. Su finalidad es doble, fomentando la investigación y brindando servicios de consultoría a los médicos que se enfrentan con casos

clínicos únicos <sup>(2-4)</sup>. La experiencia de estos grupos y esta red en Italia, Polonia, Alemania y Francia demuestra que es factible realizar investigaciones y estudios prospectivos incluso en tumores tan raros como queda reflejado en la Tabla 9. Está claro que necesitan ir más allá y centrarse en proyectos internacionales más grandes. Así, en 2008, los grupos de Italia, Francia, Alemania y Polonia, junto con investigadores de *UK* se unen para crear el **Grupo EXPeRT** (*European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours*) <sup>(2-4,65,66)</sup>. Los objetivos de este grupo fueron desarrollar recomendaciones terapéuticas armonizadas, recopilar datos clínicos (registros), identificar expertos, establecer redes de colaboración, y realizar estudios clínicos, patológicos y biológicos <sup>(3)</sup>.

El trabajo del grupo *EXPeRT* ha dado pie a diferentes publicaciones de series retrospectivas de tumores muy raros como:

- Pancreatoblastoma <sup>(124)</sup>
- Blastoma pleuropulmonar <sup>(125,126)</sup>
- Tumores de células de Sertoli-Leydig de ovario <sup>(127)</sup>
- Tumores tímicos <sup>(128)</sup>
- Tumores adrenocorticales <sup>(129)</sup>
- Melanoma cutáneo <sup>(130)</sup>
- Mesotelioma <sup>(131)</sup>

Este logro científico, confirma que la colaboración en estas patologías a escala europea no solo es factible, sino también fructífera <sup>(3)</sup>.

Así mismo, el grupo *EXPeRT*, también ha estado involucrado en varios proyectos europeos impulsados desde la Comisión Europea:

- **Proyecto ExPO-r-Net** (Red Europea de Referencia de Expertos en Oncología Pediátrica para Diagnóstico y Tratamiento) de 2014 a 2017 <sup>(3,4)</sup>. Este proyecto se plantea por la necesidad de desarrollar y apoyar redes europeas de referencia (*ERN*) con el fin de mejorar el acceso a atención médica especializada, apoyado desde la *SIOPE* <sup>(34)</sup>.

**Tabla 9.** Series publicadas por diferentes grupos nacionales europeos de tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes

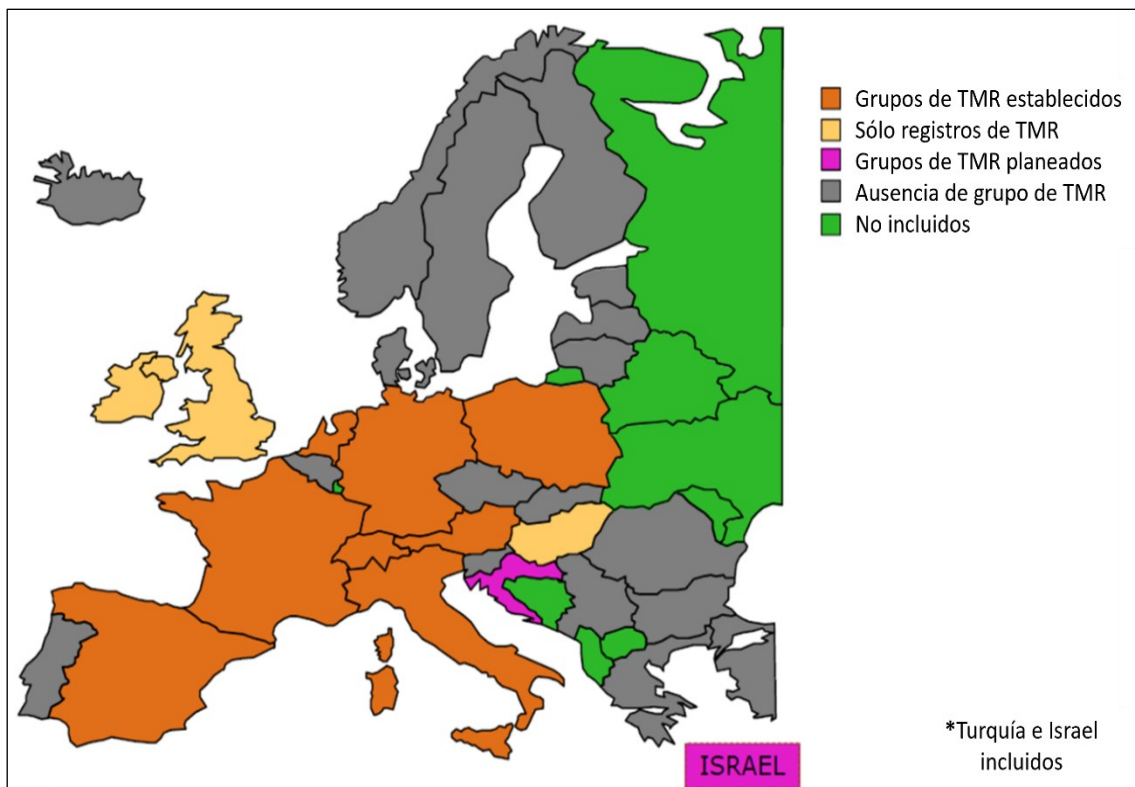
Grupo o Proyecto	Serie de TMR (referencia bibliográfica)
Proyecto <b>TREP</b> (Italia)	Blastoma pleuropulmonar <sup>(132)</sup>
	Tumores pancreáticos <sup>(133,134)</sup>
	Tumores estromales del testículo <sup>(135)</sup>
	Tumores estromales del ovario <sup>(136,137)</sup>
	Tumores epiteliales del timo <sup>(138)</sup>
	Carcinoma nasofaríngeo <sup>(139)</sup>
	Neuroblastoma olfatorio <sup>(140)</sup>
	Tumores adrenocorticales <sup>(141,142)</sup>
	Carcinomas de glándulas salivales <sup>(143)</sup>
	Carcinoma mioepitelial <sup>(144)</sup>
	Melanoma cutáneo <sup>(145)</sup>
	TNE del apéndice (Carcinoides apendiculares) <sup>(146)</sup>
	TNE extra-apendiculares <sup>(147)</sup>
	Tumores epiteliales del ovario <sup>(148)</sup>
	Tumores de Spitz atípicos <sup>(149)</sup>
Grupo <b>PPRTSG</b> (Polonia)	Tumores vasculares <sup>(153,154)</sup>
	Carcinoma tímico <sup>(155)</sup>
Grupo <b>STEP</b> (Alemania)	Diferentes tumores incluidos en su base de datos <sup>(122)</sup>
	Carcinoma colorrectal y SPC-GI <sup>(102)</sup>
	Tumores primarios pulmonares <sup>(156)</sup>
Grupo <b>FRACTURE</b> (Francia)	Tumores adrenocorticales <sup>(157)</sup>
	Carcinoma nasofaríngeo <sup>(158)</sup>
	Feocromocitoma-Paraganglioma <sup>(159)</sup>
	Neuroblastoma olfatorio <sup>(160)</sup>
	Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia <sup>(161)</sup>
	Carcinoma NUT <sup>(162)</sup>
	Diferentes tumores incluidos en su base de datos <sup>(163)</sup>

Abreviaturas: TNE (Tumores neuroendocrinos). SPC-GI (Síndromes de predisposición al cáncer gastrointestinal). NUT (proteína nuclear del testículo)

Uno de los paquetes de trabajo de *ExPO-r-Net* le dio la oportunidad de trabajar con una colaboración cada vez mayor dentro y fuera de la red. También ha permitido adoptar soluciones de e-Salud (salud digital) para facilitar el intercambio de información y conocimientos, evitando el traslado innecesario de pacientes. El grupo *EXPeRT* desarrolla una página web (<https://www.raretumors-children.eu/>) para brindar información a la comunidad científica y a otros. También se establece un consejo o panel de consulta de casos “online” (<http://vrt.cineca.it/>) para ayudar a los profesionales que trabajan en el campo de los tumores raros pediátricos (TMR) <sup>(4)</sup>. Otro esfuerzo notable del grupo *EXPeRT*, en este proyecto, fue identificar otros grupos de colaboración nacionales estructurados y centrados en TMR en niños y adolescentes en diferentes países europeos a través de una encuesta contactando con los presidentes de todas las Sociedades y Asociaciones Nacionales de Oncología pediátrica en Europa. Menos del 30% de los países tienen grupos o iniciativas en marcha, entre los que se incluyen Italia, Alemania y Austria, Polonia, Francia, España y los Países Bajos (Figura 11). Esta encuesta fue importante para alentar a otros países a adoptar el modelo del grupo *EXPeRT*, y desde entonces se han establecido varios nuevos programas para TMR en la edad pediátrica <sup>(3,4)</sup>.

- **Proyecto JARC (*Joint Action on Rare Cancers*)** de 2016 a 2019 <sup>(57)</sup>, abordado previamente en el subapartado 3.1 y apartado 4 (Definición y Listado de tumores muy raros en niños y adolescentes) de esta Introducción.
- **Proyecto PARTNER** (Red de Tumores Raros Pediátricos-Registro Europeo) activo entre 2018 y 2021, y promovido por la iniciativa **ERN PeadCan** (Red Europea de Referencia para el Cáncer Pediátrico), que ha tenido como principal objetivo establecer un registro europeo compartido de TMR pediátricos mediante la armonización de todos los registros nacionales existentes y la provisión de uno para los países que aún no lo tenían. Otro de los objetivos fue ampliar la red de cooperación al incluir a los llamados países europeos con una tasa promedio de gasto bajo en salud (*LEHAR*). Otras tareas previstas fue continuar el trabajo iniciado con el proyecto

*ExPO-r-Net* y desarrollar pautas de diagnóstico y tratamiento para al menos algunos TMR, y promover una mayor conciencia-difusión sobre estas patologías a través de la web, y establecer formas de cooperación más estrechas con la organización *CCI (Childhood Cancer International)* Europa que representa y aglutina a padres, pacientes y supervivientes de cáncer infantil <sup>(4)</sup>.



**Figura 11.** Encuesta sobre iniciativas en diferentes países europeos sobre TMR en niños y adolescentes (adaptada/traducida con el permiso del Prof. Bisogno)

## 6.2. GRUPOS DE EXPERTOS FUERA DE EUROPA

### 6.2.1. Estados Unidos y el *Children's Oncology Group (COG)*

El Comité de tumores raros del *COG* se estableció en 2002 e inicialmente constaba de tres subcomités: tumores de células germinales (TCG), tumores hepáticos y tumores poco frecuentes. Además, en 2008 se incorporó un

subcomité de retinoblastoma. Juntas, estas cuatro categorías de enfermedades representan alrededor del 15 al 20% de todos los cánceres infantiles. En 2019 los subcomités para TCG y tumores hepáticos pasan a ser comités independientes. El objetivo declarado era lograr las mayores tasas de curación en niños con cánceres raros a través de ensayos clínicos (EC) de máxima eficacia y mínima toxicidad, estudios epidemiológicos e investigación básica, todo ello utilizando un enfoque transdisciplinario e iniciativas comunes <sup>(67,164,165)</sup>. Se llevaron a cabo diferentes EC ya finalizados en tumores poco frecuentes como tumores adrenocorticales <sup>(3,107,166,167)</sup>, carcinoma nasofaríngeo <sup>(3,168)</sup>, y en colaboración con el *ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)* y el *SWOG (Southwest Oncology Group)* dos en melanoma <sup>(3)</sup>. El grupo también ha elaborado diferentes guías de manejo publicadas en 2012 <sup>(165)</sup>.

Desde 2015, se estableció un registro común llamado “*Project: EveryChild Protocol*” (“*APEC14B1*”) para recolectar muestras biológicas y datos fenotípicos de todos los niños diagnosticados con cáncer de forma prospectiva a través de un solo estudio, incluidos tumores raros <sup>(3,165)</sup>. Los tumores incluidos actualmente en el grupo *COG* de “Tumores raros” son <sup>(165)</sup>:

- a) Tumores poco frecuentes seguidos por el grupo: carcinoma de tiroides, colorrectal, nasofaríngeo, adrenocortical, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas (*DSRCT*), melanoma, pancreatoblastoma, GIST, tumores del estroma gonadal, TNE, y otros carcinomas.
- b) Tumores raros con ensayos clínicos establecidos: TCG malignos, hepatoblastoma y hepatocarcinoma, tumores rabdoideos renales, e histiotipos raros de sarcomas de partes blandas.

### 6.2.2. *Experiencias en Latinoamérica*

Experiencias particulares sobre TMR en la edad pediátrica provienen de Argentina, Brasil, Chile, Uruguay, y otros países de América del Sur cercanos comparten muchas preocupaciones y problemas comunes, a pesar de su diversidad. Los sistemas de salud en estos cuatro países son diferentes pero



en general están relativamente bien desarrollados (sin escasez de recursos humanos y camas de hospital) en comparación con otros países sudamericanos y de Centroamérica. En 2008, fundan el Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica (GALOP), y en 2012 formalizan una iniciativa oficial para los tumores muy raros que se centró en cuatro aspectos principales: colaboración institucional, registro, banco de tumores, y actividades educativas “online” a través de la plataforma Cure4Kids ([www.cure4kids.org](http://www.cure4kids.org)) con sesiones mensuales sobre cánceres raros y hereditarios desde mayo de 2014. Existen otros países latinoamericanos considerados de ingresos bajos y medios (LMIC), sin una aproximación dirigida para los TMR; aunque se intenta solucionar con su discusión en esta plataforma y/u otros grupos de trabajo o de colaboración <sup>(3,169,170)</sup>.

### 6.3. GRUPOS EN OTRAS PARTES DEL MUNDO

Las referencias son muy heterogéneas (institucionales o de grupos de tumores concretos) y también escasas <sup>(3,70,171,172)</sup>.

### 6.4. COLABORACIÓN CON GRUPOS ONCOLÓGICOS DE ADULTOS

Debido a la necesidad de colaborar con los equipos y grupos de Oncología de adultos, como ya se comentó en el apartado “Definición de cáncer raro y su abordaje” de esta Introducción, existen diversos proyectos y grupos de trabajo para tumores raros en adultos, algunos de los cuales también pueden ser raros en la edad pediátrica <sup>(72,162,173,174)</sup>.

En España, dentro de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en 2012 se constituyó el GETHI (Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes), que con el paso de los años ha pasado a denominarse **GETTHI** (Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes), dedicado a la investigación básica, clínica y traslacional sobre este tipo de neoplasias en adultos (<https://www.gethi.org/>). Su modelo es altamente colaborativo, y fomenta el trabajo en red entre sus expertos y de otros grupos. Como ejemplo, destaca el “Consenso sobre el manejo del carcinoma medular de tiroides avanzado” de los

grupos de tiroides de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) y el GETTHI <sup>(175)</sup>.

### 7. REGISTROS DE TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA

Los registros de cáncer garantizan la vigilancia del cáncer y proporcionan la base para la investigación y las decisiones gubernamentales <sup>(25)</sup>. El estudio de los cánceres raros en la edad pediátrica se complica por el hecho de que el cáncer en sí mismo es raro en esta etapa de la vida. El uso de registros para estudiar cánceres raros se ha vuelto común en grupos colaborativos nacionales e internacionales <sup>(176)</sup>.

Existen tres modelos: la utilización de registros exclusivamente epidemiológicos, los registros clínicos de todos o de la mayoría de los tumores muy raros (TMR), y los registros monográficos para un único tipo de TMR o enfermedad concreta.

#### 7.1. REGISTROS EN EE.UU. Y EN EL COG

El COG, de acuerdo con la definición (cualitativa) adoptada de tumores poco frecuentes, recopiló datos de 2002 a 2007 sobre cuatro tipos de tumores específicos (melanoma, carcinoma de tiroides, carcinoma nasofaríngeo y carcinoma adrenocortical) y los comparó con el registro *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)*. Se objetivó un infraregistro significativo cuando solo se registró el 7% del total de cánceres raros esperados <sup>(67)</sup>. En 2007, se desarrolló un registro más sólido llamado *CCRN (Children's Cancer Research Network)* para registrar a todos los pacientes pediátricos con cáncer en menores de 20 años tratados en instituciones del COG en los EE.UU. o Canadá. La cobertura observada en los dos primeros años fue del 42%, oscilando entre el 57% para niños de 5 a 9 años y el 24% para adolescentes (15-19 años). En el registro realizado entre 2008 y 2013, nuevamente hubo un infraregistro significativo en el COG (2,4%) en comparación con el *SEER*, con una diferencia significativa entre los casos observados y esperados, particularmente entre los adolescentes con los denominados "tumores de tipo adulto" <sup>(66)</sup>.

En 2015, se puso en marcha el protocolo/registro "*APEC14B1*" que tiene como uno de sus objetivos documentar casos acompañados de sus muestras biológicas,

incluyendo a todos los casos de cáncer infantil en general, y a los de tumores muy raros en particular <sup>(3,165)</sup>.

Para tipos de tumores concretos se crearon registros específicos o individuales (Tabla 10), abiertos a la inclusión de casos a nivel internacional <sup>(3,165)</sup>. En cierto sentido, estos registros, están permitiendo ofrecer a la comunidad un mayor conocimiento científico sobre el blastoma pleuropulmonar <sup>(93,177)</sup>, tumores de Sertoli-Leydig y ginandroblastoma <sup>(94)</sup>, o tumores adrenocorticales <sup>(107,109,167,178)</sup>.

**Tabla 10.** Registros internacionales de tumores muy raros (pediátricos) concretos

Patología	Nombre abreviado del registro	Página web
<b>Blastoma pleuropulmonar</b>	<i>PPB/DICER1</i>	<a href="http://www.ppbregistry.org">www.ppbregistry.org</a>
<b>Tumores adrenocorticales</b>	<i>IPACTR</i>	<a href="http://www.stjude.org/ipactr">www.stjude.org/ipactr</a>
<b>Tumores estromales de ovario y testículo</b>	<i>OTST</i>	<a href="http://www.otstregistry.org">www.otstregistry.org</a>
<b>Carcinoma NUT</b>	<i>NMC</i>	<a href="http://www.nmcregistry.org">www.nmcregistry.org</a>

*The international Pleuropulmonary Blastoma (PPB/DICER1) Registry*

*International Pediatric Adrenocortical Tumors Registry (IPACTR)*

*International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry (OTST)*

*International NUT medline carcinoma Registry (NMC)*

## 7.2. REGISTROS EN EUROPA Y REGISTRO EUROPEO (*PARTNER*)

Inicialmente, registros establecidos en diferentes países como Italia, Francia, Alemania y Polonia, se asentaron a través de grandes proyectos de colaboración que cubrían una larga lista de tumores muy raros (TMR) en el mismo entorno

(Tablas 9 y 11). Los datos recopilados se llevaron a cabo a través de registros clínicos hospitalarios bajo los auspicios de las diferentes Sociedades Nacionales de Oncología pediátrica <sup>(61,64,65,163)</sup>. Sin embargo, desde el principio, la implementación de un registro internacional para TMR fue visto como un objetivo central de la iniciativa del grupo *EXPeRT*, que se fue desarrollando más durante el proyecto *ExPO-r-Net*, y cristalizó con el proyecto *PARTNER*. El objetivo principal del proyecto *PARTNER*, llevado a cabo de 2018 a 2021, ha sido crear un registro europeo único que vincule a los registros nacionales existentes para niños y adolescentes (0-18 años) con TMR, y ofrecer un registro para países que no disponían del mismo, teniendo en cuenta las diferencias entre los sistemas sanitarios y las desigualdades entre los distintos estados miembros de la Unión Europea (UE). Como resultado, el proyecto tiene un gran alcance geográfico <sup>(61)</sup>.

También hay referencias a registros epidemiológicos de tumores pediátricos raros en niños y adolescentes en Alemania <sup>(68,122)</sup> y registros de cánceres específicos como el melanoma en la edad pediátrica, utilizando datos del registro nacional para esta patología también en Alemania <sup>(179)</sup>.

### 7.3. REGISTROS EN OTRAS REGIONES Y/O PAISES DEL MUNDO

Las referencias de registros de TMR pediátricos en otras partes del mundo fuera de Europa y Norteamérica son más bien escasas y muy heterogéneas. Algunos ejemplos son los registros hospitalarios de tumores raros en Argentina, Brasil y otros países latinoamericanos e India <sup>(69,70,169,170)</sup>, y los registros de tumores concretos (tumores pulmonares primarios y melanomas malignos) en Nueva Zelanda y/o Australia <sup>(171,172)</sup>. Se destaca la importante participación de Brasil en casos de carcinoma adrenocortical en el registro internacional *IPACTR* <sup>(108)</sup> y los análisis especiales de ese tumor por parte del Instituto Nacional del Cáncer de Brasil <sup>(180)</sup>.

**Tabla 11.** Registros existentes de tumores pediátricos muy raros en Europa con el tipo de tumores incluidos <sup>(61)</sup>

País Nombre del grupo cooperativo Año de inicio del registro	Francia <i>FRACTURE</i> 2007	Alemania-Austria <i>STEP</i> 2006	Italia <i>TREP</i> 2000	Polonia <i>PPRTSG</i> 2002
<b>Carcinoma nasofaríngeo</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Tumores de glándulas salivares</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Otros TNE</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Cáncer de tiroides</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Cáncer de mama, otros tumores de mama</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Timoma y Carcinoma tímico</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Mesotelioma</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Blastoma pleuropulmonar</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Carcinoma bronquial</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Carcinoides, otros cánceres endocrinos</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Carcinoma adrenocortical</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Feocromocitoma y Paraganglioma</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Carcinoma renal</b>				<i>PPRTSG</i>
<b>Tumores pancreáticos, Pancreatoblastoma</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Carcinomas gastrointestinales</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>GIST</b>	<i>FRACTURE</i>		<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Tumores estromales y epiteliales de gónadas</b>		<i>MAKEI/STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Tumores mesenquimales raros</b>				
<b>Melanoma incluyendo variantes</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Otros carcinomas</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>
<b>Otros tumores muy raros</b>	<i>FRACTURE</i>	<i>STEP</i>	<i>TREP</i>	<i>PPRTSG</i>

*MAKEI* (*Maligne Keimzelltumoren*; Tumores malignos de células germinales)

### 8. MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO DE TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA

La muy baja incidencia de niños y adolescentes con tumores muy raros (TMR) a menudo ha limitado su investigación, y la recopilación de datos clínicos y de laboratorio significativos. Además, hasta hace unos años, en general tenían poco interés (se desarrollaban pocos proyectos específicos y se hacía poco o ningún esfuerzo por establecer pautas generales de tratamiento). Como resultado, se hace difícil desarrollar pautas de diagnóstico y tratamiento basadas en la evidencia, y los profesionales sanitarios se ven obligados a tratar a estos pacientes de forma individual, lo que afecta negativamente a sus posibilidades de curación <sup>(4)</sup>.

Con respecto a los cánceres de adultos que ocurren en niños, aprendimos que “los niños no son adultos pequeños”. Especialmente durante el periodo previo a la pubertad, muchas características físicas, fisiológicas, cognitivas y conductuales son marcadamente diferentes a la de los adultos. Por lo tanto, es importante decidir dónde y quienes tratan a estos niños, teniendo en cuenta que confiar en expertos en cáncer de adultos bien puede ser una buena solución para el tumor, pero no para el paciente. Queda mucho trabajo por hacer y se necesita una estrecha colaboración entre oncólogos pediatras y de adultos, junto a programas de colaboración internacional para garantizar que estos pacientes reciban el mejor tratamiento posible. La creación de biobancos de tumores puede ser muy útil para mejorar nuestra comprensión de la diferente biología de todas estas neoplasias <sup>(72,173)</sup>.

Desde el año 2000, varios grupos colaborativos europeos de TMR en niños y adolescentes han proporcionado, en sus grupos o proyectos, varias guías de manejo, incluidos protocolos para diferentes tipos de tumores. Hay algunos que fueron desarrollados por diferentes miembros integrantes del **grupo EXPeRT**, o por el propio grupo antes de que se pusiera en marcha el proyecto *PARTNER* <sup>(4)</sup> (ver subapartado 6.1 de esta Introducción).

El **grupo COG** publicó en 2012, como suplemento especial en la revista *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, varias guías de manejo para diferentes tumores raros <sup>(165)</sup> que se enumeran a continuación:

- Carcinoma de tiroides <sup>(181)</sup>

- Pancreatoblastoma <sup>(182)</sup>
- Melanomas <sup>(183)</sup>
- Tumores de células estromales gonadales <sup>(112)</sup>
- Tumores neuroendocrinos (TNE) <sup>(184)</sup>
- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) <sup>(185)</sup>
- Tumores desmoplásicos de células redondas pequeñas (*DSRCT*) <sup>(186)</sup>
- Carcinoma colorrectal <sup>(187)</sup>

Los autores de cada guía también formaban parte de una red de expertos disponibles para ayudar a los médicos en el manejo de estos cánceres raros <sup>(165)</sup>.

Posteriormente, y dado que el proyecto *PARTNER* no solo estaba diseñado para el registro de datos, sino que también incluía acciones para mejorar la atención al paciente, continúa el trabajo iniciado con el proyecto *ExPO-r-Net* mediante el desarrollo de pautas basadas en un consenso sobre el estándar de atención para algunos TMR, publicadas en 2021 dentro de un suplemento especial en la revista *Pediatric Blood & Cancer* <sup>(4,61)</sup>. Se elaboraron “Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas **EXPeRT/PARTNER**” para las siguientes entidades en niños y adolescentes:

- Melanoma cutáneo <sup>(82)</sup>
- Tumores de células estromales gonadales (*SCSTs*) <sup>(188,189)</sup>
- Carcinoma nasofaríngeo <sup>(190)</sup>
- Tumores adrenocorticales <sup>(191)</sup>
- Timoma y Carcinoma tímico <sup>(192)</sup>
- Blastoma pleuropulmonar <sup>(193)</sup>
- Carcinoma de glándulas salivares <sup>(194)</sup>
- Pancreatoblastoma <sup>(74)</sup>

Dentro del manejo del carcinoma adrenocortical en estadios avanzados, existen recomendaciones específicas para la utilización optimizada del mitotano <sup>(195-197)</sup>.

Para el manejo del **cáncer de tiroides**, se determinó que el manejo diagnóstico-terapéutico debía basarse en las guías pediátricas de la ATA (Asociación Americana de Tiroides). Desde 2015, existen pautas/guías de manejo para niños con nódulos tiroideos y carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) <sup>(80,198,199)</sup>, y directrices revisadas

para el carcinoma medular de tiroides (CMT) <sup>(110)</sup>. Posteriormente, aparecen una serie de adaptaciones de estas desde la medicina del adulto <sup>(175,200)</sup>. En 2022, la Asociación Europea de Tiroides, publicó unas nuevas directrices de consenso para el “Tratamiento de los nódulos tiroideos y el CDT en Pediatría” <sup>(201)</sup>. Los oncólogos pediátricos también disponen de información actualizada sobre las terapias dirigidas disponibles para los CDT en progresión o refractarios a la ablación con yodo radiactivo <sup>(202)</sup>.

Para algunos tumores muy raros tanto en adultos como en niños, se han publicado diferentes recomendaciones desde **grupos pediátricos, de adultos o mixtos** entre la que se encuentran las siguientes:

- Carcinoma NUT: Estrategia de manejo multimodal consensuada para niños, adolescentes y AYA por parte del grupo francés y el grupo *EXPeRT* <sup>(162,203)</sup>.
- Neuroblastoma olfatorio o Estesioneuroblastoma: Estudio diagnóstico y opciones terapéuticas en niños y adolescentes del grupo francés <sup>(204)</sup>.
- Feocromocitoma y Paraganglioma: Tras el trabajo de consenso de varias sociedades científicas españolas, en 2021 salen a la luz las guías de práctica multidisciplinar para su diagnóstico, consejo genético y tratamiento <sup>(174)</sup>. Estas recomendaciones son extrapolables a pacientes pediátricos que, a diferencia de los adultos, suelen tener una predisposición genética a estos tumores. Se debe recomendar un consejo genético para estos pacientes y sus familias <sup>(205)</sup>.
- GIST (Tumores del estroma gastrointestinal): Conociendo la diferencia entre el GIST en adultos y en niños, las guías publicadas por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) en 2017 son muy valiosas para su manejo <sup>(206)</sup>.
- Carcinoides apendiculares: Su manejo y seguimiento se ha realizado durante mucho tiempo según las guías de recomendación para adultos; pero tras un estudio de la Asociación Americana de Cirugía (AAS) publicado en 2014, se propuso un algoritmo de manejo adaptado a los niños <sup>(207)</sup>, que sigue vigente.

## 9. AVANCES E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Sigue siendo un desafío facilitar la investigación sobre tumores muy raros (TMR) pediátricos para ampliar el conocimiento con el objetivo final de mejorar los resultados



en los pacientes implicados <sup>(4)</sup>. Deben buscarse soluciones prácticas para permitir cierto nivel de atención basada en la evidencia para pacientes con cánceres raros <sup>(208)</sup>.

Tal y como se indica en la segunda de las diez recomendaciones para la Acción Conjunta de la UE sobre cánceres raros contenida en la “Agenda 2030 para cánceres raros”, éstos deben monitorizarse epidemiológica y clínicamente, se deben valorar adecuadamente los datos de los registros poblacionales de cáncer y los datos clínicos reales (registros clínicos) y promover todos los esfuerzos para que todas las bases de datos disponibles sean interoperables <sup>(209)</sup>. Es evidente que esto también implica a los TMR en niños y adolescentes. De hecho, gracias a la investigación epidemiológica, se pueden considerar y/o proponer diferentes áreas para mejorar el abordaje de estas enfermedades <sup>(163)</sup>. Las tasas de supervivencia de los pacientes no registrados pueden dar lugar a una interpretación errónea de los resultados del tratamiento, razón por la cual es importante el registro cuidadoso de los TMR pediátricos para evaluar adecuadamente dichos resultados <sup>(210)</sup>.

Desde el grupo europeo (*EXPeRT*) se han conseguido muchos de sus objetivos. Sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer antes de que tengamos evidencia suficiente para apoyar el diagnóstico correcto y el tratamiento exitoso de estas entidades, y decir que tenemos el conocimiento necesario para manejar a este grupo de pacientes tan particulares. Se ha ganado en experiencia; pero la evidencia científica que sustenta el enfoque clínico aún es limitada <sup>(173)</sup>. Lo mismo refieren otros grupos pediátricos a nivel mundial <sup>(3)</sup>. Dado que la comunidad internacional de Oncología pediátrica tiene una larga historia de colaboración en investigación, es esencial desarrollar y consolidar los datos sobre los cánceres pediátricos comunes <sup>(211)</sup>, y en particular sobre los TMR, que es el objetivo previsto del registro *PARTNER* <sup>(61)</sup>.

La etiología y la patogenia de los TMR en niños y adolescentes son en gran parte desconocidas. Para algunos tumores de tipo adulto que surgen en los niños, al menos en casos esporádicos, se ha identificado una susceptibilidad genética. Además, algunos de los TMR también ocurren como parte de una predisposición genética (p. ej., como parte del síndrome DICER1). Sin embargo, este problema requiere un abordaje sistemático a través de estudios más detallados y a gran escala. Por la tanto, los estudios genéticos brindan una información importante que puede ayudar en el

seguimiento de estos pacientes. Recientemente, también han surgido nuevos tumores raros a través de estudios de la caracterización molecular de muchos tipos de cáncer. Varios grupos de investigación de tumores raros están tratando de avanzar en la investigación en esta área, y han iniciado proyectos internacionales de colaboración <sup>(4)</sup>. Estamos avanzando en nuestro conocimiento gracias al crecimiento de la investigación en este área. Como ejemplo, se incluye nuestro conocimiento de los modelos actuales del carcinoma diferenciado de tiroides basado en estudios traslacionales impulsados por el gen *NTRK* (*Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase*). En estas investigaciones, los oncogenes de fusión se asociaron con un mayor potencial metastásico y la persistencia de la enfermedad en el cáncer de tiroides pediátrico <sup>(212,213)</sup>. Otros estudios han investigado asociaciones significativas entre los perfiles de microARN y el pronóstico de los tumores adrenocorticales pediátricos <sup>(214)</sup>, han planteado que algunos cánceres muy raros se reclasifiquen <sup>(215)</sup>, o que se profundice en el conocimiento de la base molecular de neoplasias letales en niños y adultos como los carcinomas NUT <sup>(216)</sup>. En otros casos extremadamente infrecuentes de Oncología pediátrica, como son los cánceres de origen primario desconocido (*CUD*), una evaluación molecular completa de una muestra tumoral, puede ayudar a determinar si existe la oportunidad de un evento potencialmente tratable que integre la medicina de precisión <sup>(217)</sup>.

Las limitadas opciones de tratamiento innovador para los TMR pediátricos representan uno de los mayores desafíos y se necesitan nuevas estrategias para facilitar la transferencia de nuevas y efectivas terapias en adultos al entorno pediátrico. Los oncólogos pediátricos se enfrentan a varios desafíos como que el pequeño tamaño de la muestra impide que los nuevos medicamentos que se están desarrollando en el entorno de los adultos se incluyan en ensayos randomizados, y que los especialistas pediátricos a menudo no están familiarizados con los tratamientos desarrollados para adultos y se sabe poco sobre la toxicidad de estos en los niños. De hecho, todavía no existen tratamientos basados en la evidencia para la mayoría de estos cánceres en estadios avanzados cuando aparecen en la edad pediátrica. Por lo tanto, se necesitan nuevas formas de trabajar para mejorar el acceso a ensayos clínicos y nuevos medicamentos para niñas/os y adolescentes con TMR. Una opción es incluir adolescentes en ensayos de fase I/II de cánceres en adultos como el melanoma <sup>(4)</sup>. Otra

opción es incluir pacientes pediátricos en ensayos de terapias dirigidas para tumores agnósticos o con una misma alteración genética, por ejemplo el larotrectinib en cáncer de tiroides avanzado con fusión *NTRK* <sup>(218,219)</sup>.

Las nuevas estrategias incluyen nuevas alianzas, como la capacidad de crear una amplia red internacional de cooperación con todas las partes posibles implicadas y con las siguientes necesidades: buscar una mejor sinergia y coordinación con la comunidad que atiende a los adultos con cáncer, y desarrollar soluciones que funcionen mejor con nuevos socios como los reguladores gubernamentales, las autoridades públicas, las organizaciones sanitarias e incluso con la industria farmacéutica, buscando soluciones a largo plazo para asegurar la sostenibilidad de estos proyectos, donde el apoyo financiero es fundamental para la investigación de los cánceres raros <sup>(4)</sup>. No hace falta decir que el futuro de los tumores pediátricos muy raros es muy prometedor y que se lograrán exitosos avances mediante la integración de nuevas tecnologías, una mayor financiación y, lo que es más importante, una colaboración continua <sup>(71)</sup>.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### 1. HIPÓTESIS

- Reconociendo la necesidad de la monitorización de todos los cánceres raros, y más específicamente los tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes <sup>(209)</sup>, se sugiere que a través del análisis de datos epidemiológicos recogidos del Registro Español de Tumores Infantiles-Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (RETI-SEHOP) para la población infantil (0-14 años) con TMR disponemos de una información valorable y similar a la de diferentes registros en otros países; aunque puede estar sujeta a una alta variabilidad debido a sus bajos números.
- Se asume, de antemano, que no disponemos de datos que permitan el mismo análisis en adolescentes (15-19 años) a nivel de España <sup>(23)</sup>; aunque quizás se puedan hacer algunas estimaciones.
- Las definiciones de TMR en niños y adolescentes se han ido estableciendo a lo largo del tiempo <sup>(2,60,64-67)</sup>; pero aún no existe una definición universal <sup>(4,57)</sup>. Por ello, tras revisar la literatura y por la estructura en grupos de trabajo dentro de la SEHOP, se propone una definición de TMR que sea válida desde el punto de vista epidemiológico y clínico para la propia SEHOP, y en extensión para toda España.
- Con el paso de los años, posiblemente debido a la existencia de grupos de trabajo dentro de la SEHOP como el de “Tumores raros y Lesiones vasculares”, ha ido mejorando el registro de nuevos casos de este tipo de tumores en el RETI-SEHOP.
- Con la información que se analice de los registros disponibles de otros grupos colaborativos para niños y adultos que incluyen varios tipos de tumores a nivel nacional (cáncer de tiroides, carcinoma adrenocortical y melanoma) e internacional (carcinoma adrenocortical, blastoma pleuropulmonar, tumores del estroma gonadal y carcinoma NUT), y de la recopilación de datos para estudios colaborativos a nivel del grupo europeo (blastoma pleuropulmonar, mesotelioma y tumor pseudopapilar de páncreas), quizás se puedan extraer datos representativos, comparables y consistentes entre estos registros clínicos de diferentes tipos tumorales y el registro español del cáncer infantil. Se estima, de antemano, que el número de casos registrados en el RETI-SEHOP

para diferentes tipos de TMR es mayor al de otros registros o los aportados a estudios con el grupo *EXPeRT (European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours)*.

- Debido que los registros epidemiológicos carecen de algunos datos clínicos (asociación con síndromes de predisposición al cáncer, estadiaje, tratamientos recibidos, etc), con la ayuda del desarrollo de uno de los paquetes de trabajo del proyecto *PARTNER (Paediatric Rare Tumours Network-European Registry)* <sup>(61)</sup>, se considera muy necesaria la implementación y puesta en marcha de un registro clínico para TMR en niños y adolescentes en España.
- Reconociendo la existencia del grupo SEHOP de “Tumores raros y Lesiones vasculares” desde mayo de 2005 y considerando la necesidad de la plena colaboración en TMR pediátricos, así como el registro de casos, la elaboración y difusión de recomendaciones diagnóstico-terapéuticas, consulta de casos y líneas de investigación, sería necesario disponer de un modelo asistencial estructurado de atención para los diferentes tumores muy raros en niños y adolescentes avalado por las diferentes sociedades científicas involucradas y por nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).



### 2. OBJETIVOS

El OBJETIVO PRINCIPAL de este trabajo es responder a las preguntas ¿de dónde venimos?, ¿dónde estamos?, y ¿hacia dónde vamos? en relación con los Tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes en España mediante un estudio epidemiológico (frecuencia, incidencia estimada, lugar de residencia al diagnóstico y supervivencia) de los casos registrados en el RETI-SEHOP (registro nacional) durante un periodo de 32 años (1990-2021), de los grupos principales, subgrupos y subgrupos extendidos de la 3ª edición, versión 2017, de la Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (*ICCC-3-2017*)<sup>(21)</sup> adaptados al conjunto de este tipo de tumores dentro de diferentes grupos de la SEHOP y para grupos de neoplasias específicas como los “tumores rabdoideos” y los “tumores endocrinos”, distribución por grupos de edad y sexo al diagnóstico, dar a conocer el trabajo colaborativo (nacional e internacional) realizado en este tipo de tumores, la propuesta de implantación de un registro clínico desarrollado por el proyecto *PARTNER*, y proponer un modelo de atención actualizado a nivel nacional para este grupo de enfermedades tan raras.

Para ello se plantean los siguientes OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1) Establecer una definición única y válida de TMR en la población pediátrica española (niños y adolescentes). A partir de ese objetivo, el poder hacer una mejor monitorización de éstos.
- 2) Describir los datos epidemiológicos generales de tumores de células germinales extracraneales y otros tumores raros como “tumores renales raros”, “tumores hepáticos raros”, “tumores óseos raros”, y sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas, que desde el punto de vista clínico no cumplen con la definición establecida de tumor muy raro.
- 3) De los datos que se pueden recoger desde el RETI-SEHOP, llevar a cabo una descripción de dos grupos concretos de tumores raros en la población infantil en lo que se incluyen diferentes histiotipos de tumores del SNC, como son los “tumores rabdoideos” y los “tumores endocrinos”.
- 4) Proporcionar los datos recopilados por otros registros nacionales pediátricos y de adultos sobre cáncer de tiroides, carcinoma adrenocortical y melanoma en

- la población pediátrica; así como de tumores adrenocorticales, blastoma pleuropulmonar, tumores del estroma gonadal y carcinoma NUT, a nivel de sus registros internacionales.
- 5) Presentar la colaboración española en publicaciones concretas con el grupo *EXPeRT* sobre blastomas pleuropulmonares y mesoteliomas, y otras en proceso (tumores de Frantz).
  - 6) Presentación de los datos de las consultas realizadas al grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, las que realizamos desde España a través del grupo nacional al sistema virtual de consultas (*VCS*) del grupo europeo, y la colaboración española con la iniciativa “Tumores raros y hereditarios” del Grupo Latinoamericano de Oncología Pediátrica (*GALOP*).
  - 7) Evaluar las fortalezas y debilidades de registros nacionales de cáncer infantil, como el *RETI-SEHOP* frente a otros registros internacionales para el estudio de TMR en niños y adolescentes, y la posibilidad de incluir a todos los tumores raros en registros clínicos como el *PARTNER* (pendiente de apertura en España).
  - 8) Explorar la posibilidad de vinculación a diferentes registros o bases de datos que también incluyan casos de TMR en la edad pediátrica.
  - 9) En el marco de la colaboración internacional, presentar a los diferentes profesionales sanitarios que pueden estar relacionados con todas estas enfermedades raras (EERR) en nuestro medio, el desarrollo y difusión de recomendaciones diagnóstico-terapéuticas para diferentes TMR en niños y adolescentes realizadas por parte del grupo *EXPeRT* y el proyecto *PARTNER*, así como los protocolos europeos de práctica clínica estándar (*ESCP*) de diversos TMR dentro de la red europea de referencia en cáncer pediátrico (*ERN PaedCan*) con su también propuesta de registro.
  - 10) De acuerdo con los resultados que se obtengan a lo largo de este trabajo y las bases sobre la “Organización asistencial del cáncer infantil y de la adolescencia” de nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS) del 2018 <sup>(42)</sup>, se plantearán diferentes propuestas (con sus ventajas e inconvenientes) para homogeneizar la mejor atención a niños y adolescentes con tumores muy raros en España.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El plan de investigación consta de dos partes:

- Un estudio epidemiológico observacional (descriptivo) retrospectivo sobre los tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes en España, incluyendo además un análisis de los tumores rabdoídes y tumores endocrinos en niños.
- Una serie de subestudios descriptivos retrospectivos relacionados con el grupo de la SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, registros clínicos de casos en diferentes grupos nacionales y registros internacionales, así como las colaboraciones con el grupo europeo (*EXPeRT*) y las consultas recibidas. El subestudio “Niños con blastomas pleuropulmonares en progresión y recaída: Un análisis colaborativo europeo” es descriptivo retrospectivo y prospectivo.

### 2. DEFINICIÓN DE TUMOR MUY RARO (TMR) EN LA EDAD PEDIÁTRICA PARA ESPAÑA

Todos los tumores sólidos (quedan excluidos neoplasias hematológicas) con una tasa de incidencia anual de < 2 casos/1.000.0000 de población < 15 años y/o < 20 años (criterio epidemiológico) y que no están incluidos en ensayos clínicos o protocolos de tratamiento específicos <sup>(2,3,64-66)</sup> y/o en otros grupos de tumores de la SEHOP/SIOPE (criterio clínico) (Tabla 12). La mayoría de ellos aparecen en la lista de cánceres muy raros tras el consenso de la *Joint Action on Rare Cancers (JARC)* en colaboración con el grupo de estudio cooperativo europeo para tumores raros pediátricos (*EXPeRT*) <sup>(57,71)</sup> (Tabla 13).

### 3. DIAGNÓSTICOS INCLUIDOS

Sobre la base de la 3ª edición de la Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (*ICCC-3*) <sup>(20)</sup> tomando la última versión (2017) dentro del tercer volumen de la serie Incidencia Internacional de Cáncer Infantil (*IICC-3*) <sup>(21)</sup>, a partir de ahora *ICCC-3-2017* [ANEXO I], se analizan los datos de diferentes grupos y/o subgrupos y subgrupos de la clasificación extendida de distintos cánceres infantiles agrupados, teniendo en cuenta criterios epidemiológicos y clínicos (Tabla 12 y Figura 12). Se incluyen cánceres

epidemiológicamente muy raros; aunque bajo el criterio clínico (estar encuadrados en otros grupos de la SEHOP que no son el de “Tumores raros y Lesiones vasculares” y que gran parte de ellos están incluidos en protocolos y/o ensayos clínicos abiertos en la SEHOP/SIOPE) no entran en la definición de tumores muy raros (TMR). Se establecen los siguientes “grupos principales”, en los que se excluyen a todos los tumores del SNC:

### **A) Tumores de células germinales extracraneales (TCG extracraneales):**

Son tumores sólidos que se encuadran en el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, aunque sí que disponen de protocolos/estudios de primera línea con evidencia científica robusta <sup>(220,221)</sup>. Incluye a los tumores de los subgrupos Xb (TCG extracraneales/extragonadales) y Xc (TCG gonadales) de la *ICCC-3-2017*.

### **B) Otros tumores raros (Otros TR):**

- **Tumores renales raros:** Son todos los del grupo VI de la *ICCC-3-2017*, excepto los tumores de Wilms (TW).
- **Tumores hepáticos raros:** Son todos los del grupo VII de la *ICCC-3-2017*, excepto los hepatoblastomas (HB).
- **Tumores óseos raros:** Son todos los del grupo VIII de la *ICCC-3-2017*, excepto osteosarcomas y sarcomas de Ewing-tumores de Askin óseos.
- **Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos no rhabdomyosarcomas (STB-NR):** Son todos los englobados en los subgrupos IXb al IXe de la *ICCC-3-2017* (fibrosarcomas, tumores de las vainas nerviosas periféricas y otras neoplasias fibrosas, sarcoma Kaposi, otros sarcomas de tejidos blandos especificados y los no especificados), y los diferentes tipos tumorales de los subgrupos extendidos IXb1 a IXb3, y IXd1 a IXd11 de la *ICCC-3-2017*.

### **C) Tumores muy raros (TMR):**

Este grupo engloba a todas las neoplasias malignas que se ajustan rigurosamente a la definición establecida. Son todos tumores que están bajo la cobertura del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”. Se dividen en:

- Otros tumores de células nerviosas periféricas (subgrupo IVb de la *ICCC-3-2017*) entre los que se encuentran los feocromocitomas y paragangliomas malignos, neuroblastomas olfatorios, y meduloepiteliomas ciliares.

- Neoplasias gonadales no germinales (subgrupos Xc y Xd de la *ICC-3-2017*).
- Todos los cánceres del grupo XI de la *ICCC-3-2017* (Otras neoplasias epiteliales y melanomas malignos).
- Todos los cánceres del grupo XII de la *ICCC-3-2017* (Otras neoplasias malignas especificadas y no especificadas).

Para los análisis de algunos otros grupos particulares de tumores raros (rabdoides y endocrinos), se seleccionan tres tipos morfológicos diferentes y raros a nivel del SNC como son el tumor rabdoide/teratoide atípico (AT/RT) (subgrupo extendido IIIc4 de la *ICCC-3-2017*), tumores hipofisarios (subgrupo extendido IIIe1 de la *ICCC-3-2017*) y los craneofaringiomas (subgrupo extendido IIIe2 de la *ICCC-3-2017*).

#### 4. POBLACIONES DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

4.1. **Edad:** Todos tienen  $\leq 19$  años en el momento del diagnóstico.

4.2. **Rangos de edades:**

- **Niñas/os** (infantil): Tienen 0 a 14 años en el momento del diagnóstico. Para algunos cálculos se estudian en diferentes grupos de edad (0 años o lactantes, 1-4 años, 5-9 años y 10-14 años).
- **Adolescentes:** Tienen 15 a 19 años en el momento del diagnóstico.

4.3. **Sexo o género:** Femenino (F) o Masculino (M) en el momento del diagnóstico.

4.4. **Comunidades Autónomas (CCAA) de España:** Se trata de la comunidad donde está ubicada la residencia habitual del paciente cuando se diagnostica el tumor.

4.5. **Residentes en España:** Los casos se corresponden al lugar de residencia habitual en el momento del diagnóstico de acuerdo con la notificación del centro informante (el que consta en el censo de población) y no en el área geográfica a la que pertenece el centro que los notifica.

Las poblaciones infantiles utilizadas (medias anuales por periodos) tanto a nivel de España como por CCAA se encuentran en los **ANEXOS II y III**.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tabla 12.** Tumores raros pediátricos incluidos en la clasificación *ICCC-3-2017* por grupo diagnóstico, subgrupo y clasificación extendida\* y los no incluidos en otros ensayos clínicos o protocolos y/o grupos de tumores de la SEHOP/SIOPE (*cursiva negrita*)

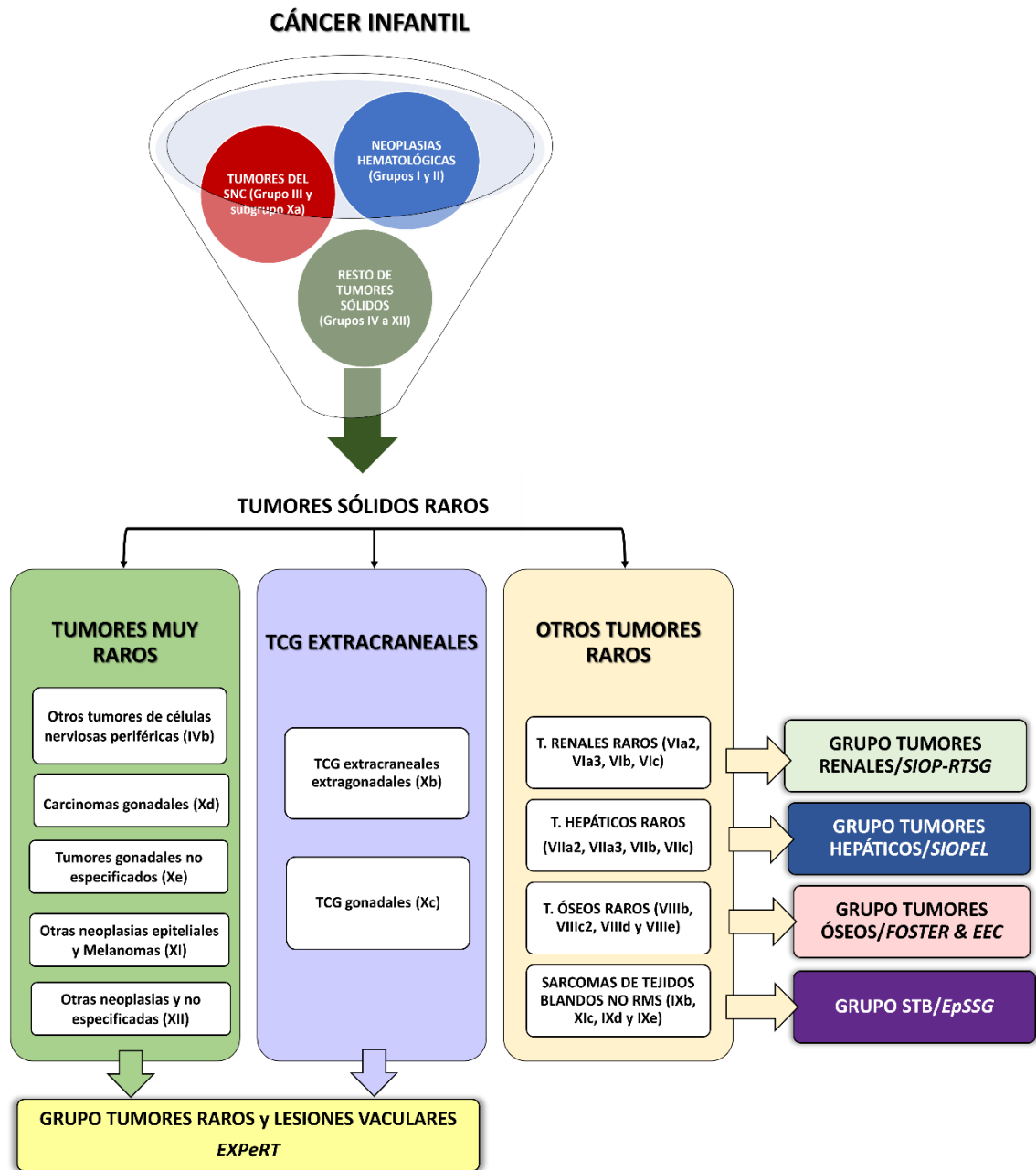
Grupo, subgrupo o subgrupo extendido del diagnóstico principal ( <i>ICCC-3-2017 modificada</i> )	
I.	<b>Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas</b>
II.	<b>Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales</b>
III.	<b>Tumores del SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales</b>
IIIc4	- Tumor rabdoide/teratoide atípico (AT/RT)*
IIIe1	- Adenomas y carcinomas pituitarios*
IIIe2	- Craneofaringiomas*
IV.	<b>Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas</b>
IVb	- <b>Otros tumores de células nerviosas periféricas (SNP)</b>
V.	<b>Retinoblastoma</b>
“VI”.	<b>“Tumores renales raros”</b>
Vla2	- Rabdoides renales*
Vla3	- Sarcomas renales*
Vlb	- Carcinomas renales*
Vlc	- Renales no especificados*
“VII”.	<b>“Tumores hepáticos raros”</b>
VIIa2	- Rabdoides hepáticos*
VIIa3	- Sarcomas embrionarios hepáticos*
VIIb	- Carcinomas hepáticos*
VIIc	- Hepáticos no especificados*
“VIII”.	<b>“Tumores óseos raros”</b>
VIIIb	- Condrosarcomas*
VIIIc2	- PNETp (Tumor neuroectodérmico primitivo periférico) óseo*
VIII d	- Otros tumores óseos malignos especificados*
VIII e	- Otros tumores óseos malignos no especificados*
IX.	<b>“Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos no rhabdomiosarcomas”</b>
IXb	- Fibrosarcomas, TMVNP y otras neoplasias fibrosas*
IXc	- Sarcoma de Kaposi*
IXd	- Otros sarcomas de tejidos blandos especificados*
IXe	- Sarcomas de tejidos blandos no especificados*
X.	<b>Tumores germinales (TCG), trofoblásticos y neoplasias gonadales</b>
Xb	• TCG extracraneales y extragonadales*
Xc	• TCG gonadales*
Xd	• <b>Carcinomas gonadales</b>
Xe	• <b>Otros tumores gonadales malignos y no especificados</b>
XI.	<b>Otras neoplasias epiteliales y Melanomas malignos</b>
XII.	<b>Otras neoplasias malignas especificadas y no especificadas</b>

Abreviaturas: SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas). SIOPE (Sociedad Europea de Oncología pediátrica).TMVNP (Tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas)



**Tabla 13.** Tumores muy raros en niños y adolescentes tras el consenso *JARC-EXPeRT* (*cursiva negrita*), excluidas neoplasias hematológicas\* y tumores sólidos incluidos en otros ensayos clínicos o protocolos y/o grupos nacionales-europeos\*\*

<b>ICCC-3</b>	<b>Nivel 1 de RARECAREnet</b>
<b>I</b>	Neoplasias mieloproliferativas*
	Síndromes mielodisplásicos y enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas*
	Neoplasias de células histiocíticas y dendríticas*
<b>III</b>	<b><i>Carcinomas hipofisarios</i></b>
<b>V</b>	Retinoblastoma**
<b>IVb</b>	<b><i>Feocromocitoma y Paraganglioma maligno</i></b>
	<b><i>Neuroblastoma olfatorio</i></b>
<b>VI</b>	Tumores epiteliales de riñón**
<b>VII</b>	Hepatoblastoma**
	Tumores epiteliales del hígado y vías biliares intrahepáticas**
<b>VIII</b>	<b><i>Tumores malignos odontogénicos</i></b>
<b>IX</b>	<b><i>Sarcoma de Kaposi</i></b>
<b>X</b>	Tumores de células germinales extragonadales**
	<b><i>Tumores no epiteliales de ovario</i></b> (de células germinales** y <b><i>de los cordones sexuales</i></b> )
	<b><i>Tumor epitelial de ovario y trompa de Falopio</i></b>
	<b><i>Cánceres testiculares</i></b> (de células germinales** y <b><i>de los cordones sexuales</i></b> ) y paratesticulares**
	<b><i>Tumor trofoblástico de placenta</i></b>
<b>XI</b>	<b><i>Carcinoma de glándula suprarrenal</i></b>
	<b><i>Carcinomas tiroideos</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de la nasofaringe</i></b>
	<b><i>Melanoma cutáneo</i></b>
	<b><i>Melanoma maligno uveal</i></b>
	<b><i>Melanoma maligno de mucosas</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de la piel</i></b>
	<b><i>Carcinoma de anexos cutáneos</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de las glándulas salivales mayores y tumores tipo glándulas salivales</i></b>
	<b><i>Tumor epitelial de pulmón</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de cavidad oral y labio</i></b>
	<b><i>Tumor epitelial de colon</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de hipofaringe y laringe</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del estómago</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de vejiga</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de cavidad nasal y senos paranasales</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del páncreas</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del timo</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de orofaringe</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del recto</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de pelvis y uréter</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del ojo y anexos</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del intestino delgado</i></b>
	<b><i>Tumor epitelial de tráquea</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de vulva y vagina</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de próstata</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del esófago</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del canal anal</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales de vesícula y vías biliares extrahepáticas</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del cuerpo uterino</i></b>
	<b><i>Tumores epiteliales del cuello uterino</i></b>
	<b><i>Tumores neuroendocrinos</i></b>
	<b>XII</b>
<b><i>Pancreatoblastoma</i></b>	
<b><i>Blastoma pulmonar y Blastoma pleuropulmonar</i></b>	
<b><i>Mesotelioma maligno</i></b>	



**Figura 12.** Diagrama de flujo para llegar a diferentes grupos de tumores raros en niños y adolescentes teniendo en cuenta la definición epidemiológica JARC-EXPeRT y la epidemiológica-clínica del grupo EXPeRT adaptada a los grupos de la SEHOP y de SIOPE. Grupos, subgrupos o subgrupos de la clasificación extendida de la ICC3-2017 (en recuadro de fondo blanco)

Abreviaturas: JARC (*Joint Actions on Rare Cancers*). EXPeRT (*European Cooperative Study Group on Paediatric Rare Tumours*). SEHOP (*Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas*). SIOPE (*Sociedad Europea de Oncología Pediátrica*). SIOP-RTSG (*Grupo de estudio de Tumores renales de la Sociedad Internacional de Oncología pediátrica*). SIOPEL (*Grupo Europeo para la estrategia en Tumores hepáticos infantiles*). FOSTER & EEC (*Lucha contra el Osteosarcoma a través de la investigación europea y Consorcio EURO EWING*). STB (*Sarcomas de tejidos blandos*). EpSSG (*Grupo Europeo para el estudio de Sarcomas de partes blandas*)

## 5. PERIODOS DEL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

### 5.1. Análisis de la distribución de casos y de frecuencia relativa (%):

- En niñas/os, durante un periodo total de 32 años (1990-2021), dividido en cinco cohortes diferentes (1990-1999, 2000-2009, 2010-2014, 2015-2019 y 2020-2021).
- En adolescentes, durante el mismo periodo de 32 años, dividido en tres cohortes diferentes (1990-2009, 2010-2019 y 2020-2021).

5.2. **Análisis de la incidencia:** Se utiliza la **tasa bruta (TB)** en las 5 áreas de alta cobertura/exhaustividad para el RETI-SEHOP (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) [**ANEXO IV**], en la población infantil (0-14 años) durante un periodo total de 22 años (2000-2021), dividido en cuatro cohortes diferentes (2000-2009, 2010-2014, 2015-2019 y 2020-2021).

### 5.3. Análisis de la supervivencia observada (SG) en niñas/os (0-14 años):

- Supervivencia a 5 años para nuevos diagnósticos entre 1990 y 2015, y en tres cohortes temporales diferentes (1990-1999, 2000-2009, y 2010-2015).
- Supervivencias a 3 años para diagnósticos entre 2016 y 2017 inclusive.

## 6. FUENTE DE LOS DATOS DEL ESTUDIO

### 6.1. RETI-SEHOP

Para el análisis de datos, se solicitaron formalmente al RETI-SEHOP (Registro Español de Tumores Infantiles-Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas), según procedimiento normalizado, los ficheros codificados de los diferentes diagnósticos incluidos en el apartado 3 de Material y Métodos.

El RETI-SEHOP es un sistema de información sobre el cáncer infantil en España, que recoge y presenta, a través de informes anuales, los resultados conjuntos de todas las Unidades de Oncología y/o Hematología pediátrica de España (base hospitalaria). Estos datos presentan, en el momento actual, una cobertura de más del 90% del total de nuevos casos de cáncer infantil en España. Los datos de base poblacional, que es la formada por las cinco CCAA de alta cobertura/exhaustividad (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) para la incidencia [**ANEXO IV**], representan el 41% de la población infantil española. Por lo tanto, el RETI-SEHOP,

contribuye al más amplio conocimiento actual del estado del cáncer infantil en España. Hoy en día, esto no se puede conseguir mediante ningún otro sistema de información o registro de cáncer en nuestro país, dado que el conjunto de registros autonómicos y provinciales de base poblacional tienen una cobertura menor al 40% de toda la población pediátrica. Esta cobertura/exhaustividad de manera general para toda España ha ido mejorando con el paso de diferentes cohortes de incidencia para todos los cánceres infantiles en general y en grupos principales que incluyen tumores muy raros <sup>(23)</sup> **[ANEXOS IV y V]**.

Los *variables* que se han proporcionado de cada paciente para los diferentes análisis planteados son: fecha de incidencia (fecha de diagnóstico más temprana disponible), edad, sexo, provincia/CCAA de residencia al diagnóstico, tipo histológico del tumor (morfología) y localización primaria (topografía) utilizando la 1ª revisión de la 3ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3.1) (nombre y código), grupo, subgrupo y clasificación extendida según la *ICCC-3-2017* (nombre y código), y seguimiento (fecha de último contacto y estado vital).

Para el registro de tumores desde todos los centros informantes **[ANEXO VI]** existe un consentimiento informado (CI) con diferentes versiones a lo largo del tiempo **[ANEXOS VIIa, VIIb y VIIc]**, y que es condición indispensable previa a su notificación al RETI. Los centros registradores son los que custodian los CI.

### 6.2. Otros registros (clínicos) de subtipos concretos de TMR

#### 6.2.1. Nacionales

En el entorno nacional, se contactó por correo electrónico con los administradores/responsables directos de los siguientes registros:

- Registro de tumores tiroideos de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).
- Registro Nacional de Melanoma Cutáneo (RNMC).
- Registro de Carcinomas Adrenocorticales *ICARO (Iberian Registry of Adrenocortical Cancer)* del GETTHI.

La *variable* que se recogió fue el número de casos de niños y adolescentes incluidos en cada registro.

### 6.2.2. *Internacionales*

A nivel internacional, se contactó por correo electrónico con los encargados y/o investigadores principales de los registros *IPACTR* para tumores adrenocorticales (en el Hospital St. Jude de Memphis), *PPB/DICER1* y *OTST* (ambos en el *Children's Minnesota Specialty Center* de Chicago), y *NMC* (en el *Dana-Farber Cancer Institute, Children's Hospital and Harvard Medical School* de Boston).

Los tres primeros disponen de hojas de información al paciente y consentimientos informados (HIP-CI) traducidos al castellano como condición necesaria para llevar a cabo el registro y/o estudios sobre muestras que se les puede enviar [ANEXOS VIII, IX y X]. El CI del registro *NMC* está en inglés y se descarga directamente en el link “*Enroll now*” de su página web ([www.nmcregistry.org](http://www.nmcregistry.org)). En caso necesario, hay un sistema de traducción al castellano y para resolver dudas.

La *variable* que se recogió fue el número de casos de pacientes españoles incluidos en cada registro desde su apertura que se compara con el número de casos de cada tumor o grupo de tumores incluidos en el RETI-SEHOP para toda la población pediátrica (0-19 años).

### 6.3. **Estudios colaborativos con el grupo *EXPeRT***

Incluyen datos enviados a través de la coordinación del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” de casos de blastoma pleuropulmonar (periodo 2000-2015), mesotelioma (periodo 1987-2018) y tumor solido pseudopapilar del páncreas o tumor de Frantz, solicitados para estudios colaborativos concretos desde el grupo europeo (*EXPeRT*).

Las *variables* cualitativas que se recogieron y analizaron de cada tipo tumoral son las que solicitó el autor principal de cada trabajo a través de formularios de recogida de datos (*CRFs*) diseñados y remitidos por el grupo *EXPeRT* para cada tipo de neoplasia en particular.

Se describen los resultados y conclusiones de cada estudio publicado (dos sobre blastomas pleuropulmonares y uno de mesoteliomas). A parte, también se recogió el número de casos enviados desde España para cada estudio sobre el número de casos de cada tumor incluidos en el RETI-SEHOP, y se realizó un análisis descriptivo de los diferentes datos enviados desde centros españoles sobre la serie de casos de blastoma pleuropulmonar/blastoma pulmonar (BPP/BP), incluyendo el cribado del síndrome DICER1.

Para poder aportar los datos de cada caso codificado desde el grupo español, fue necesario tener firmado el modelo general de “CI para el Tratamiento de procesos malignos infantiles” aprobado por la SEHOP e incluido en cada centro [ANEXO XI].

#### 6.4. Consultas recibidas por el grupo SEHOP

Análisis de la base de datos codificada de todas las consultas que recibió el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, por correo electrónico, durante un periodo de 12 años (2011-2021).

Las *variables* recogidas fueron: año de consulta, sexo, provincia y comunidad autónoma y/o país del centro donde se realizó la consulta, tipo histológico del tumor (morfología) y localización primaria (topografía), grupo, subgrupo y subgrupo extendido de la clasificación *ICCC-3-2017* (nombre y código), momento en el que se realizó la misma (nuevo diagnóstico o recaída/progresión), resolución de la consulta exclusivamente a través del grupo nacional o si surgió la necesidad de tener que elevarla a la plataforma virtual del grupo europeo, y tiempo medio para responder/resolver la consulta.

El consentimiento de los centros, para cada consulta, es explícito (familiar y paciente, si tiene  $\geq 12$  años, son informados por su equipo médico referente de que su caso se consultará al grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, y asienten con la aprobación). Este consentimiento se refleja en la historia clínica de cada paciente.

### 6.5. Consultas remitidas desde el grupo SEHOP al VCS del grupo EXPeRT

Análisis de la base de datos de todas las consultas que se remitieron desde el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” al sistema virtual de consulta (VCS) del grupo EXPeRT (<http://vrt.cineca.it/>).

Las *variables* recogidas fueron: año de la consulta, provincia del centro que realiza la consulta, sexo del paciente, tipo histológico del tumor (morfología) y localización primaria (topografía), grupo, subgrupo y subgrupo extendido de la clasificación *ICCC-3-2017* (nombre y código), momento en el que se realiza (diagnóstico inicial o recaída/progresión), tiempo dedicado para cada caso en el VCS y tiempo en el que el administrador médico del panel cierra/concluye la consulta.

El sistema, antes de poder iniciar una consulta, solicita la confirmación de que se ha llevado a cabo un consentimiento explícito. Este consentimiento queda reflejado en la historia clínica de cada paciente.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 7.1. Del estudio epidemiológico:

A través de diferentes *variables* cuantitativas como:

- El número de casos (N).
- La *ratio* femenino/masculino (F/M) o % de cada sexo o género.
- Frecuencia relativa (FR) expresada en %, definida por el número de casos incidentes durante el periodo de estudio dividido por el total de cánceres registrados en el mismo periodo de tiempo para toda la serie de España.
- La incidencia estimada a través de la tasa bruta (TB), definida como el número de casos incidentes recogidos por las 5 áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) durante cada intervalo temporal analizado dividido por la población total estimada de niñas/os (0-14 años) de esas 5 áreas en el mismo periodo de tiempo. El resultado se expresa por millón (1.000.000 o  $10^6$ ) de habitantes de esas edades.

Los resultados obtenidos son utilizados para reflejar que tumores raros y cuantos de ellos presentaron una TB  $\geq 2$  casos/millón,  $\geq 1$  y  $< 2$ /millón, y  $< 1$ /millón, además de para comparar diferentes periodos de tiempo y otras series que reportan tasas de incidencia.

- La mediana y la media se utilizan para las estadísticas de tendencia central.
- El rango intercuartílico (RIQ) y el rango se utilizan para reflejar la variabilidad o dispersión en cada conjunto de datos.
- El método Kaplan-Meier se utiliza para calcular la supervivencia observada (SG) a los 3 y 5 años desde el diagnóstico con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) para tumores con  $\geq 10$  casos.
- Las curvas de supervivencia calculadas por el método de Kaplan-Meier para diferentes intervalos temporales, se comparan con el *logrank test*, considerando estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El número total de cánceres en niños y adolescentes en los diferentes periodos del estudio se presentan en las Tablas 2 y 3, y las poblaciones utilizadas para los diferentes análisis se reflejan en los **ANEXOS II y III**, tomadas del último informe anual (2022) del RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>, donde los datos de población se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE) (<https://www.ine.es/>).

### **7.2. Sobre los casos incluidos en otros registros, en varias colaboraciones con el grupo EXPeRT, o en las consultas recibidas por el grupo nacional y de las realizadas del grupo nacional al europeo:**

Las *variables* cuantitativas recogidas fueron el número de casos y/o frecuencias (%), y estadísticos de tendencia central (media o mediana) y variabilidad (rango o RIQ).

El **software estadístico** utilizado para los diferentes análisis ha sido la versión 4.1.2 de R Software.



## **8. PROPUESTA DE PLAN ASISTENCIAL PARA TMR EN PEDIATRÍA A NIVEL NACIONAL**

### **8.1. Propuesta para CSUR del SNS**

En base a los criterios acordados por el Consejo Interterritorial de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS) <sup>(222)</sup> se establece la justificación de una propuesta a partir de los datos epidemiológicos recogidos en este trabajo desde el RETI-SEHOP, junto a criterios generales y específicos para lograr la designación ministerial como “centro de referencia” en diferentes tumores muy raros en la edad pediátrica.

### **8.2. Modelo y Flujograma para la asistencia en red**

Se presenta una propuesta de un proceso asistencial común para el manejo de niños y adolescentes con tumores muy raros en España. El mapeo del proceso se representa gráficamente con líneas verticales u horizontales paralelas (*swimlane*; en inglés) que conectan el nodo coordinador (grupo de la SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”), con nodos secundarios, Centros hospitalarios/Unidades asistenciales, diferentes grupos de expertos (nacionales e internacionales), y diversas acciones propuestas, entre las que se incluyen los registros.



## **IV. RESULTADOS**



Los resultados del trabajo se reflejan en diferentes apartados. Los cuatro primeros se corresponden a los aspectos epidemiológicos (descriptivos) relacionados con la prevalencia del cáncer en niños y adolescentes en España en general, y de los tumores sólidos extracraneales raros agrupados según la definición propuesta, su número y frecuencia en relación con el total de cánceres registrados, su distribución geográfica e incidencia, y sus tendencias temporales; así como las tasas de supervivencia observada en niños con diferentes tumores muy raros. Luego, se analizan algunos aspectos epidemiológicos para grupos específicos de tumores raros, como los tumores rabdoideos (intracraneales y extracraneales) y los tumores endocrinos. Además, se presentan los casos de TMR incluidos en otros registros clínicos nacionales e internacionales y los pacientes pediátricos de centros españoles incluidos en tres estudios colaborativos del grupo de tumores raros europeo. En otro apartado se examinan las consultas recibidas por el grupo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátricas (SEHOP) "Tumores raros y Lesiones vasculares". Finalmente, en base a los análisis previos, se hacen dos propuestas plausibles para asegurar una mejor atención sanitaria, que supere las desigualdades y la falta de equidad para todos los niños y adolescentes con un tumor muy raro en España.

## 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES MUY RAROS (TMR) EN EL CÁNCER INFANTIL

Tras de la publicación de la lista de cánceres muy raros en la edad pediátrica, que sale del consenso de la *Joint Action on Rare Cancers (JARC)* de la Unión Europea (UE) con el grupo de estudio cooperativo europeo para tumores raros pediátricos (*EXPeRT*)<sup>(57)</sup> (Tabla 5), se verifica que la **DEFINICIÓN** adaptada para este trabajo incluye a la mayoría de las neoplasias malignas de dicho listado (Tabla 13).

La lista de consenso *JARC-EXPeRT* excluye a todas las neoplasias malignas hematológicas raras (neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas y neoplasias de células histiocíticas y dendríticas), retinoblastomas, y hepatoblastomas. También deja fuera a todos los tumores del SNC (Tabla 13 y Figura 12), que son los del grupo III de la *ICCC-3-2017* y los tumores de células germinales (TCG) intracraneales/intraespinales (subgrupo Xa de la *ICCC-3-2017*), que en su conjunto son el segundo grupo de tumores más frecuentes en

## RESULTADOS

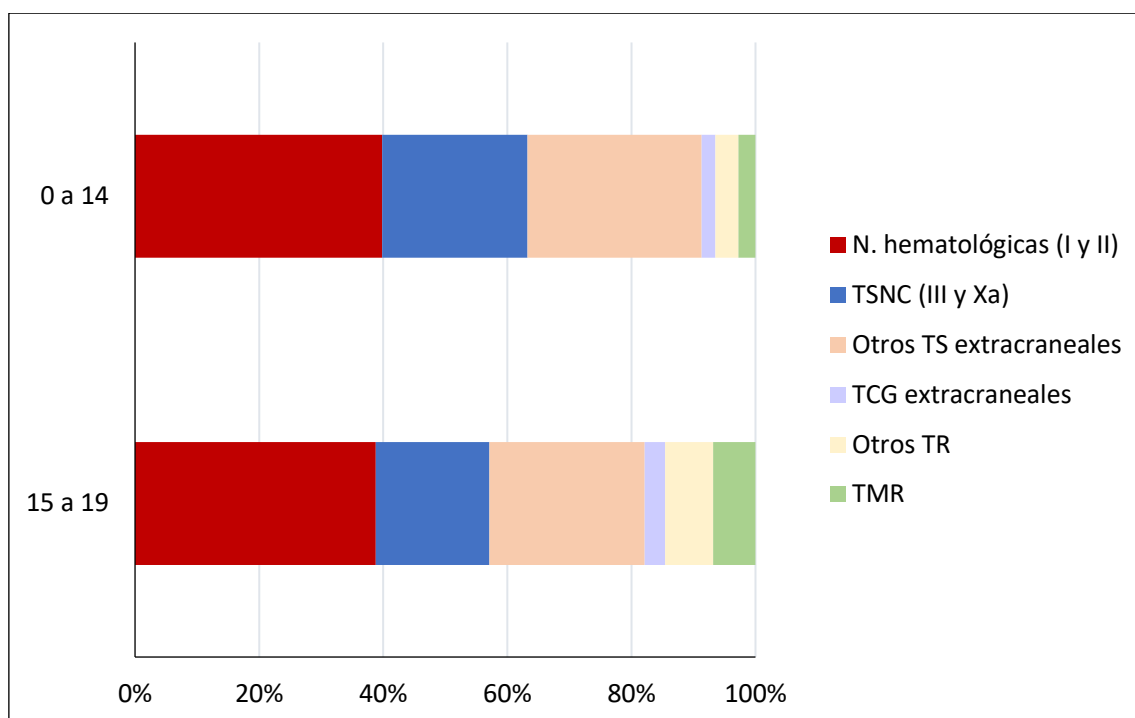
---

Pediatría <sup>(13)</sup>. Sin embargo, para una parte de este trabajo desarrollado en el punto 5 de Resultados, dentro de los tumores del SNC se reconoce la existencia de ciertos subgrupos extendidos de la *ICCC-3-2017* como el IIIc4 (tumor rabdoide/teratoide atípico o AT/RT), el IIIe1 (tumores hipofisarios) y el IIIe2 (craneofaringiomas), que epidemiológicamente se pueden considerar muy raros y que pertenecen a tipos específicos agrupados como tumores rabdoides y tumores endocrinos.

Entre 1990 y 2021, se han notificado al Registro Español de Tumores Infantiles (RETI) un total de 26.190 tumores en **niñas/os (0-14 años)**: 10.432 neoplasias hematológicas (grupos I y II de la *ICCC-3-2017*), 6.139 tumores del SNC incluyendo a 214 TCG intracraneales e intramedulares, y 9.619 tumores sólidos (TS) extracraneales (36,7% de todos los tumores malignos). Si del total de TS fuera del SNC se separa a aquellos no considerados como tumores raros (TR), nos quedan un total de 2.279 casos de los que 716 son tumores muy raros (TMR), 580 TCG extracraneales, y 983 otros tumores raros (otros TR) que incluyen a “tumores renales raros”, “tumores hepáticos raros”, “tumores óseos raros” y sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomas (STB-NR). Todos los TS raros representan el 8,7% de todo el cáncer infantil en 32 años, y el 24% del total de TS extracraneales. El 2,7% de todos los cánceres infantiles registrados y el 8% de TS extracraneales serían TMR.

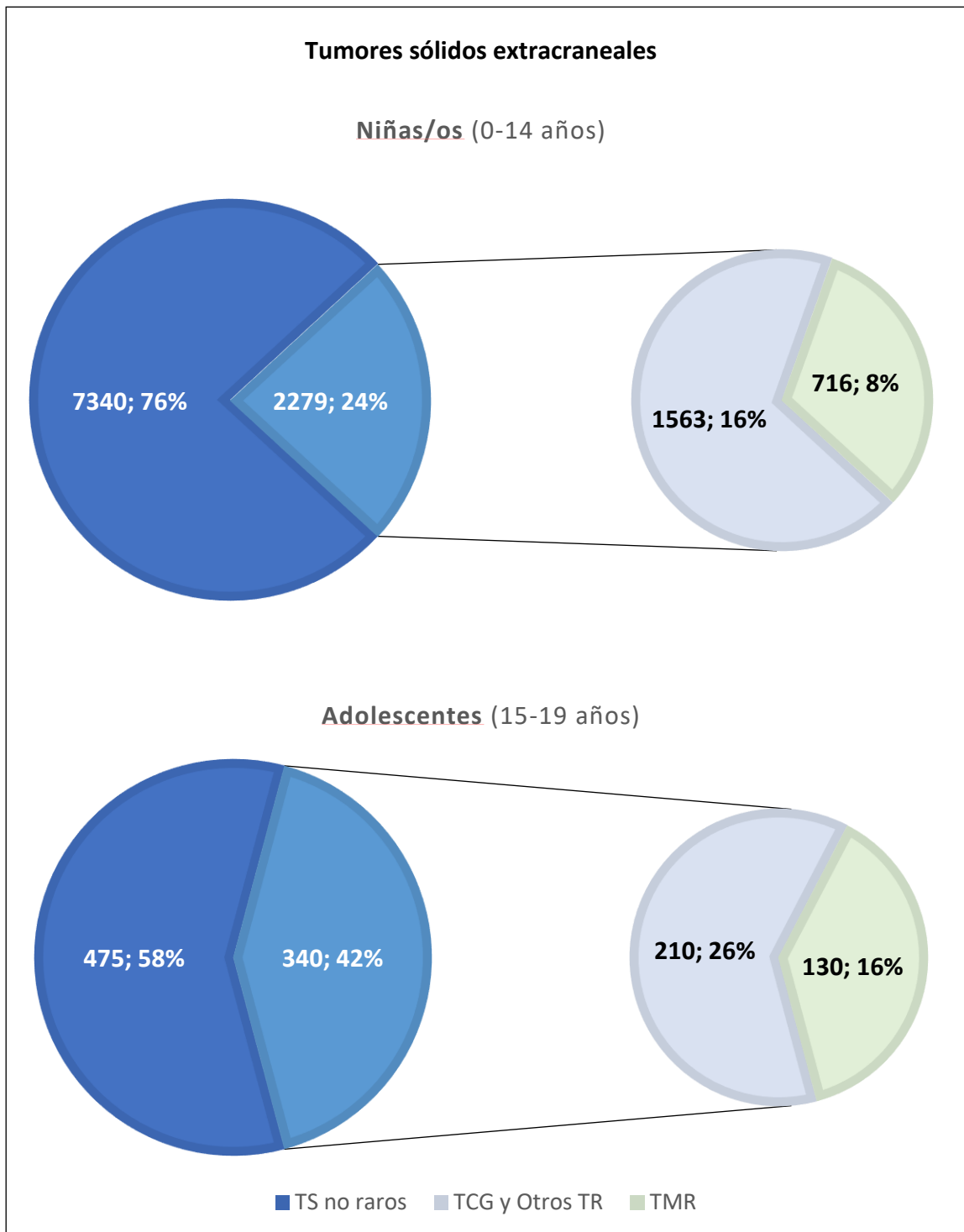
Entre este mismo periodo, los **adolescentes (15-19 años)** registrados en el RETI han sido 1.901: 738 neoplasias hematológicas, 348 tumores localizados en el SNC, y 815 TS extracraneales, de los que 340 son cánceres raros (130 TMR, 63 TCG extracraneales, y 147 otros TR), lo que se corresponde al 17,9% de todos los cánceres registrados en adolescentes y el 42% del total de TS extracraneales. Si tomamos los definidos como muy raros, estos son el 6,8% del total de cánceres registrados en esta edad y el 16% de los TS extracraneales malignos. Es conocido que este número de casos no es representativo del cáncer de adolescentes en España; ya que solo están incluidos los notificados por los centros informantes del RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>, que no todos atienden a esta población.

Todos los datos referidos para niñas/os y adolescentes en su conjunto y para ambas poblaciones por separado se muestran en las Figura 13 y 14, y en la Tabla 14.



**Figura 13 y Tabla 14.** Distribución proporcional de diferentes tipos de cáncer en niñas/os (0-14 años) y adolescentes (15-19 años), registrados en el RETI-SEHOP (España), 1990-2021. N casos = 28.091 (26.190 en niños + 1.901 en adolescentes)

Tipos de tumores y grupos/subgrupos de la ICCC-3-2017	Número de casos y % del total en función de la edad al diagnóstico		
	0-19 años	0-14 años	15-19 años
<b>TOTAL</b>	28.091	26.190	1.901
<b>NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (I y II)</b>	11.170 (39,7%)	10.432 (39,8%)	738 (38,8%)
<b>TUMORES DEL SNC (III y Xa)</b>	6.487 (23,1%)	6.139 (23,5%)	348 (18,3%)
<b>TUMORES SÓLIDOS EXTRACRANEALES (IV a XII, salvo Xa)</b>	10.434 (37,2%)	9.619 (36,7%)	815 (42,9%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tumores sólidos no raros (IVa, V, VIa1, VIIa1, VIIla, VIIIc1 y IXa)</b></li> </ul>	7.815 (27,8%)	7.340 (28%)	475 (25%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tumores sólidos raros:</b></li> </ul>	2.619 (9,3%)	2.279 (8,7%)	340 (17,9%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TCG extracraneales (Xb y Xc)</b></li> </ul>	643 (2,3%)	580 (2,2%)	63 (3,3%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Otros tumores raros (VIa2, VIa3, VIb y VIc, VIIa2, VIIa3, VIIb y VIIc, VIIlb, VIIlc1, VIIld y VIIle, IXb, IXc, IXd y IXe)</b></li> </ul>	1.130 (4%)	983 (3,8%)	147 (7,8%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tumores muy raros (IVb, Xd y Xe, XI y XII)</b></li> </ul>	846 (3%)	716 (2,7%)	130 (6,8%)



**Figura 14.** Distribución proporcional del total de tumores sólidos (TS) extracraneales en niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años), registrados en el RETI-SEHOP (España), 1990-2021. N casos = 10.434 (9.619 en niñas/os + 815 en adolescentes).  
 TS raros extracraneales = Tumores de células germinales (TCG) extracraneales + Otros tumores raros (TR) + Tumores muy raros (TMR)

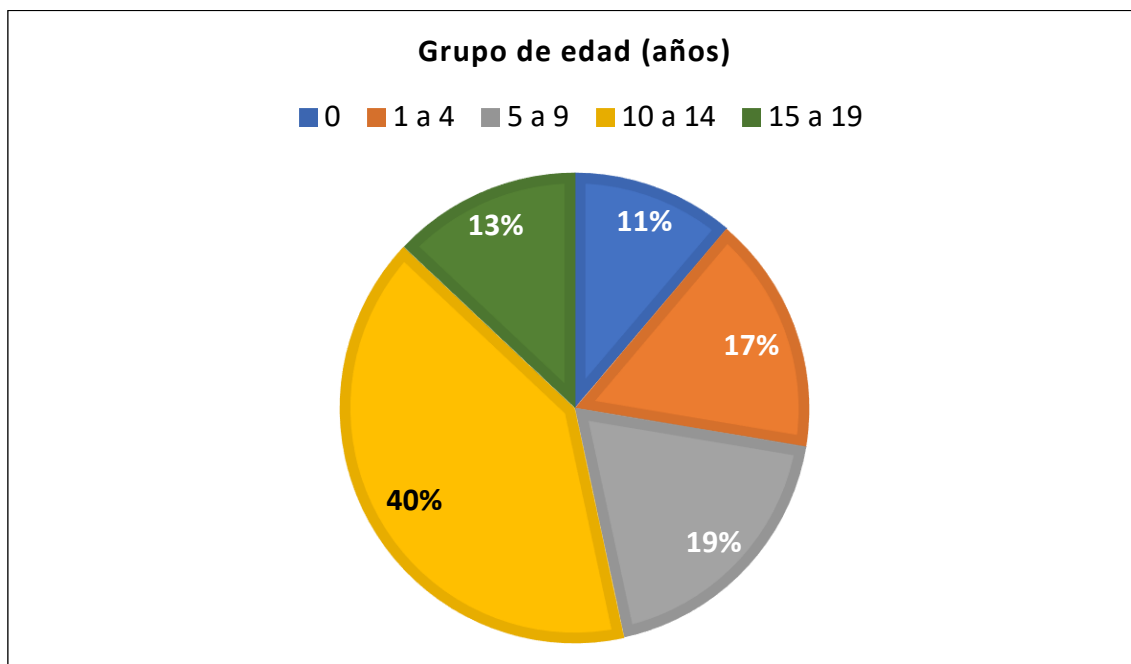


## 2. NÚMERO DE CASOS Y FRECUENCIAS

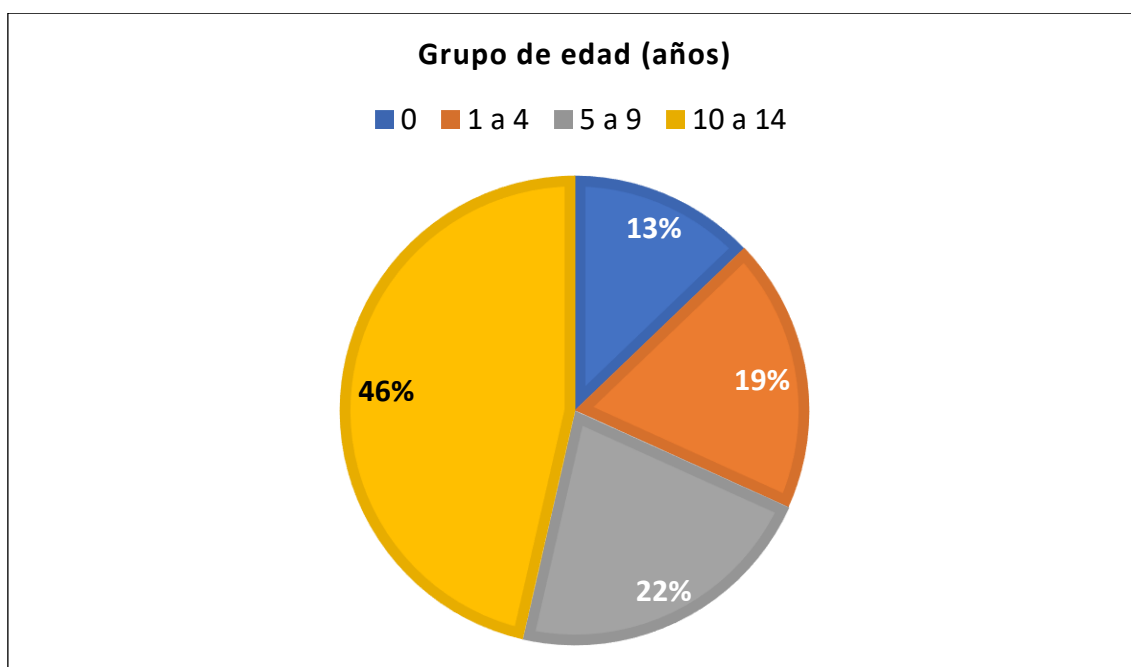
### 2.1. EDAD:

En el análisis de los 2.619 casos registrados en niñas/os y adolescentes ( $\leq 19$  años) durante 32 años (1990-2021) dentro de los tres grupos establecidos como tumores raros (TCG extracraneales, Otros TR, y TMR) el 59% tienen  $\geq 10$  años mientras que el 11% son lactantes (0 años o menores de un año) (Figura 15).

Si tomamos solo a la población infantil ( $< 15$  años) son 2.279 casos, con una cobertura de registro media estimada para toda España en todo el periodo de estudio superior al 90%. Predominan también los casos de 10-14 años (46%), y el 13% son lactantes (Figura 16).



**Figura 15.** Distribución por grupos de edad al diagnóstico de todos los tumores raros registrados (RETI-SEHOP; 1990-2001) en niñas/os y adolescentes (N casos = 2.619)



**Figura 16.** Distribución por grupos de edad al diagnóstico del total de tumores raros registrados (RETI-SEHOP; 1990-2001) en niñas/os 0-14 años (N casos = 2.279)

La mediana de edad al diagnóstico de un tumor raro en la población infantil (0-14 años) dentro del conjunto de los tres grupos establecidos, durante todo el periodo del estudio (1990 a 2021), fue de 9 años (rango intercuartil: 2-12), observando una tendencia al aumento de ésta en los últimos 12 años (Tabla 15).

**Tabla 15.** Edad (mediana y rango intercuartil) al diagnóstico para el total de tumores raros registrados en RETI-SEHOP, en la población infantil (0-14 años) y por cohortes de año de incidencia entre 1990-2021. Número de casos (N). Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

Periodos	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021	2000-2021
<b>N</b>	502	678	410	504	185	<b>2.279</b>
<b>Edad (años)</b>	9 (3-12)	8 (2-12)	9 (2-12)	9 (3-12)	11 (4-13)	<b>9 (2-12)</b>

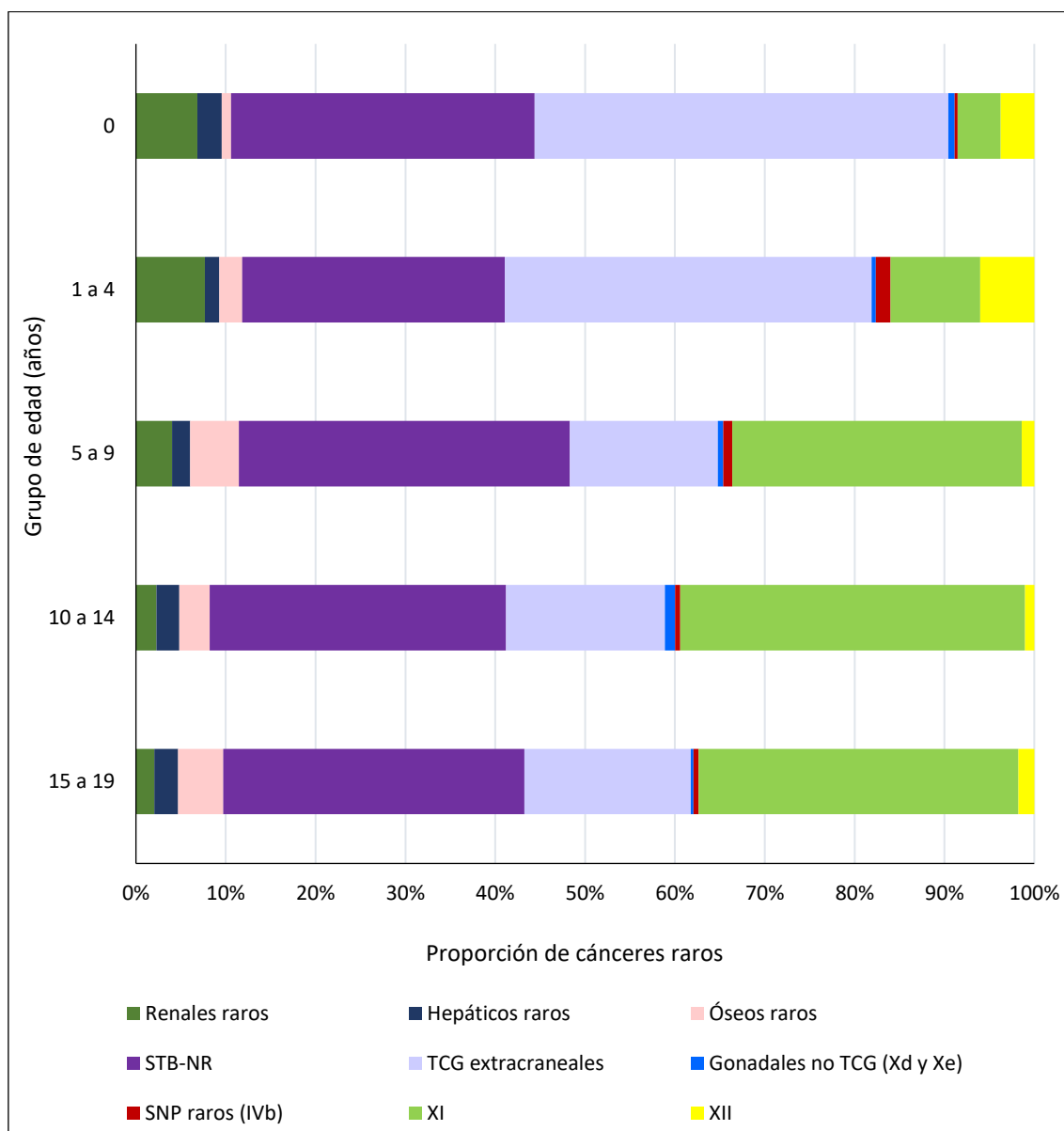
Cuando los grupos de edad se analizaron por separado, en función de los tres grupos de tumores raros establecidos, encontramos que los TCG extracraneales fueron los más comunes en los lactantes (46%), seguido del heterogéneo grupo de Sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas (STB-NR) (33,7%). En niñas/os de 1-4 años también predominan los TCG extracraneales (40,8%). De 5 a 9 años fueron los STB-NR (36,8%), seguido del grupo principal XI de la *ICCC-3-2017* (“Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos”) (32,2%). Entre los 10 y 14 años hubo más casos del grupo XI (38,3%) que de “sarcomas raros” (33%). En adolescentes, estos dos grupos fueron igualmente dominantes (33,5% de STB-NR y 35,6% del grupo XI), aumentando la frecuencia de los TCG (18,5%) similar a lo observado entre 10-14 años (17,7%). Todos estos resultados se presentan en la Tabla 16 y Figura 17.

**Tabla 16.** Número de casos (N) y distribución porcentual (%) por grupos de edad al diagnóstico en función del tipo de cáncer raro (TCG extracraneales, y otros tumores raros como renales raros, hepáticos raros, óseos raros, y STB-NR), y los diferentes tumores muy raros registrados en RETI-SEHOP en niñas/os y adolescentes a lo largo del periodo 1990-2021. En negrita el “grupo” o “subgrupo” tumoral más frecuente en cada grupo de edad

Tumores sólidos raros extracraneales ( <i>ICCC-3-2017</i> adaptada)										
Edad										
N y % sobre el total de tumores sólidos raros										
(años)	Renales raros	Hepáticos raros	Óseos raros	STB-NR	TCG	Gonadales no TCG	SNP raros	XI	XII	Total
<b>0</b>	20 (6,8%)	8 (2,7%)	3 (1%)	99 (33,8%)	<b>135</b> (46%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)	14 (4,8%)	11 (3,8%)	293
<b>1-4</b>	33 (7,7%)	7 (1,6%)	11 (2,6%)	126 (29,2%)	<b>176</b> (40,8%)	2 (0,5%)	7 (1,6%)	43 (10%)	26 (6%)	431
<b>5-9</b>	20 (4%)	10 (2%)	27 (5,5%)	<b>183</b> (36,8%)	82 (16,5%)	3 (0,6%)	5 (1%)	160 (32,2%)	7 (1,4%)	497
<b>10-14</b>	24 (2,3%)	27 (2,6%)	36 (3,4%)	349 (33%)	187 (17,7%)	12 (1,1%)	6 (0,5%)	<b>406</b> (38,3%)	11 (1,1%)	1.058
<b>15-19</b>	7 (2,1%)	9 (2,6%)	17 (5%)	114 (33,5%)	63 (18,5%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	<b>121</b> (35,6%)	6 (1,8%)	340

## RESULTADOS

**Figura 17.** Distribución por grupos de edad al diagnóstico en función del tipo de cáncer raro (TCG extracraneales, y otros tumores raros como renales raros, hepáticos raros, óseos raros, y STB-NR), y los diferentes tumores muy raros registrados en RETI-SEHOP en niñas/os y adolescentes a lo largo del periodo 1990-2021.



Abreviaturas de la Tabla 16 y Figura 17: STB-NR (Sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas). TCG (Tumores de células germinales). SNP (Sistema nervioso periférico). XI (grupo de la *ICCC3-2017* "Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos"). XII (grupo de la *ICCC3-2017* "Otras neoplasias malignas y no especificadas").

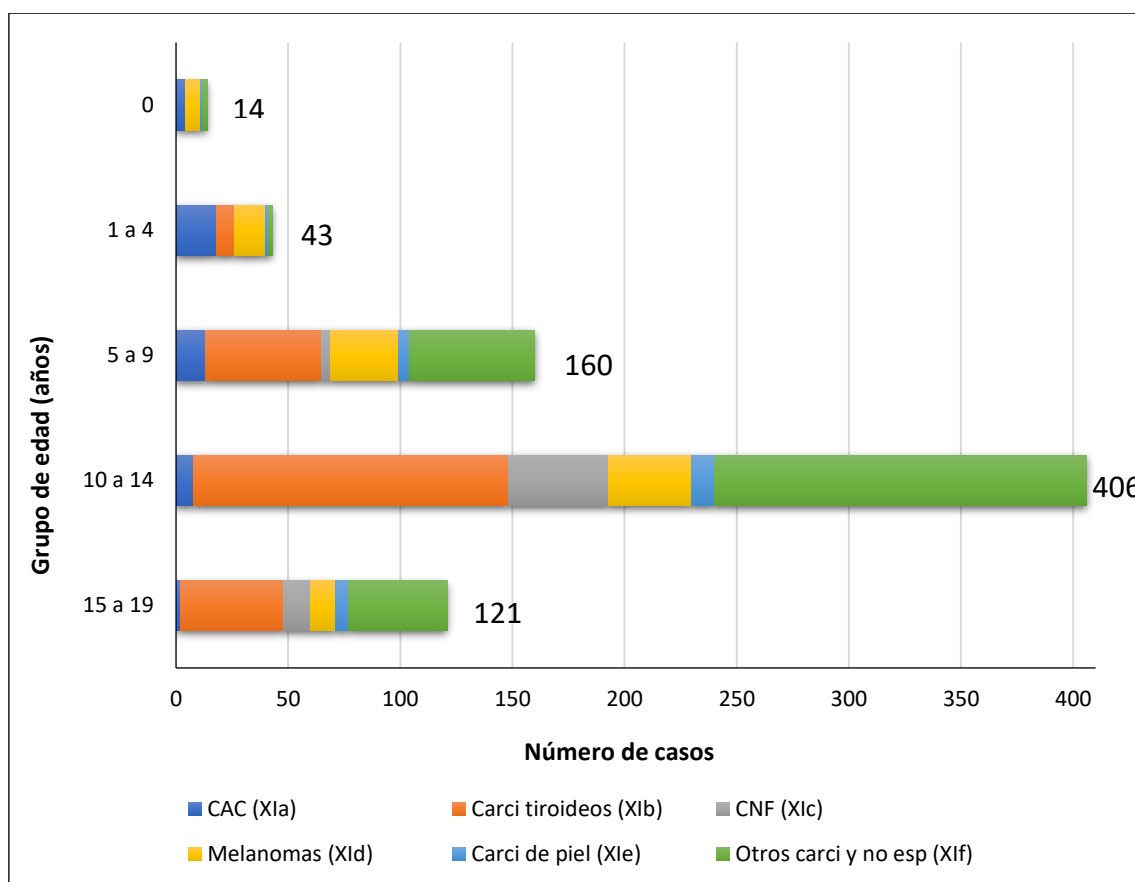
Si nos centramos en la distribución por edades en el grupo “Otras neoplasias epiteliales y melanomas” (XI de la *ICCC-3-2017*), que inicialmente era el único considerado por el *Children's Oncology Group (COG)* en su definición de tumor muy raro (TMR) pediátrico <sup>(66,67)</sup>, ha sido el más numeroso para la definición tomada (87% del total de 0-14 años y el 93% en adolescentes).

La etapa de lactante, que incluye a los neonatos ( $\leq 28$  días de vida) fue la de menor número de casos de TMR (N = 14), predominando el melanoma maligno (subgrupo XId de la *ICCC-3-2017*). Los carcinomas adrenocorticales (CAC) (subgrupo Xia de la *ICCC-3-2017*) fueron los TMR más frecuentes entre 1-4 años (43 casos). De 0-4 años no hubo casos de cáncer de tiroides ni de carcinoma nasofaríngeo (CNF). Entre los 5 y 9 años (160 casos en total), los TMR más frecuentes pertenecieron al misceláneo subgrupo de “Otros carcinomas y carcinomas en grupos no especificados” (XIf de la *ICCC-3-2017*). Los carcinomas de tiroides (subgrupo XIb de la *ICCC-3-2017*) empiezan a aparecer en esta franja de edad, siendo el segundo tipo de TMR notificado en el RETI-SEHOP a partir de los 5 años. Pasa lo mismo entre los 10 y 14 años, donde los subgrupos XIf y XIb fueron los que aglutinaron un mayor número de casos, además de ser la franja de edad con mayor número de TMR pertenecientes al grupo XI (N = 406) y en el que se notificaron más CNF (subgrupo XIc de la *ICCC-3-2017*). Respecto a los melanomas, se observó que su número fue en aumento con el paso de los años en la población infantil, lo mismo que los carcinomas cutáneos (subgrupo XId de la *ICCC-3-2017*), que a su vez fueron mucho menos numerosos de forma global que cualquier otro TMR de los diferentes subgrupos.

En cuanto a los casos que se registraron en adolescentes, a sabiendas de que su número y su distribución en el RETI-SEHOP no era representativa desde el punto de vista epidemiológico para estas edades <sup>(23)</sup>, se observa que el cáncer de tiroides es el mayormente notificado (46 casos), seguido muy de cerca de “Otros carcinomas y carcinomas en grupos no especificados” (44 casos). Llama la atención el escaso número de melanomas (11 casos) en estas edades en comparación con los registrados en los diferentes intervalos de edad previos.

Todos estos resultados se presentan en la Figura 18 y Tabla 17.

## RESULTADOS



**Figura 18 y Tabla 17.** Número de casos (N) registrados al diagnóstico dentro de los diferentes subgrupos del grupo principal XI de la *ICCC-3-2017* (Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos) y distribución porcentual (%) de cada uno por grupos de edad: Niñas/os 0-14 años (N = 623) y Adolescentes 15-19 años (N = 121). En **grita** el subtipo tumoral más frecuente en cada grupo de edad

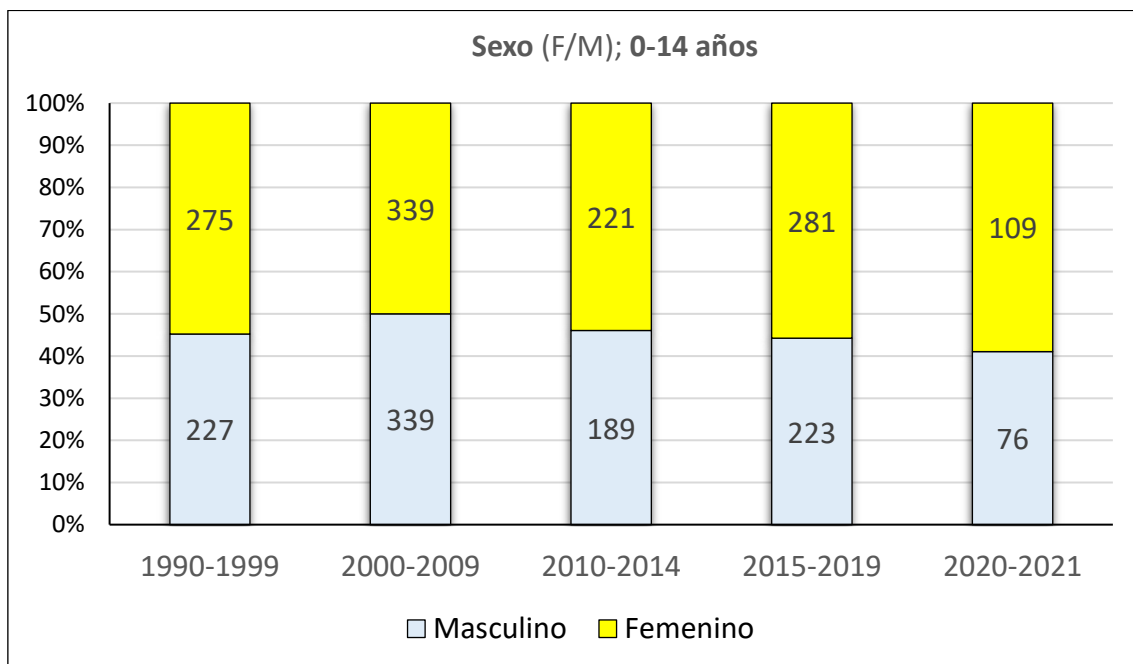
<b>Otras neoplasias epiteliales y melanomas (grupo XI de la ICCC-3-2017)</b>												
<b>N y % sobre el total de tumores del grupo XI por grupo de edad</b>												
<b>Edad (años)</b>	<b>CAC (Xla)</b>		<b>C. tiroides (Xlb)</b>		<b>CNF (Xlc)</b>		<b>Melanomas (Xld)</b>		<b>C. de piel (Xle)</b>		<b>Otros carci. y no esp. (Xlf)</b>	
<b>0</b>	4	29%	0	0	0	0	<b>7</b>	<b>50%</b>	1	7%	2	14%
<b>1-4</b>	<b>18</b>	<b>42%</b>	8	19%	0	0	14	33%	1	2%	2	4%
<b>5-9</b>	13	8%	52	32%	4	3%	30	19%	5	3%	<b>56</b>	<b>35%</b>
<b>10-14</b>	8	2%	140	34%	45	11%	37	9%	10	3%	<b>166</b>	<b>41%</b>
<b>15-19</b>	2	2%	<b>46</b>	<b>38%</b>	12	10%	11	9%	6	5%	44	36%

Abreviaturas: CAC (Carcinoma adrenocortical). CNF (Carcinoma nasofaríngeo). Otros carci. y no esp. (Otros carcinomas y no especificados)

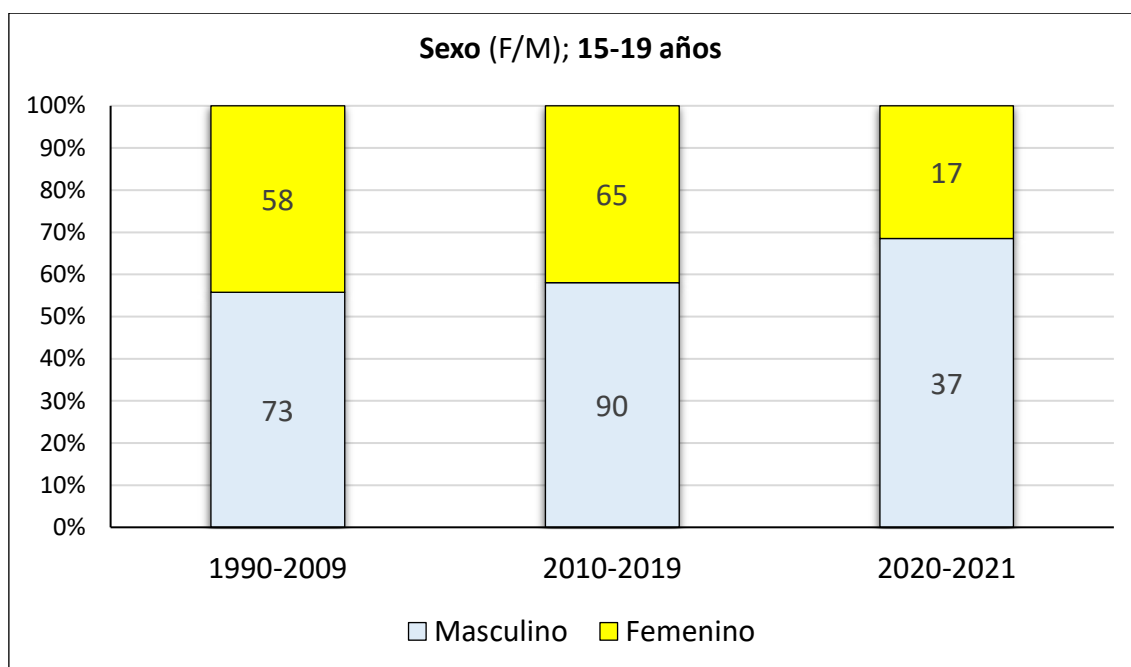
2.2. SEXO:

En cuanto al género al diagnóstico, el número total de casos de TR registrados en la población infantil durante todo el periodo de estudio (1990-2021) mostró un ligero predominio femenino (53,7%; F/M = 1,16/1). Por periodos temporales también se observó un mayor número de casos en el sexo femenino, salvo entre 2000 y 2009 en el que hubo el mismo número en ambos sexos (Figura 19).

En adolescentes, se invierte la tendencia observada para los menores de 15 años tanto de forma global como por periodos, predominando los tumores raros en varones (58,8%; F/M = 1/1,42) (Figura 20).



**Figura 19.** Número de casos según el sexo al diagnóstico del total de cánceres raros registrados en RETI-SEHOP; en niñas/os (0-14 años) en diferentes intervalos temporales desde 1990 a 2021 inclusive (N = 2.279)



**Figura 20.** Número de casos según el sexo al diagnóstico del total de cánceres raros registrados en RETI-SEHOP; en adolescentes (15-19 años) en diferentes intervalos temporales desde 1990-2021 inclusive (N = 340)

### 2.3. COMUNIDAD AUTÓNOMA (CCAA) DE ORIGEN:

Se analizó la CCAA donde residían los **NIÑAS/OS** (0-14 años) en el momento del diagnóstico, independientemente del hospital donde fueran atendidos y/o tratados, según el grupo principal establecido como tumores muy raros (TMR). Todos los TMR (N = 716) se sometieron a un análisis global de su procedencia y dividida en función de los grupos principales (XI y XI de la *ICCC-3-2017*), y los subgrupos (IVb, Xd y Xe, XIa a XI f de la *ICCC-3-2017*) para evaluar, en la edad infantil, el origen geográfico de los TMR en España. Los resultados de este análisis son los siguientes:

Cataluña (24%), Andalucía (19%) y Madrid (14%) fueron las CCAA de origen que presentaron un mayor número absoluto de casos de TMR ( $\geq 100$  casos en 32 años; 57% del total de España). La Comunidad Valenciana, con 51 casos (7%), sería la cuarta CCAA más frecuente. Euskadi (6%), Galicia (5%), Castilla-La Mancha (4%), Canarias (3,5%), Baleares y Extremadura (3% cada una) fueron las CCAA de origen



en las que tuvieron entre 50 y 20 casos. Aragón, Castilla-León y Murcia presentaron entre 20 y 10 casos nuevos. El resto de los casos (< 10 cada una) eran residentes en Asturias, Navarra, La Rioja, Ceuta y Melilla, y Cantabria. En esta última CCAA se registró un único caso de TMR en la población infantil entre 1990 y 2021 inclusive (Figura 21).

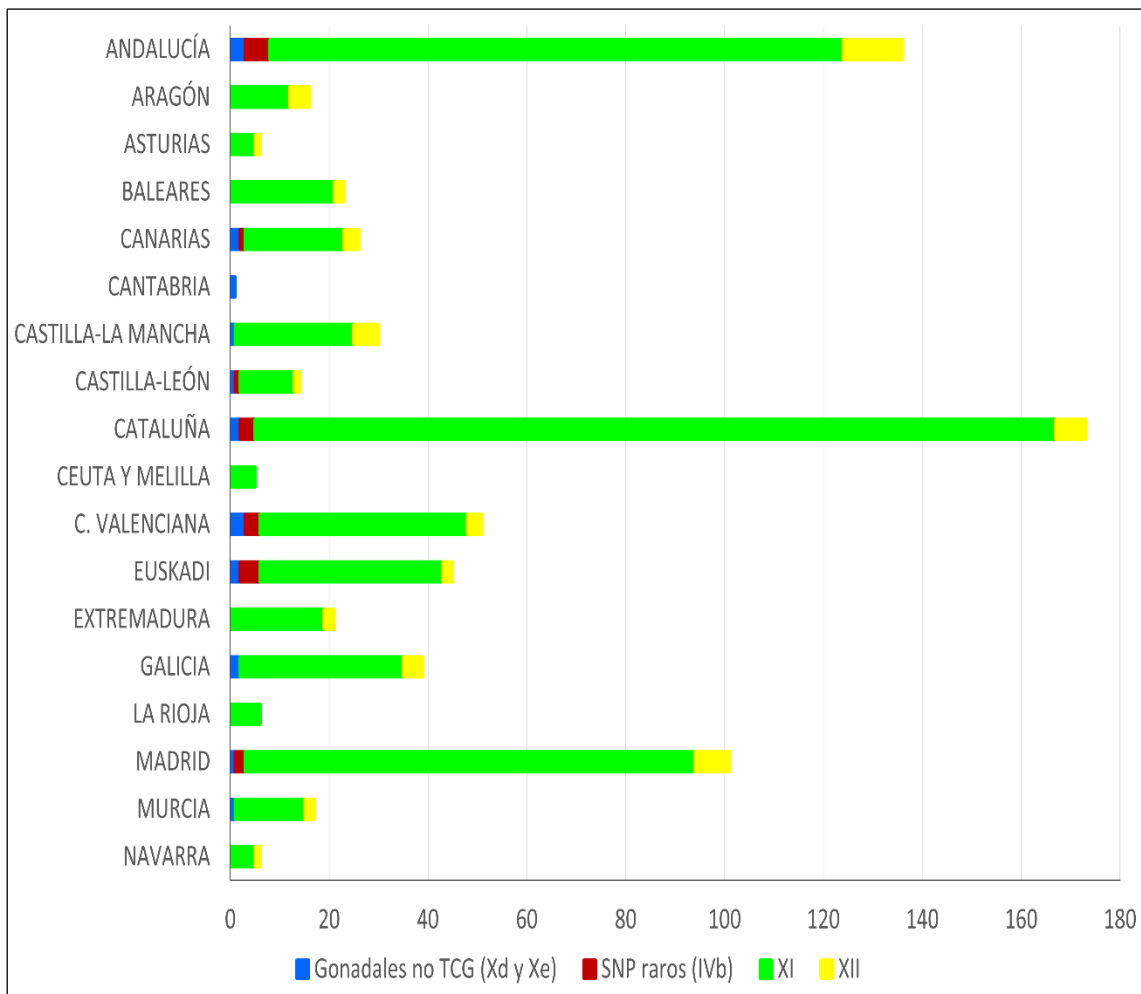


**Figura 21.** Número de casos (residentes en España) registrados en RETI-SEHOP de Tumores muy raros (TMR) en función de su Comunidad Autónoma (CCAA). Edad: 0-14 años. Periodo 1990-2021, N = 716 (se incluyen grupos XI, XII, y subgrupos VIb, Xd y Xe de la ICC-3-2017)

Dependiendo del tipo de TMR en la población infantil, el origen geográfico fue el siguiente (Figura 22 y Tabla 18):

- Una mayor proporción de “Otros tumores del SNP” (subgrupo VIb de la *ICCC-3-2017*) se distribuye entre Andalucía (26%) y Euskadi (21%).
- Para los “Tumores gonadales no germinales” (subgrupos Xd y Xe de la *ICCC-3-2017*), la Comunidad Valenciana y Andalucía fueron las regiones con más casos (3 cada una) mientras que en otras cuatro (Euskadi, Galicia, Madrid y Murcia) hubo dos casos en cada una de ellas. El único tipo de TMR procedente de Cantabria fue de este subgrupo. Entre esas 7 CCAA, aglutinan el 79% de este tipo de tumores.
- Cataluña fue, con diferencia, la CCAA que presentó el mayor número de casos (26%) incluidos dentro del grupo “Otros carcinomas y melanomas”, seguida de Andalucía (19%) y Madrid (15%). En este grupo heterogéneo de tumores se encuentra que el mayor número de carcinomas adrenocorticales procedía de Andalucía (26%), carcinomas tiroideos de Cataluña (32%), carcinomas nasofaríngeos de Andalucía (26%), melanomas de Cataluña (25%) y carcinomas de la piel de la Comunidad Valenciana (18%). Cabe destacar que el 62,5% de los melanomas se distribuyeron en Cataluña, Madrid y Andalucía. En cuanto al también heterogéneo subgrupo de otros carcinomas, todos ellos muy infrecuentes si los consideramos en subgrupos extendidos (Xlf1 a Xlf11 de la *ICCC-3-2017*), el 46% del total de España se repartieron entre Andalucía y Cataluña.
- Como referencia del total de tumores dentro del grupo XII de la *ICCC-3-2017*, las mayores frecuencias se dieron en las CCAA de Andalucía (22%), Madrid (13%, Cataluña (11%) y Extremadura (10%), dentro del escaso número total de casos (55 en toda España) que integran este diverso grupo. Los blastomas pulmonares (BP) y pleuropulmonares (BPP), que integran el subgrupo XIIa3 de la *ICCC-3-2017*, fueron los tipos morfológicos más frecuentes con un total de 26 casos (47% del total dentro del grupo XII) distribuidos en Andalucía (5 casos), Madrid y Castilla-La Mancha (4 casos

cada una de ella), Canarias y Cataluña (3 en cada autonomía), y uno en Aragón, Asturias, Baleares, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Euskadi y Murcia; lo que muestra la variabilidad geográfica de este y otros TMR a nivel de España.



**Figura 22.** Distribución en valores absolutos de los casos de los Tumores muy raros (grupos XI, XII, y subgrupos VIb, Xd y X de la ICCC-3-2017) en la población infantil (0-14 años) en cada Comunidad Autónoma (CCAA) de residencia, registrados en el RETI-SEHOP (España) entre 1990 y 2021 inclusive (N = 716)

NOTA: La población infantil española total y por CCAA (media anual por periodos de 1990-2021) están reflejadas en los **ANEXOS II y III**

## RESULTADOS

**Tabla 18.** Número de casos de Tumores muy raros (grupos XI, XII, y subgrupos VIb, Xd y Xd de la ICCC-3-2017) en la población infantil (0-14 años) en función de la Comunidad Autónoma de residencia, registrados en el RETI-SEHOP (España) de 1990-2021 (N = 716)

CCAA	Grupos y subgrupos (ICCC-3-2017)									TMR total
	VIb	Xd y Xe	CAC (XIa)	Tiroides (XIb)	CNF (XIc)	Melanoma (XI d)	Piel (XIe)	Otros (XI f)	XII	
<i>Andalucía</i>	5	3	11	28	13	15	0	49	12	136
<i>Aragón</i>	0	0	0	4	0	3	0	5	4	16
<i>Asturias</i>	0	0	1	1	1	1	0	1	1	6
<i>Baleares</i>	0	0	2	8	1	2	1	7	2	23
<i>Canarias</i>	1	2	2	6	2	4	1	5	3	26
<i>Cantabria</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Castilla-La Mancha</i>	0	1	2	9	2	2	0	9	5	30
<i>Castilla-León</i>	1	1	0	4	2	1	0	4	1	14
<i>Cataluña</i>	3	2	8	64	7	22	6	55	6	173
<i>Ceuta y Melilla</i>	0	0	0	1	2	0	0	2	0	5
<i>C. Valenciana</i>	3	3	6	9	0	5	3	19	3	51
<i>Euskadi</i>	4	2	2	10	4	6	2	13	2	45
<i>Extremadura</i>	0	0	1	13	0	2	2	1	2	21
<i>Galicia</i>	0	2	1	6	6	3	0	17	4	39
<i>La Rioja</i>	0	0	1	3	0	1	0	1	0	6
<i>Madrid</i>	2	1	4	28	8	18	2	31	7	101
<i>Murcia</i>	0	1	2	3	1	2	0	6	2	17
<i>Navarra</i>	0	0	0	3	0	1	0	1	1	6
<b>TOTAL</b>	19	19	43	200	49	88	17	226	55	716

Abreviaturas de las Tabla 17 y 18: TMR (Tumores muy raros). CCAA (Comunidad Autónoma). CAC (Carcinomas adrenocorticales). CNF (Carcinomas nasofaríngeos)

Para los **ADOLESCENTES**, sabiendo que los resultados que se exponen no son en modo alguno representativos de la casuística real en estas edades <sup>(23)</sup>, cabe mencionar que el mayor número de casos de esta serie tenían su residencia al debut en Cataluña (43%) y Madrid (21,5%). Juntas aportaron el 67,5% del total de

los carcinomas tiroideos, como tipo de TMR más frecuente a esta edad. Debido al escaso número de pacientes, no se comentan datos de procedencia de pacientes del grupo XII (6 casos) y los subgrupos “Otros tumores del SNP” (2 casos), y “Tumores gonadales no germinales” (un caso). El origen geográfico de cada tipo de tumor a lo largo de 32 años (1990-2012), se presenta en la Tabla 19.

**Tabla 19.** Número de casos de Tumores muy raros (grupos XI, XII, y subgrupos Vlb, Xd y Xd de la *ICCC-3-2017*) en adolescentes (15-19 años) en función de la Comunidad Autónoma de residencia, registrados en el RETI-SEHOP (España) de 1990-2021 (N = 130)

CCAA	Grupos y subgrupos ( <i>ICCC-3-2017</i> )									TMR total
	Vlb	Xd y Xe	CAC (XIa)	Tiroides (XIb)	CNF (XIc)	Melanoma (XI d)	Piel (XIe)	Otros (XIf)	XII	
<i>Andalucía</i>	0	0	0	3	2	2	0	3	0	10
<i>Aragón</i>	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
<i>Asturias</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>Baleares</i>	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
<i>Canarias</i>	0	0	0	0	1	0	0	3	0	4
<i>Cantabria</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Castilla-La Mancha</i>	0	0	0	3	0	0	0	1	2	6
<i>Castilla-León</i>	1	0	0	0	1	1	0	0	1	4
<i>Cataluña</i>	0	0	1	18	7	7	3	17	3	56
<i>Ceuta y Melilla</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>C. Valenciana</i>	1	1	0	1	0	1	1	2	0	7
<i>Euskadi</i>	0	0	1	3	0	0	1	1	0	6
<i>Extremadura</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Galicia</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>La Rioja</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Madrid</i>	0	0	0	13	1	0	1	13	0	28
<i>Murcia</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>Navarra</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	2	1	2	46	12	11	6	44	6	130

### 2.4. FRECUENCIAS RELATIVAS (FR):

2.4.1. NIÑAS/OS: Analizando el número de casos pediátricos de **0-14 años** incluidos en cada grupo principal según los criterios establecidos para todo el periodo (1990-2021) y en diferentes intervalos encontramos los siguientes resultados:

#### A) TCG no del SNC o extracraneales (Tabla 20):

- **TCG extracraneales/extragenadales** (subgrupo Xb de la *ICCC-3-2017*): Se documentaron un total de 227 casos (0,87% de todos los casos de cáncer en esa franja de edad). La morfología (histología más común) fue el tumor del seno endodérmico (TSE) con 104 casos (0,4%), seguido de los teratomas localizados a nivel sacrococcígeo o cervical (87 casos, 0,33%).
- **TCG gonadales** (subgrupo Xc de la *ICCC-3-2017*): Se localizaron a nivel de ovarios o testes un total de 353 casos (1,35%). Nuevamente predominó el TSE (120 casos, 0,46%) seguido muy de cerca por el teratoma (116 casos, 0,44%).

#### B) Otros Tumores raros:

- **Tumores renales raros** (Tabla 21): Se registraron 97 casos (0,37% del total del cáncer infantil y 3,3% del total tumores renales), de los cuales 24 fueron tumores rabdoideos (0,1%), 35 sarcomas (0,13%), y 36 carcinomas (0,14%).
- **Tumores hepáticos raros** (Tabla 22): Se recogieron 52 casos (0,2% del cáncer infantil para ese periodo) de los que 11 son sarcomas embrionarios, 5 tumores rabdoideos y 40 hepatocarcinomas (0,15%).
- **Tumores óseos raros** (Tabla 23): En este subgrupo se incluyeron 21 condrosarcomas (0,08%), 30 tumores clasificados como PNETp (tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos) de localización ósea (0,11%), y 26 casos de otros tumores óseos muy raros (0,1%) de los que un poco más de la mitad fueron cordomas y un caso en 32 años fue un tumor odontogénico maligno.

- **STB-NR** (Tabla 24): Se incluyeron 142 casos (0,54% de todos los cánceres infantiles) del subgrupo “Fibrosarcomas” que agrupa a tumores fibroblásticos y miofibroblásticos, y a tumores de las vainas nerviosas, como el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) con 24 casos. De los otros subgrupos se notificaron 4 Sarcomas de Kaposi, y 508 casos de STB especificados (1,94%) entre los que predominaron los tumores de la familia Ewing de partes blandas (24% de este subgrupo extendido y 0,47% del total de cáncer infantil), y el sarcoma sinovial (20,6%) con un total de 105 casos (0,4%). El resto fueron otros muchos tipos histológicos diferentes clasificados por su morfología/nombre según la CIE-O-3. Los STB no especificados fueron 103 (0,39%). La mayoría estos “**Sarcomas raros**” están incluidos en el grupo nacional y diferentes grupos internacionales dedicados a los STB; pero no sin las mismas dificultades que se encuentran para los TMR.

**C) Tumores muy raros (Tabla 25):**

Fueron todos los cánceres agrupados como los verdaderos TMR para los grupos SEHOP y EXPeRT, y que correspondió al 2,7% del total del cáncer infantil en el total de España. Este grupo se dividió en:

- **Otros tumores de células nerviosas periféricas** (subgrupo IVb de la *ICCC-3-2017*): Fueron el 2,5% de todos los TMR con un total de 19 casos (0,07%) de los que 6 fueron feocromocitomas (FEO) y 2 paragangliomas (PGL) malignos, 5 neuroblastomas olfatorios (estesioneuroblastomas), y 7 meduloepiteliomas del nervio ciliar. Todos ellos son tumores extremadamente raros en la infancia.
- **Neoplasias gonadales no germinales**: También fueron notificados un total de 19 casos. Diez fueron carcinomas gonadales, todos ellos en niñas, y 9 tumores malignos de los cordones/del estroma gonadal (5 en mujeres y 4 en varones).
- **Otras neoplasias epiteliales y melanomas malignos** (grupo XI de la *ICCC-3-2017*): Representaron el 87% del total de TMR, siendo el

2,38% del total de cánceres infantiles en España (N = 623). En cuanto a los subgrupos incluidos nos encontramos con 43 (0,16%) carcinomas adrenocorticales (CAC), 200 (0,76%) carcinomas tiroideos, 49 (0,19%) carcinomas nasofaríngeos (CNF), 88 melanomas malignos (0,34%), 17 carcinomas cutáneos (0,06%) repartidos en carcinomas basocelulares y epidermoides, y 226 casos (0,86%) de la gran miscelánea “otros carcinomas”. De las entidades pertenecientes a su clasificación extendida de este último subgrupo, destacan 86 carcinomas de apéndice (0,33%), todos ellos tumores neuroendocrinos (TNE) con diferentes grados histológicos. Le siguieron a distancia los carcinomas de glándulas salivares (0,14%) predominando el mucoepidermoide, 7 carcinomas tímicos, y 8 carcinomas vesicales (ambos con una FR del 0,03%). Se notificaron 11 casos de carcinomas colorrectales verdaderos (8 adenocarcinomas SAI o NOS, un adenocarcinoma mucinoso, un carcinoma de células en anillo de sello y un carcinoma de células escamosas). El último caso catalogado como carcinoma colorrectal (Xlf2 de la ICC-3-2017) fue un tumor carcinoide. Veintidós casos fueron catalogados como carcinomas de pulmón (Xlf4 de la ICC-3-2017), de los que 17 casos (77%) eran tumores carcinoides pulmonares. El resto de los tipos histológicos fueron 4 carcinomas mucoepidermoides (muy raros en adultos) y un adenocarcinoma broncoalveolar. No se han registrado carcinomas de mama en esta casuística. El pequeño número de casos de muchos de estos “tumores de tipo adulto” en la infancia, como carcinomas pulmonares, colorrectales o de mama, y que a su vez son mayoritariamente predominantes en la edad adulta <sup>(32)</sup>, refleja la extrema rareza de estos tumores en la infancia.

- **Otras neoplasias malignas especificadas y no especificadas** (grupo XII de la ICC-3-2017): Fueron el 8% del total de TMR, recogiendo 55 casos (FR de 0,21%). Dentro de este grupo se notificaron histiotipos extremadamente infrecuentes en Pediatría como el GIST (5 casos;



0,02%), pancreatoblastoma (3 casos; 0,01%), o 26 casos en 32 años de blastomas pulmonares (BP) y pleuropulmonares (BPP) con 26 casos en 32 años (0,1% del total del cáncer infantil en España). Siete casos se recogieron como BP (último caso en 2011) y 17 como BPP (82,7% desde 2010). Finalmente se registraron 3 mesoteliomas malignos en menores de 15 años.

**Tabla 20.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) del grupo denominado “Tumores de células germinales (TCG) extracraneales”, subgrupos y subclasificación extendida para toda España (RETI-SEHOP) en individuos de 0 a 14 años; por cohortes de 1990-2021. **N = 580 (2,21%)**. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada del grupo principal X)	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021	1990-2021
	N %	N %	N %	N %	N %	N %
<b>X_“TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES EXTRACRANEALES”</b>						
Xb_TCG extracran/extragonadales	59 0,96	72 0,91	36 0,72	40 0,77	20 1,01	<b>227 0,87</b>
Xb1_Germinomas	4 0,07	9 0,11	2 0,04	7 0,13	2 0,1	<b>24 0,09</b>
Xb2_Teratomas	24 0,39	24 0,3	18 0,36	15 0,29	6 0,3	<b>87 0,33</b>
Xb3_Carcinomas embrionarios	3 0,05	4 0,05	0 0	0 0	0 0	<b>7 0,03</b>
Xb4_Tumores del saco vitelino	27 0,44	34 0,43	15 0,3	17 0,33	11 0,56	<b>104 0,4</b>
Xb5_Coriocarcinomas	1 0,02	1 0,01	0 0	0 0	0 0	<b>2 0,01</b>
Xb6_Otros y no especificados	0 0	0 0	1 0,02	1 0,02	1 0,05	<b>3 0,01</b>
Xc-TCG gonadales	74 1,21	110 1,39	69 1,38	75 1,45	25 1,26	<b>353 1,35</b>
Xc1_Germinomas	13 0,21	17 0,22	9 0,18	18 0,35	5 0,25	<b>62 0,24</b>
Xc2_Teratomas	17 0,28	40 0,51	27 0,54	25 0,48	7 0,35	<b>116 0,44</b>
Xc3_Carcinomas embrionarios	9 0,15	3 0,04	2 0,04	1 0,02	0 0	<b>15 0,06</b>
Xc4_Tumores del saco vitelino	32 0,52	38 0,48	23 0,46	20 0,39	7 0,35	<b>120 0,46</b>
Xc5_Coriocarcinomas	3 0,05	3 0,04	1 0,02	0 0	0 0	<b>7 0,03</b>
Xc6_Tumores mixtos gonadales	0 0	9 0,11	7 0,14	11 0,21	6 0,3	<b>33 0,13</b>

## RESULTADOS

**Tabla 21.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) del grupo denominado “Tumores renales raros”, subgrupos y subclasificación extendida de los subgrupos para toda España (RETI-SEHOP) en individuos de 0 a 14 años; por cohortes 1990-2021. **N = 97 (0,37%)**. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada del grupo principal VI)	1990-1999		2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		<b>1999-2021</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>VI_“TUMORES RENALES RAROS”</b>												
Vla_“Nefroblastomas no TW”	8	0,13	23	0,29	9	0,18	15	0,29	4	0,2	<b>59</b>	<b>0,23</b>
Vla2_Rabdoides renales	3	0,05	12	0,15	6	0,12	2	0,04	2	0,1	<b>25</b>	<b>0,1</b>
Vla3_Sarcomas renales	5	0,08	11	0,14	3	0,06	13	0,25	2	0,1	<b>34</b>	<b>0,13</b>
Vlb_Carcinomas renales	10	0,16	7	0,09	5	0,1	13	0,25	1	0,05	<b>36</b>	<b>0,14</b>
Vic_Renales no especificados	0	0	1	0,01	1	0,02	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,01</b>

Abreviaturas: TW (Tumor de Wilms)

**Tabla 22.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) del grupo denominado “Tumores hepáticos raros”, subgrupos y subclasificación extendida de los subgrupos para toda España (RETI-SEHOP) en individuos de 0 a 14 años; por cohortes 1990-2021. **N = 52 (0,2%)**. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada del grupo principal VII)	1990-1999		2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		<b>1999-2021</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>VII_“TUMORES HEPÁTICOS RAROS”</b>												
VIIa_“T. mesenquimal hepático”	1	0,02	4	0,05	6	0,12	1	0,02	0	0	<b>12</b>	<b>0,05</b>
VIIa2_Rabdoides hepáticos	1	0,02	2	0,03	1	0,02	1	0,02	0	0	<b>5</b>	<b>0,02</b>
VIIa3_Sarcom embrionarios	0	0	2	0,03	5	0,1	0	0	0	0	<b>7</b>	<b>0,03</b>
VIIb_Carcinomas hepáticos	8	0,13	13	0,16	3	0,06	14	0,27	2	0,1	<b>40</b>	<b>0,15</b>

**Tabla 23.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) del grupo denominado “Tumores óseos raros”, subgrupos y subclasificación extendida de los subgrupos para toda España (RETI-SEHOP) en individuos de 0 a 14 años; por cohortes 1990-2021. **N = 77 (0,29%)**. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada del grupo principal VIII)	1990-1999		2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		<b>1990-2021</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>VIII_“TUMORES ÓSEOS RAROS”</b>												
VIIIb_Condrosarcomas	7	0,11	7	0,09	3	0,06	2	0,04	2	0,1	<b>21</b>	<b>0,08</b>
VIIIc_Ewing óseos												
VIIIc2_PNETp óseos	12	0,2	13	0,16	3	0,06	2	0,04	0	0	<b>30</b>	<b>0,11</b>
VIII d_Otros óseos especificados	5	0,08	4	0,05	6	0,12	7	0,13	4	0,2	<b>26</b>	<b>0,1</b>
VIII d1_Neoplasias óseas fibrosas	2	0,03	1	0,01	0	0	1	0,02	0	0	<b>4</b>	<b>0,02</b>
VIII d2_Cordomas	2	0,03	3	0,04	4	0,08	3	0,06	3	0,15	<b>15</b>	<b>0,06</b>
VIII d3_Tumores odontogénicos	0	0	0	0	0	0	1	0,02	0	0	<b>1</b>	<b>0</b>
VIII d4_Miscelánea t. óseos	1	0,02	0	0	2	0,04	2	0,04	1	0,05	<b>6</b>	<b>0,02</b>

Abreviaturas: PNETp (Tumor neuroectodérmico primitivo periférico)

## RESULTADOS

**Tabla 24.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) de los subgrupos denominado “Sarcomas de tejidos blandos no rabdomiosarcomas (STB-NR)” y subclasificación extendida de esos subgrupos para toda España (RETI-SEHOP) en individuos de 0 a 14 años; por cohortes 1990-2021. **N = 757 (2,89%)**. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada del grupo principal IX)	1990-1999		2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		<b>1990-2021</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>IX_“STB Y OTROS SARCOMAS EXTRAÓSEOS NO RABDOMIOSARCOMAS”</b>												
IXb_Fibrosarcomas	33	0,54	46	0,58	19	0,38	35	0,67	9	0,45	<b>142</b>	<b>0,54</b>
IXb1_Tum fibroblásticos y miofibroblásticos	22	0,36	31	0,39	15	0,3	23	0,44	9	0,45	<b>100</b>	<b>0,38</b>
IXb2_Tum vainas nerviosas	10	0,16	15	0,19	4	0,08	12	0,23	0	0	<b>41</b>	<b>0,16</b>
IXb3_Otras neos fibrosas	1	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>0,00</b>
IXc_Sarcoma de Kaposi	0	0	0	0	1	0,02	3	0,06	0	0	<b>4</b>	<b>0,02</b>
IXd_Otros STB especificados	103	1,68	160	2,03	95	1,89	109	2,1	41	2,07	<b>508</b>	<b>1,94</b>
IXd1_Ewing y Askin de PB	17	0,28	21	0,27	26	0,52	39	0,75	19	0,96	<b>122</b>	<b>0,47</b>
IXd2_PNETp de PB	27	0,44	39	0,49	16	0,32	3	0,06	0	0	<b>85</b>	<b>0,32</b>
IXd3_Rabdoides extrarenal	4	0,07	17	0,22	10	0,2	12	0,23	3	0,15	<b>46</b>	<b>0,18</b>
IXd4_Liposarcomas	2	0,03	4	0,05	3	0,06	4	0,08	1	0,05	<b>14</b>	<b>0,05</b>
IXd5_T. fibrohistiocíticos	8	0,13	14	0,18	6	0,12	13	0,25	4	0,2	<b>45</b>	<b>0,17</b>
IXd6_Leiomiomas	8	0,13	6	0,08	2	0,04	3	0,06	0	0	<b>19</b>	<b>0,07</b>
IXd7_Sarcomas sinoviales	24	0,39	41	0,52	22	0,44	22	0,42	7	0,35	<b>116</b>	<b>0,44</b>
IXd8_T. vasos sanguíneos	3	0,05	6	0,08	0	0	3	0,06	2	0,1	<b>14</b>	<b>0,05</b>
IXd9_Neoplasias óseas y condromatosas de PB	2	0,03	3	0,04	2	0,04	2	0,04	0	0	<b>9</b>	<b>0,03</b>
IXd10_STB alveolares	1	0,02	4	0,05	1	0,02	0	0	0	0	<b>6</b>	<b>0,02</b>
IXd11_Miscelánea STB	7	0,11	5	0,06	7	0,14	8	0,15	5	0,25	<b>32</b>	<b>0,12</b>
IXe_STB no especificados	26	0,42	34	0,43	17	0,34	17	0,33	9	0,45	<b>103</b>	<b>0,39</b>

Abreviaturas: STB (Sarcomas de tejidos blandos). PNETp (Tumor neuroectodérmico primitivo periférico). PB (Partes blandas)

**Tabla 25.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) del grupo denominado “Tumores muy raros” para SEHOP, en función del grupo (XI y XII), subgrupos (IVb, Xd y Xe, XIa-f y XIIa-b) y clasificación extendida (Xlf1-12 y XIIa1-5) para toda España (RETI-SEHOP) en individuos de 0 a 14 años; por cohortes de 1990-2021. **N = 716 (2,7%)**. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada en los grupos IV y X)	1990-1999		2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		<b>1990-2021</b>		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>IV "TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO RAROS"</b>													
IVb_Otros tum. c. nerviosas periféricas	1	0,02	6	0,08	3	0,06	7	0,13	2	0,1	<b>19</b>	<b>0,07</b>	
<b>X "TUMORES GONADALES NO GERMINALES"</b>													
Xd_Carcinomas gonadales	3	0,05	0	0	4	0,08	1	0,02	2	0,1	<b>10</b>	<b>0,04</b>	
Xe_Gonadales no especificados	1	0,02	2	0,03	1	0,02	1	0,02	4	0,2	<b>9</b>	<b>0,03</b>	
<b>XI OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIALES Y MELANOMAS</b>											<b>623</b>		<b>2,38</b>
XIa_Carcinomas adrenocorticales	10	0,16	16	0,2	7	0,14	6	0,12	4	0,2	<b>43</b>	<b>0,16</b>	
XIb_Carcinomas tiroideos	52	0,85	51	0,65	29	0,58	48	0,93	20	1,01	<b>200</b>	<b>0,76</b>	
XIc_Carcinomas nasofaríngeos	19	0,31	7	0,09	8	0,16	9	0,17	6	0,3	<b>49</b>	<b>0,19</b>	
XId_Melanomas	17	0,28	28	0,35	18	0,36	17	0,33	8	0,4	<b>88</b>	<b>0,34</b>	
XIe_Carcinomas de piel	2	0,03	7	0,09	3	0,06	5	0,1	0	0	<b>17</b>	<b>0,06</b>	
XIf_Otros carcinomas y no especificad	35	0,57	55	0,7	53	1,06	65	1,25	18	0,91	<b>226</b>	<b>0,86</b>	
XIf 1_Carci glándulas salivares	4	0,07	12	0,15	8	0,16	7	0,13	5	0,25	<b>36</b>	<b>0,14</b>	
XIf 2_Carcinomas colon y recto	1	0,02	2	0,03	6	0,12	2	0,04	1	0,05	<b>12</b>	<b>0,05</b>	
XIf 3_Carcinomas apéndice	5	0,08	19	0,24	23	0,46	32	0,62	7	0,35	<b>86</b>	<b>0,33</b>	
XIf 4_Carcinomas pulmón	3	0,05	8	0,1	1	0,02	9	0,17	1	0,05	<b>22</b>	<b>0,08</b>	
XIf 5_Carcinoma timo	0	0	1	0,01	2	0,04	4	0,08	0	0	<b>7</b>	<b>0,03</b>	
XI 6_Carcinomas mama	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>	
XI 7_Carcinomas cérvix uterino	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>	
XIf 8_Carcinomas vejiga	1	0,02	5	0,06	1	0,02	0	0	1	0,05	<b>8</b>	<b>0,03</b>	
XIf 9_Carcinomas ojo	0	0	0	0	2	0,04	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,01</b>	
XIf 10_Carcinomas otros sitios espe	12	0,2	6	0,08	9	0,18	10	0,19	1	0	<b>38</b>	<b>0,15</b>	
XIf 11_Carci sitios no especificados	9	0,15	2	0,03	1	0,02	1	0,02	2	0,1	<b>15</b>	<b>0,06</b>	
<b>XII OTROS Y NO ESPECIFICADOS</b>											<b>55</b>		<b>0,21</b>
XIIa_Otros tumores especificados	7	0,11	8	0,1	11	0,22	10	0,19	4	0,2	<b>40</b>	<b>0,15</b>	
XIIa1_GIST	0	0	1	0,01	0	0	4	0,08	0	0	<b>5</b>	<b>0,02</b>	
XIIa2_Pancreatoblastoma	1	0,02	1	0,01	0	0	0	0	1	0,05	<b>3</b>	<b>0,01</b>	
XIIa3_Blastoma pulmonar y pleural	4	0,07	6	0,08	11	0,22	3	0,06	2	0,1	<b>26</b>	<b>0,1</b>	
XIIa4_Otras neo mixtas y estromal	0	0	0	0	0	0	2	0,04	1	0,05	<b>3</b>	<b>0,01</b>	
XIIa5_Mesoteliomas	2	0,03	0	0	0	0	1	0,02	0	0	<b>3</b>	<b>0,01</b>	
XIIb-Otros tumores malignos no esp	9	0,15	4	0,05	0	0	2	0,04	0	0	<b>15</b>	<b>0,06</b>	

2.4.2. ADOLESCENTES: Para los pacientes de **15-19 años**, se sabe de antemano que el número de casos de cáncer notificados al RETI-SEHOP no es representativo de los casos realmente diagnosticados en España <sup>(23)</sup>. El motivo principal es porque los pacientes  $\geq 15$  años con sospecha de patología oncológica, habitualmente son atendidos de entrada por médicos de familia y/o en Servicios de Urgencias desde donde se suelen derivar a especialistas de adultos, quienes no se suelen comunicar los casos nuevos de cáncer al RETI-SEHOP <sup>(223)</sup>. Tampoco podemos apoyarnos en otras fuentes fiables de datos epidemiológicos para este grupo de edad, como la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), dado que presenta una cobertura máxima del 40% <sup>(23)</sup>. Con los datos disponibles bajo la misma subdivisión realizada para niños de 0 a 14 años, en los siguientes subapartados se describen diferentes datos epidemiológicos de los 340 adolescentes con tumores raros (17,9% del total de neoplasias malignas en estas edades) registrados entre 1990 y 2021 inclusive:

**A) TCG no del SNC o extracraneales (Tabla 26):**

Este grupo ha reunido el 3,37% (63 casos) de las neoplasias en adolescentes registradas, de las cuales el 88,8% fueron gonadales (N = 56); lo que corresponde al 2,95% de los tumores en adolescentes registrados en el RETI. El histiotipo más frecuente fue el tumor mixto gonadal (28,5% de los TCG extracraneales en estas edades), seguido del germinoma (27%), teratoma (17,5%) y carcinoma embrionario (14,3%), a diferencia de lo observado en niños más pequeños donde predominaba el tumor del saco vitelino (TSE).

**B) Otros Tumores raros (Tabla 27):**

- **Tumores renales raros:** Se registraron 7 casos en total, de los que 6 (FR del 0,32%) eran carcinomas.
- **Tumores hepáticos raros:** Los 9 casos (0,47%) fueron hepatocarcinomas.

- **Tumores óseos raros:** Fueron notificados 17 casos (0,87% del total de cáncer en adolescentes), predominando los condrosarcomas (N = 11).
- **STB-NR:** El 6% (N = 114) de los cánceres de adolescentes incluidos en el RETI-SEHOP, fueron Sarcomas de partes blandas no rhabdomiosarcomas. De todos estos, hubo 8 casos de tumores malignos de vaina nerviosa periférica (TMVNP), y 85 casos (4,47% del cáncer en adolescentes) estaban incluidos en el heterogéneo subgrupo de “Otros STB especificados” (IXd de la *ICCC-3-2017*), con el sarcoma sinovial (24 casos, 28,2% del total de este subgrupo) como el STB-NR predominante. Los 16 casos de “STB no especificados” (IXe de la *ICCC-3-2017*) fueron principalmente sarcomas indiferenciados desde el punto de vista morfológico.

#### C) Tumores muy raros (Tabla 28):

Todo este grupo principal para este estudio representó el 6,8% de las neoplasias malignas en adolescentes. Si se dividen como se ha hecho previamente en los pacientes menores de 15 años, se obtuvieron los siguientes resultados:

- La presentación de casos de **Otros tumores de células nerviosas periféricas** fue muy escasa con solo dos casos (un meduloepitelioma ciliar y un paraganglioma maligno).
- Por otro lado, solo se registró un caso, localizado en ovario, de **Neoplasias gonadales no germinales**.
- **Otras neoplasias epiteliales y melanomas malignos:** Este grupo principal de la *ICCC-3-2017* presentó 121 casos (6,4% del cáncer del adolescente en el RETI). Por subgrupos hubo 2 carcinomas adrenocorticales, 46 carcinomas tiroideos (2,42% de las neoplasias malignas en este registro), 12 carcinomas nasofaríngeos (FR del 0,63%), 11 melanomas malignos (0,58%), 6 carcinomas cutáneos, y 44 casos de “Otros carcinomas” (2,31%). De este último subgrupo (XIf de la *ICCC-3-2017*) se incluyeron 10 carcinomas de apéndice (0,53%) todos ellos

carcinoides, 8 carcinomas de glándulas salivares (0,42%) predominando desde el punto de vista morfológico el carcinoma mucoepidermoide, y 7 carcinomas de colon y recto (0,37%), de los que 3 fueron adenocarcinomas SAI (*sine altero inscriptione*; sin otra especificación), 2 adenocarcinomas mucinosos, un adenocarcinoma tipo intestinal y un carcinoma de células en anillo de sello. De los 8 casos clasificados como carcinomas pulmonares (Xlf4), tres fueron carcinoides. Se observó una ausencia de casos de cáncer de mama en adolescentes < 20 años.

- **Otras neoplasias malignas especificadas y no especificadas:** Se recogieron un total de 6 casos (0,32% del total de casos de cáncer en adolescentes en esta serie), de los cuales 3 fueron neoplasias malignas no especificadas (subgrupo XIIb de la *ICCC-3-2017*), y de las especificadas (subgrupo XIIIa de la *ICCC-3-2017*); 2 fueron mesoteliomas y un mioepitelioma maligno dentro del subgrupo extendido “Otras neoplasias complejas mixtas y estromales”.

**Tabla 26.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) de “Tumores de Células Germinales (TCG) extracraneales” en adolescentes (15-19 años); 1990-2021, RETI-SEHOP. **N = 63 (3,3%)**

<i>ICCC-3-2017</i> (adaptada del grupo principal X)	1990-2021	
	N	%
<b>X_“TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES EXTRACRANEALES”</b>		
Xb_TCG extracraneales/extragonadales	7	0,37
Xb1_Germinomas	4	0,21
Xb2_Teratomas	1	0,05
Xb6_Otros y no especificados	2	0,11
Xc-TCG gonadales	56	2,95
Xc1_Germinomas	13	0,68
Xc2_Teratomas	10	0,53
Xc3_Carcinomas embrionarios	9	0,47
Xc4_Tumores del saco vitelino (TSE)	4	0,21
Xc5_Coriocarcinomas	2	0,11
Xc6_Tumores mixtos gonadales	18	0,95



**Tabla 27.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) de “Otros Tumores Raros” en adolescentes (15-19 años); 1990-2021, RETI-SEHOP. **N = 147 (7,8%)**

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada para los grupos principales VI, VII, VIII y IX)	<b>1990-2021</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>VI_“TUMORES RENALES RAROS”</b>		
Vla3_Sarcomas renales	1	0,05
Vlb_Carcinomas renales	6	0,32
<b>VII_“TUMORES HEPÁTICOS RAROS”</b>		
Vlb_Carcinomas hepáticos	9	0,47
<b>VIII_“TUMORES ÓSEOS RAROS”</b>		
VIIIb_Condrosarcomas	11	0,58
VIIIc2_PNETp óseos	2	0,11
VIIIId_Otros óseos especificados	4	0,21
<b>IX_“STB Y OTROS SARCOMAS EXTRAÓSEOS NO RABDOMIOSARCOMAS”</b>		
IXb_Fibrosarcomas	11	0,58
IXc_Sarcoma de Kaposi	2	0,11
IXd_Otros STB especificados	85	4,47
IX_STB no especificados	16	0,84

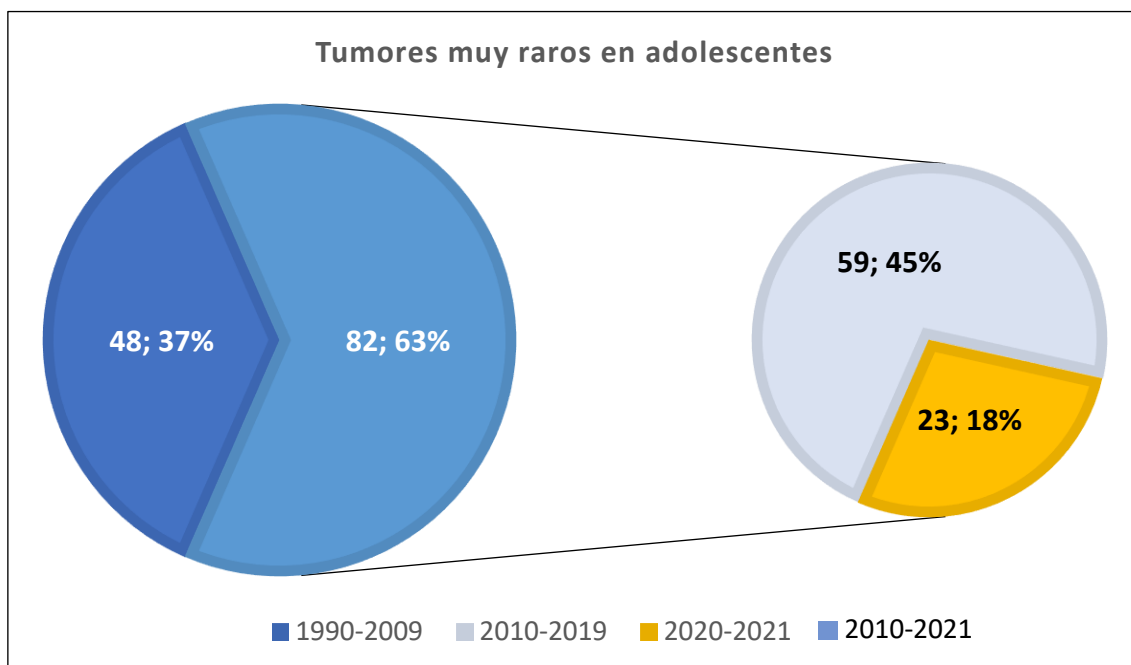
Abreviaturas: PNETp (Tumor neuroectodérmico primitivo periférico). STB (Sarcomas de tejidos blandos)

## RESULTADOS

**Tabla 28.** Número de casos (N) y frecuencias relativas (%) de “Tumores muy raros” en adolescentes (15-19 años); 1990-2021, RETI-SEHOP. **N = 130 (6,8%)**

<i>ICCC-3-2017</i> (adaptada para los grupos IV y X)	1990-2021	
	N	%
<b>IV_ "TUMORES DEL SNP RAROS"</b>		
IVb_ Otros tum. cel. nerviosas periféricas	2	0,11
<b>X_ "TUMORES GONADALES NO GERMINALES"</b>		
Xe_ Gonadales no especificados	1	0,05
<b>XI_ OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIALES Y MELANOMAS</b>		
XIa_ Carcinomas adrenocorticales	2	0,11
XIb_ Carcinomas tiroideos	46	2,42
XIc_ Carcinomas nasofaríngeos	12	0,63
XId_ Melanomas	11	0,58
XIe_ Carcinomas de piel	6	0,32
XIf_ Otros carcinomas y no especificados	44	2,31
XIf 1_ Carcinomas glándulas salivares	8	0,42
XIf 2_ Carcinomas colon y recto	7	0,37
XIf 3_ Carcinomas de apéndice	10	0,53
XIf 4_ Carcinomas pulmón	8	0,42
XIf 5_ Carcinomas timo	1	0,05
XIf 8_ Carcinomas vejiga	1	0,05
XIf 10_ Carcinomas otros sitios especificados	8	0,42
XIf 11_ Carcinomas sitios no especificados	1	0,05
<b>XII_ OTROS Y NO ESPECIFICADOS</b>		
XIIa_ Otros tumores especificados	3	0,16
XIIa4_ Otras neo mixtas y estromales	1	0,05
XIIa5_ Mesoteliomas	2	0,11
XIIb_ Otros tumores malignos no especificados	3	0,16

A lo largo del tiempo, el número de registros de cáncer de adolescentes dentro del RETI-SEHOP ha aumentado en los últimos 12 años, con un incremento aún mayor en el último periodo (2020-2021), como se ve reflejado en la Figura 23.



**Figura 23.** Notificación de casos (número y porcentaje sobre el total de registros) de Tumores muy raros en adolescentes (15-19 años) en el RETI-SEHOP a lo largo de diferentes periodos temporales [1990-2009 y 2010-2021 (2010-2019 y 2020-2021)]. N = 130

### 3. INCIDENCIA ESTIMADA (TASA BRUTA)

El número total de casos de tumores infantiles de **0-14 años** recogidos en el RETI durante el periodo 2000-2021 (22 años) fueron 20.071, de los que el 8.963 casos (44,6%) pertenecieron a las cinco áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) <sup>(23)</sup>, como queda reflejado en el **ANEXO IV** y en la Tabla 29.

En relación con el total de tumores sólidos extracraneales raros que incluyen a los “TCG no del SNC”, “Otros tumores raros” y “Tumores muy raros”, en toda España se registraron 1.777 casos nuevos, de los que 831 (46,8% del total) pertenecían a las cinco áreas de alta cobertura. Estos últimos han sido los casos incluidos para el cálculo de la

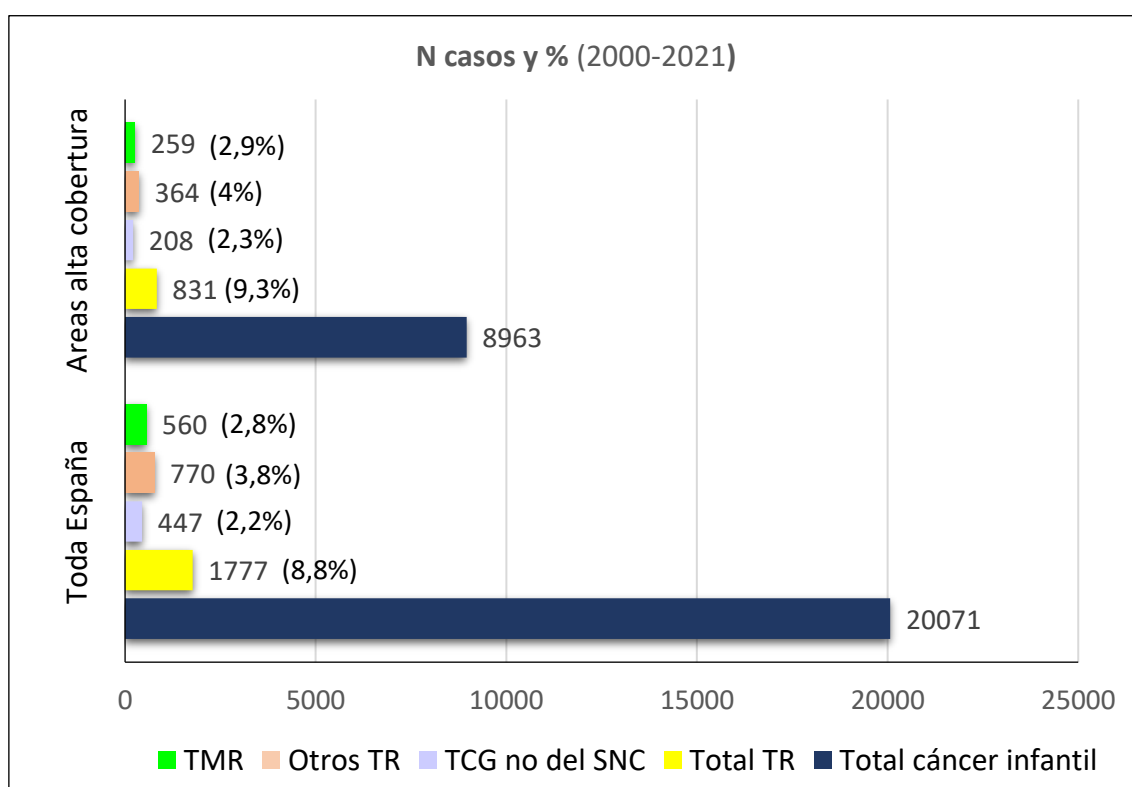
## RESULTADOS

incidencia estimada a través de la tasa bruta (TB). Los tumores raros fueron en su conjunto el 8,8% del total del cáncer infantil para toda España durante el periodo 2000-2021 muy similar a la frecuencia relativa que se vio durante el periodo 1990-2021 y que fue del 8,7%, ambas en contraste con el 9,3% visto en las cinco CCAA de base poblacional en 22 años (2000-2021). Los TCG extracraneales presentaron una frecuencia relativa (FR) del 2,3% (208 casos) en las áreas de alta cobertura muy similar a la que se vio para toda España (2,2%; 447 casos). El 4% del total del cáncer infantil en las 5 áreas de alta cobertura (364 casos) estuvo incluido en el grupo “Otros tumores raros” de los que los STB-NR fueron el 80% con una FR del 3,2%. Si se hacen los mismos cálculos para el total de casos registrados en RETI-SEHOP entre 2000 y 2021, el 3,8% (770 casos) pertenecían a este grupo, donde el 79% fueron STB-NR con una FR del 3%. Centrados en los verdaderos “Tumores muy raros” se registraron 259 casos (2,9%) a lo largo de las 5 áreas de base poblacional en comparación con el 2,8% (560 casos) notificados al RETI a lo largo del periodo 2000-2021 y el 2,7% (716 casos) que se vieron en el cálculo de las frecuencias a lo largo de 32 años (1990-2021).

Todos estos datos se pueden ver reflejados en la Figura 24 y en la Tabla 14, y representan la homogeneidad de los datos para el cálculo de las diferentes tasas de incidencia.

**Tabla 29.** Número de casos de tumores infantiles (cáncer infantil) en toda España y en las 5 Comunidades Autónomas (CCAA) de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) por cohortes de año de incidencia de 2000 a 2021, 0-14 años. RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>

CCAA	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021	2000-2021
Aragón	257	146	151	67	621
Cataluña	1.571	931	861	330	3.693
Euskadi	404	233	298	78	1.013
Madrid	1.353	791	864	306	3.314
Navarra	138	75	77	32	322
<b>Total alta cobertura</b>	<b>3.723</b>	<b>2.176</b>	<b>2251</b>	<b>813</b>	<b>8.963</b>
<b>ESPAÑA</b>	<b>7.888</b>	<b>5.018</b>	<b>5.186</b>	<b>1.979</b>	<b>20.071</b>



**Figura 24.** Número (N) del total de tumores, tumores raros en su conjunto, tumores de células germinales (TCG) extracraneales, otros tumores raros (TR) y tumores muy raros (TMR) y frecuencias relativas (%) en < 15 años registrados en el RETI-SEHOP en toda España y en 5 CCAA de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo 2000-2021.

La mediana de EDAD al diagnóstico fue de 9 años con un rango intercuartílico de 2 a 12, que fue igual al que se veía para el total de los casos registrados de España, objetivándose un mayor número de casos entre los 10 y 14 años (Tablas 15 y 30).

En respecto al SEXO en los casos de cobertura poblacional, se ve que para todos los tumores raros agrupados mostraron un ligero predominio en niñas (F/M = 1,14/1), similar en las diferentes cohortes temporales que fluctuaron de 1,1/1 en el periodo 2000-2009 hasta 1,42/1 en los últimos 2 años (2020-2021) (Tabla 29). Este predominio femenino fue muy similar al que se vio para todos los casos registrados durante el periodo 1990-2021 (Figura 19).

## RESULTADOS

**Tabla 30.** Descriptivo de edad (mediana y rango intercuartil), y sexo al diagnóstico para para el total de tumores raros (“TCG no del SNC”, “Otros tumores raros” y “Tumores muy raros”) registrados en RETI-SEHOP; edad 0-14 años, por cohortes de año de incidencia entre 2000-2021. Resultados del periodo completo (1990-2021) en negrita

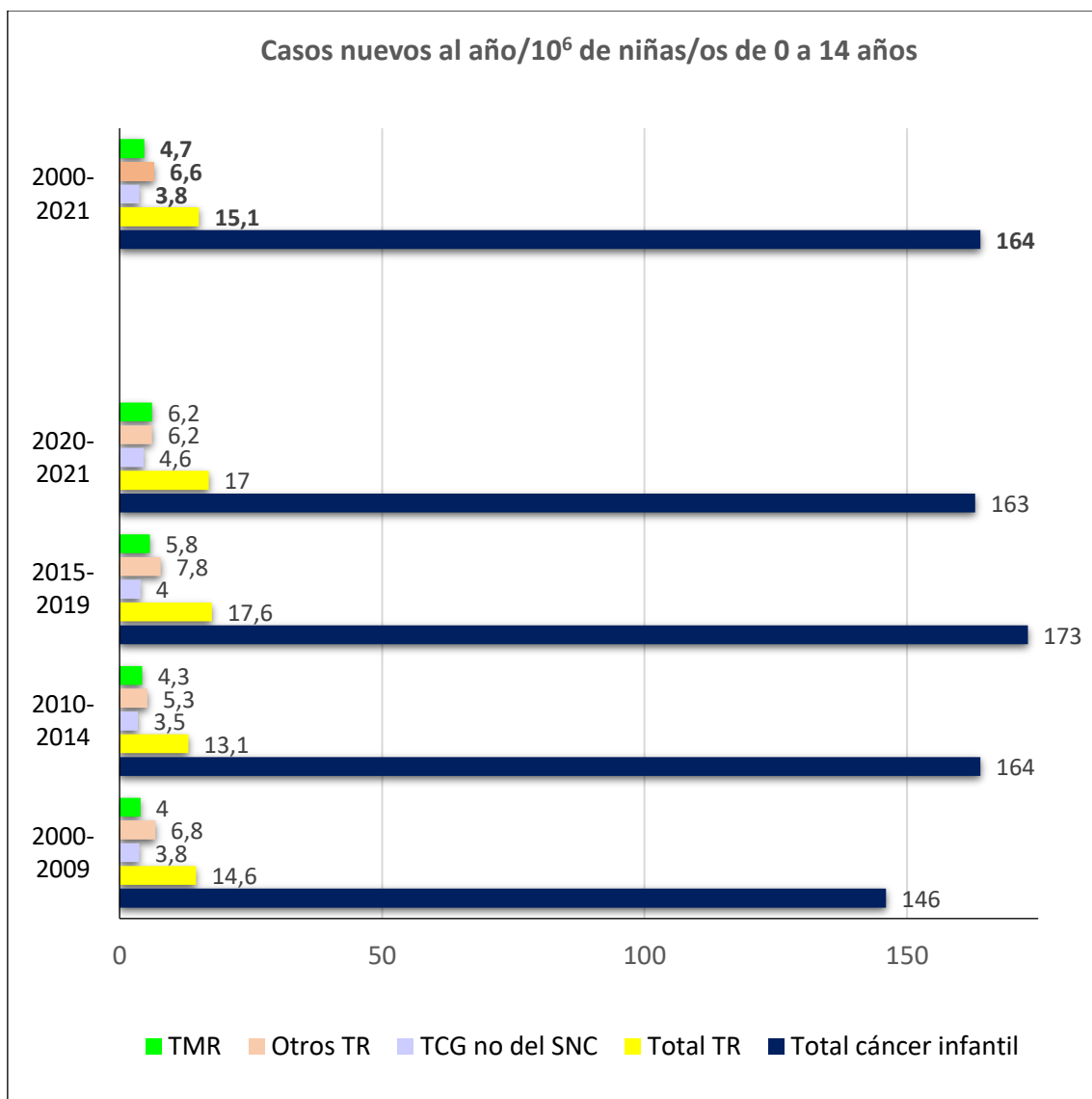
Periodos	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021	2000-2021
<b>N</b>	343	173	230	85	<b>831</b>
<b>Edad</b> (años)	8 (2-12)	9 (2-12)	10 (2-13)	10 (3-13)	<b>9 (2-12)</b>
<b>Sexo</b>					
F	176 (51,3%)	90 (52%)	126 (54,8%)	50 (58,8%)	<b>442 (53,2%)</b>
M	167 (48,7%)	83 (48%)	104 (45,2%)	35 (41,2%)	<b>389 (46,8%)</b>

Abreviaturas: N (Número de casos). F (Femenino). M (Masculino)

Con los datos del total de casos de tumores infantiles registrado en las áreas de alta cobertura (Tabla 29) y las diferentes medias por periodo de la población infantil (0-14 años) [ANEXOS II y III], se calculó la tasa bruta (TB) de base poblacional. El valor mínimo (146 casos nuevos al año/millón) se observó en el periodo 2000 a 2009, y el máximo (173/millón) en el periodo 2015 a 2019. Entre la tasa estimada de todos los cánceres infantiles para el periodo 2000-2021 (22 años), que fue de 164 casos/10<sup>6</sup> niñas/os con residencia en España, 15,1/10<sup>6</sup> presentaron un tumor sólido raro; de los que 3,8/10<sup>6</sup> fueron **TCG extracraneales**, 6,6/10<sup>6</sup> **Otros tumores raros (TR)** que incluyeron a “tumores renales raros” (0,62/10<sup>6</sup>), “tumores hepáticos raros” (0,45/10<sup>6</sup>), “tumores óseos raros” (0,36/10<sup>6</sup>) y STB-NR (5,2/10<sup>6</sup>), y finalmente 4 casos nuevos de **Tumores muy raros (TMR)** por millón de niñas/os menores de 15 años.

Al igual que con todos los cánceres infantiles, estas tasas variaron durante las diferentes cohortes temporales del estudio. Para todos los tumores raros agrupados, la TB máxima se observó entre 2015 y 2019 (17,7/millón) y fue similar a 2000-2021 (17/millón), seguida de 14,6/millón de 2000-2009. La mínima (13,1/millón) se reflejó de 2010-2014. Los **TCG extracraneales**, son un tipo de tumores con diferentes histiotipos y localizaciones, pero con un manejo terapéutico estandarizado que utiliza citostáticos muy similares independientemente de su origen <sup>(224,225)</sup>. Se encontraron TB muy similares a lo largo de todo el tiempo que fluctuaron de 3,5/10<sup>6</sup> en el intervalo

2010-2014 hasta una máxima de 4,6/10<sup>6</sup> en el periodo más reciente (2020-2021). Con respecto a **Otros TR**, en los que siempre predominaron los STB-NR, la TB máxima (7,8/millón) se observó también entre 2015-2019, seguida de 6,8/millón entre 2000 y 2009, y con la mínima (5,3/millón) también a lo largo del periodo 2000-2010. En cuanto a los **TMR**, son los únicos que su incidencia asciende de forma progresiva a lo largo de estos 22 años, desde 4 casos nuevos/millón en 2000-2009, 4,3/millón en 2010-2014, 5,8/millón entre 2015 y 2019, y finalmente 6,2/millón a lo largo de 2020-2021. Todos estos resultados se muestran en la Figura 25.



**Figura 25.** Incidencia estimada (Tasa bruta) del cáncer infantil en España y de todos los tumores sólidos raros agrupados (“Total TR”) y por separado; “TCG extracraneales (no del SNC)”, “Otros Tumores raros (TR)”, y Tumores muy raros (“TMR”). RETI-SEHOP. Áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). 0-14 años, 2000-2021 y por diferentes cohortes (2000-2009, 2010-2014, 2015-2019, y 2020-2021)

En cuanto a la incidencia estimada para diferentes grupos de tumores raros, se observaron los siguientes datos para tumores incluidos en diferentes subgrupos y en los subgrupos extendidos de la *ICCC-3-2017*:

### A) Tumores de células germinales (TCG) extracraneales (Tabla 31):

Los **TCG extracraneales/extragonadales** (subgrupo Xb de la *ICCC-3-2017*) pueden tener diferentes localizaciones (cervical, mediastínica, retroperitoneal o sacrococcígea), presentando una incidencia de base poblacional de 1,38 casos nuevos/millón/año durante el periodo comprendido entre 2000 y 2021 inclusive; lo que apoya que son tumores muy raros desde un punto de vista epidemiológico. Los **TCG gonadales** (subgrupo Xc de la *ICCC-3-2017*) tuvieron una tasa de incidencia de 2,41/millón, por lo que en su conjunto no se considerarían tumores muy raros. Fueron más frecuentes en el género femenino, predominando los TCG de ovario sobre los localizados a nivel testicular, con un *ratio* F/M de 1,25/1.

En cuanto a la incidencia en diferentes cohortes de tiempo, se observó que para los **TCG extracraneales/extragonadales** fue mayor en el periodo más antiguo (2000-2009) con 1,6/millón. Para los **TCG gonadales**, la incidencia aumentó gradualmente de 2,08/millón entre 2000 y 2009 hasta 3,2/millón en los últimos dos años (2020-2021), siempre por encima de 2 nuevos casos por año y por millón de niños menores de 15 años.

Analizando los subgrupos extendidos, que incluyen la morfología (histiotipo) en cada localización, sí que todos se consideraron epidemiológicamente tumores muy raros. A nivel **extragonadal/extracraneal** los más incidentes fueron los tumores del saco vitelino o tumores del seno endodérmico (TSE) con una TB de 0,63/millón seguido de los teratomas (0,58/millón). A nivel **gonadal** se invierte el orden siendo los teratomas los que presentaron una mayor tasa de incidencia (0,83/millón) seguidos de los TSE (0,76/millón). Mucha menor incidencia se vio para los tumores mixtos gonadales (0,38/millón) y germinomas (0,32/millón). El resto de los subtipos histológicos fueron extremadamente raros en ambas áreas fuera del SNC.

### B) Otros Tumores raros:

- **Tumores renales raros** (Tabla 32): La tasa bruta (TB) en el subgrupo carcinomas renales fue inferior a un caso nuevo por millón durante un



periodo de 22 años, en concreto 0,2/millón, siendo de 0,5/millón entre los años 2015 y 2019; lo que demuestra su variabilidad entre diferentes cohortes temporales. Para subgrupos extendidos como tumores rabdoideos y sarcomas renales, ambos fueron tumores muy raros epidemiológicamente hablando con tasas brutas de 0,16/millón y 0,23/millón respectivamente, observando la más alta en el intervalo más reciente (2000-2021) con 0,4/millón. Todas ellas fueron menores a un caso nuevo al año/millón de pacientes menores de 15 años, incluso en el grupo de edad de 0 a 4 años, donde predominaron estos dos histiotipos tumorales.

- **Tumores hepáticos raros** (Tabla 32): En general, presentaron una tasa de incidencia estimada inferior a la de los Tumores renales raros, siendo los carcinomas hepáticos los más incidentes dentro de su tan baja incidencia, en concreto 0,36 casos nuevos al año/millón. Se notificaron 2 casos de tumores rabdoideos y 3 sarcomas indiferenciados (embrionarios) hepáticos a lo largo de 22 años. No se reportaron nuevos casos de estos dos tipos de tumores mesenquimales a nivel hepático en las 5 áreas de base poblacional a lo largo de los últimos dos años del estudio (2020-2021), lo que confirma sus muy bajas incidencias en la población infantil.
- **Tumores óseos raros** (Tabla 33): Este “grupo” incluyó a todos los tumores localizados a nivel óseo con excepción de osteosarcomas y sarcomas de Ewing-tumores de Askin óseos. Por subgrupos, los condrosarcomas presentaron una tasa bruta (TB) a lo largo de 22 años menor a un caso nuevo al año/millón, en concreto 0,36. Los PNETp óseos, que incluyen a los sarcomas óseos indiferenciados de célula redonda no sarcomas de Ewing, conocidos en el pasado como Sarcomas “*Ewing-like*”<sup>(226)</sup>, tuvieron una TB muy baja (< 0,1/millón). Lo mismo se observó para los cordomas y los tumores del subgrupo extendido VIIIId4 de la *ICCC-3-2017* (“Miscelánea de tumores óseos”) con 4 y 3 casos cada uno de ellos a lo largo de 22 años. Las neoplasias óseas fibrosas y los tumores odontogénicos malignos fueron enfermedades verdaderamente raras, con un caso cada tipo tumoral en las 5 áreas de alta cobertura, hallazgo extrapolable al total de la población infantil española en la que en el análisis de frecuencias recogía 4 casos de

neoplasias óseas fibrosas y un único caso de tumor odontogénico maligno respectivamente (Tabla 23).

- ***Sarcomas de tejidos blandos-no rhabdiosarcomas (STB-NR)*** (Tabla 34):

Como se vio en el análisis preliminar del grupo “Otros Tumores raros”, los STB-NR epidemiológicamente no pueden ser considerados como tumores muy raros en términos de análisis de incidencia, ya que su incidencia es de 5,2 casos nuevos por millón por año a lo largo del periodo 2000-2021.

Por subgrupos, la incidencia estimada de los fibrosarcomas fue inferior a un caso nuevo/millón, específicamente 0,91/millón. El sarcoma de Kaposi fue un tumor extremadamente raro con solo tres casos. La tasa de incidencia de “Otros STB no especificados” (IXe de la *ICCC-3-2017*) también fue inferior a un caso/millón. Todos ellos pueden clasificarse como **“Sarcomas raros”**.

El subgrupo restante, que representa la mayoría de STB-NR agrupados como “Otros STB especificados” (subgrupo IXd de la *ICCC-3-2017*), en su conjunto tampoco serían considerados como tumores muy raros en niños (0-14 años), presentando una incidencia de 3,46 casos nuevos al año/millón a lo largo del periodo 2000-2021. Si se desglosan por subgrupos extendidos de la *ICCC-3-2017* (del IXd1 al XId11), cada uno de ellos por separado también se podrían clasificar como **“Sarcomas raros”**. De todo este subgrupo, el cáncer más común fue el sarcoma sinovial con una incidencia de menos de un caso nuevo al año/millón (0,85/millón). Luego estuvieron los sarcomas de Ewing y Askin de partes blandas con una incidencia de 0,71/millón. Estos dos subgrupos extendidos, presentaron cierta variabilidad temporal en sus incidencias estimadas, porque para el sarcoma sinovial fue de 0,97/millón de 2000 a 2009 y 0,99/millón de 2015 a 2019, y los sarcomas de Ewing y Askin de partes blandas superaron la incidencia de un caso nuevo al año/millón, siendo siempre menos de 2/millón desde el año 2015, en concreto 1,3/millón de 2015 a 2019 y 1,4/millón de 2020 a 2021. A continuación, están los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNETp) de partes blandas que incluyen a diferentes tipos anatomopatológicos-moleculares según los conocimientos más recientes y que también pueden considerarse epidemiológicamente como tumores

muy raros, como los STB indiferenciados de célula redonda con fusiones *EWSR1*-no *ETS*, STB con reordenamiento del gen *CIC*, o STB con alteraciones genéticas en *BCOR* <sup>(226)</sup>. Todos estos cánceres incluidos en el subgrupo extendido IXd2 de la *ICCC-3-2017* presentaron una incidencia de 0,58/millón. Los tumores fibrohistiocíticos y los tumores rabdoides de tejidos blandos también presentaron tasas de incidencia muy bajas (0,34 y 0,32/millón/año respectivamente) durante todo el periodo analizado (2000-2021). El resto de los subgrupos tuvieron una incidencia extremadamente baja, siendo el sarcoma alveolar el menos frecuente, con dos casos a lo largo de 22 años en las cinco áreas de base poblacional dentro de un total de cinco casos en toda España durante el mismo periodo (Tabla 24).

### C) Tumores muy raros:

Se contabilizaron 259 casos en 22 años en las 5 áreas de base poblacional (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra), lo que representó al 2,9% de todos los cánceres infantiles (Figura 24).

Según los subgrupos y subgrupos extendidos de la *ICCC-3-2007* (IVb, Xd, Xe, XIa hasta XIc, XIIa y XIIb) todos tuvieron unas incidencias estimadas de menos de 2 casos nuevos al año por millón de menores de 15 años. Si tomamos a todos los cánceres incluidos en los subgrupos de tumores muy raros, el 39% (101 casos entre carcinomas tiroideos y “Otros carcinomas y no especificados”) presentaron incidencias entre  $< 2$  y  $\geq 1$  casos nuevos al año por  $10^6$ . En el resto todos fueron menores a un caso por  $10^6$  (Tabla 35 para todos los subgrupos y Figura 26 para el subgrupo XI de la *ICCC-3-2017*). Todos estos resultados fueron variables en las diferentes cohortes temporales (Tabla 35 para todos los subgrupos y Figura 27 para el subgrupo XI de la *ICCC-3-2017*).

Si tomamos a todos los tumores incluidos en los subgrupos extendidos, el 28,6% de los tumores muy raros (todos los carcinomas de tiroides), presentaron una incidencia comprendida entre  $< 2$  y  $\geq 1$  casos nuevos al año por  $10^6$ . El resto (185 casos), que se corresponde con el 71,4% de la serie, presentaron una tasa de incidencia estimada menor a un caso/ $10^6$  a lo largo de 22 años (Figura 28).

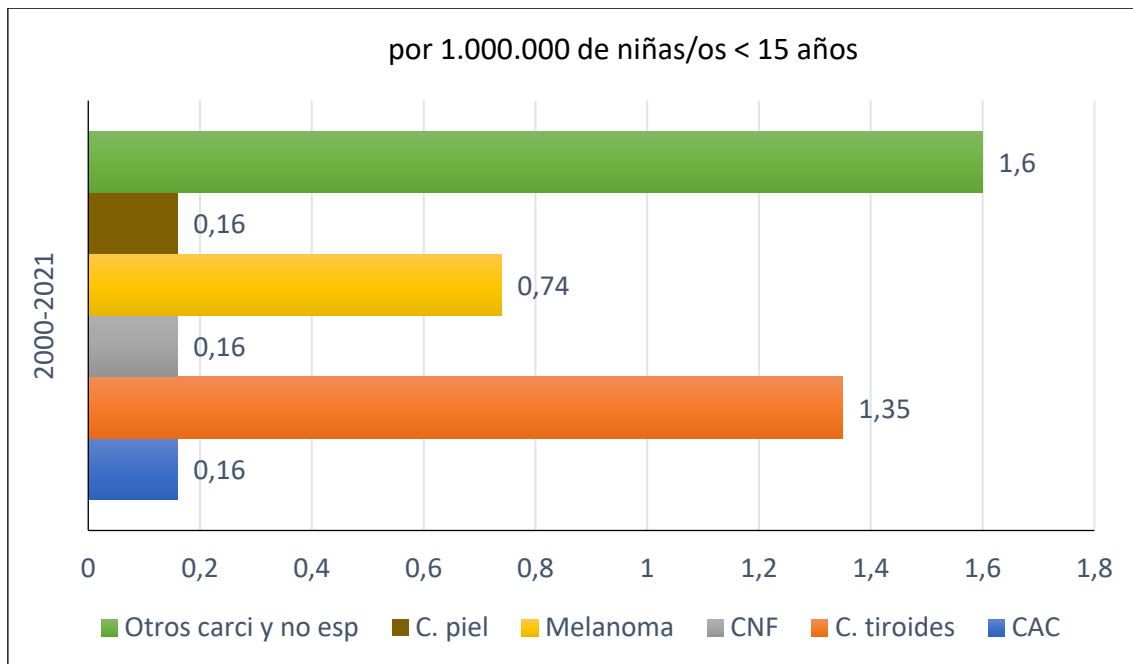
A continuación se refieren detalles más individualizados de estos “grupos”, subgrupos y subgrupos extendidos, que se pueden ver reflejados en la Tabla 35:

- **Otros tumores del sistema nervioso periférico (SNP) o “Tumores del SNP raros”** (subgrupo IVb de la *ICCC-3-2017*): Presentaron una tasa bruta anual de menos de un caso/ $10^6$  (9 casos en total). En algunos intervalos, como de 2010 a 2014 solo se notificó un caso y entre 2020 y 2021 ninguno.
- **Neoplasias gonadales no germinales** (subgrupos Xd y Xe de la *ICCC-3-2017*): Como se ha visto en el “grupo” previo, estos tumores también fueron extremadamente raros con solo 4 casos en 22 años. En intervalos como 2000-2009 y 2015-2019 no hubo ningún caso nuevo.
- El grupo principal XI de la *ICCC-3-2017* (**Otras neoplasias epiteliales y melanomas malignos**), y que englobaba a la mayor parte de los TMR (230 casos; 89% de todos los TMR) presentó una tasa de incidencia estimada de 4,1 casos nuevos/millón de población entre 0 a 14 años; por lo que en su conjunto no son tumores tan raros en la edad infantil. Por subgrupos se encontraron diferentes tasas brutas presentadas en la Figura 26 a lo largo de todo el periodo del estudio (2000-2021) con variabilidad en relación con los diferentes intervalos temporales que se analizaron durante estos 22 años, como se puede ver en la Figura 27. A continuación se aportan diferentes datos relevantes de cada subgrupo:
  - Carcinomas adrenocorticales (XIa): Presentan una incidencia de menos de un caso nuevo al año por  $10^6$ , en concreto  $0,16/10^6$ , con un pico máximo de  $0,4/10^6$  en los dos últimos años recogidos para este estudio (2020-2021).
  - Carcinomas tiroideos (XIb): Fueron individualmente los más numerosos dentro del total de cánceres raros en pacientes < 15 años. De los casos incluidos en el RETI-SEHOP en las áreas de base poblacional, se estimó una incidencia de  $1,35/10^6$ . Estas cinco áreas incluyeron al 50% del total de cánceres de tiroides (74 de 148 casos) que se notificaron al RETI-SEHOP en estos 22 años (dato del total de España en la Tabla 25).

- Carcinomas nasofaríngeos (Xlc): En este subtipo de cáncer se vio una tasa bruta anual de menos de un caso por  $10^6$  ( $0,16/10^6$ ) en el intervalo completo (2000-2021). Sin embargo, esta tasa aumentó paulatinamente de 2015 a 2019 y especialmente los dos últimos años ( $0,6/10^6$ ).
- Melanomas malignos (Xld): Entre 2000 y 2009 se observó el mayor número de casos nuevos con una incidencia máxima de 0,85/millón, mientras que las más bajas fueron de 0,6/millón en las cohortes temporales 2010-2014 y 2020-2021. La tasa de incidencia estimada de melanomas a lo largo de 22 años fue de 0,74 casos nuevos al año por millón de la población infantil (0-14 años).
- Carcinomas de la piel (Xle): La tasa bruta (TB) de 2000 a 2021 inclusive, fue menor a un caso nuevo/millón, en concreto 0,16/millón/año. Este dato demuestra que son cánceres extremadamente raros en los niños. El abordaje y tratamiento de este tipo de carcinomas en Pediatría está principalmente a cargo de especialistas en Dermatología y Cirugía <sup>(227)</sup>.
- Otros carcinomas y carcinomas de otros sitios no especificados (Xlf): Como subgrupo completo dentro del grupo principal XI de la *ICCC-3-2017*, fue el que presentó una mayor incidencia dentro del intervalo  $< 2$  a  $\geq 1$ /millón, en concreto 1,6/millón/año. Sin embargo, analizando individualmente a los diferentes subtipos de la clasificación extendida por localización conocida (Xlf1 a Xlf10 de la *ICCC-3-2017*) todos presentaron incidencia menores a un caso/millón. Los carcinomas de apéndice (Xlf3 de la *ICCC-3-2017*) destacaron como los más incidentes. Todos fueron carcinoides o tumores neuroendocrinos (TNE) de apéndice con una incidencia estimada de 0,73/millón/año. En orden descendente, la incidencia de los carcinomas de glándulas salivares fue muy baja ( $0,25/10^6$ ) como la mayoría de estos TMR. Otros tumores tales como los carcinomas de colon y recto, carcinomas de pulmón (incluye a carcinoides pulmonares), carcinomas de timo o timomas malignos, carcinomas de vejiga y carcinomas en diferentes localizaciones presentaron todos ellos tasas de incidencia tan bajas como  $< 0,1/10^6$ . Solo se recogieron dos carcinomas oculares y otros dos carcinomas de

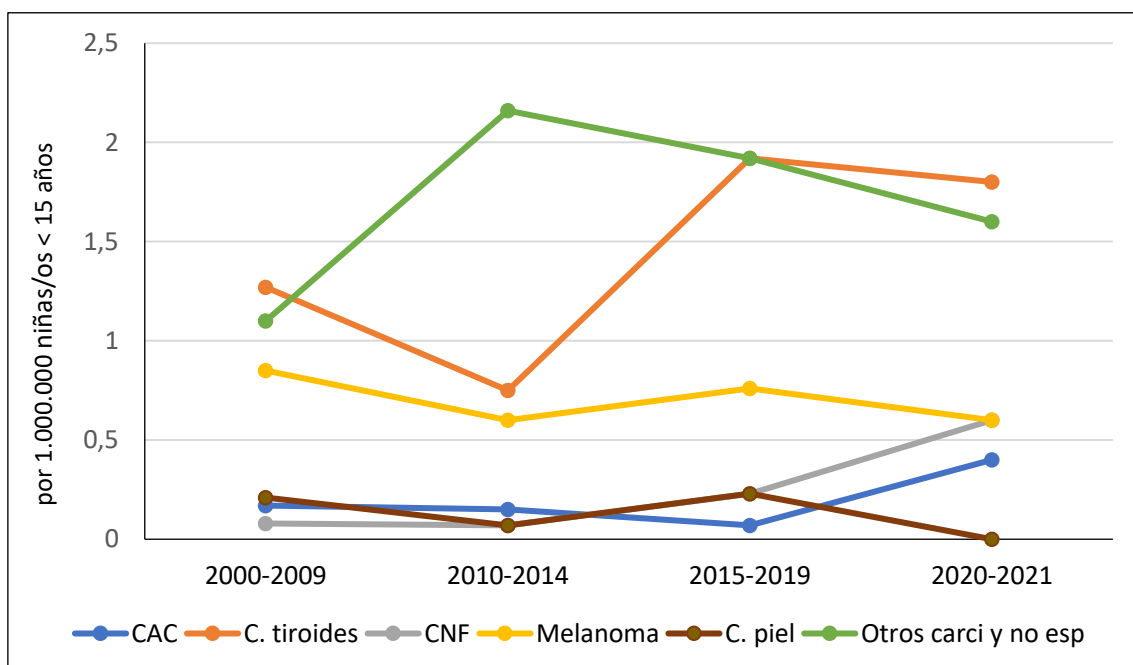
origen no especificado o primario desconocido (*CUP*). No hubo casos de carcinomas de mama o de cérvix uterino en la población infantil dentro de las áreas de alta cobertura, al igual que en el conjunto de toda España (Tabla 25). Este estudio de incidencia en este subgrupo con diferentes carcinomas según su localización, ha puesto en relevancia lo tan infrecuentes que son en la edad infantil, a diferencia de los adultos donde los carcinomas de pulmón, mama o colorrectales son los que presentan mayores tasas de incidencia, eso sí, variables en función de la edad <sup>(32)</sup>.

- **Otras neoplasias malignas especificadas y no especificadas** (grupo XII de la *ICCC-3-2017*): Como grupo principal presentó una incidencia estimada de menos de un caso nuevo al año por millón de la población < 15 años. Si tomamos al subgrupo XIIa de la *ICCC-3-2017* que incluye a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), pancreatoblastomas (PBL), blastomas pulmonares y pleuropulmonares (BP y BPP), otros cánceres mixtos y estromales y a los mesoteliomas malignos, todos tienen a lo largo de 22 años (2000-2021) una tasa de incidencia estimada de 0,25 casos nuevos al año/millón, que aumentó gradualmente desde 2010 y alcanzó un máximo de 0,6/10<sup>6</sup> en los últimos dos años de estudio (2020-2021). De estos tumores tan raros, los más comunes son los BP y BPP, todos ellos en la edad más joven (0-4 años). No se notificaron casos de PBL en las áreas de alta cobertura, entre los tres recogidos en el RETI-SEOP en toda España (Tabla 25). Para completar este subgrupo de tumores muy raros, hubo tres casos de “Otras neoplasias mixtas y estromales” (subgrupo extendido XIIa4 de la *ICCC-3-2017*) todas ellos mioepiteliomas malignos, dos únicos casos de GIST y un caso de mesotelioma maligno, lo que indica la extremada rareza de estos cánceres en la población infantil.

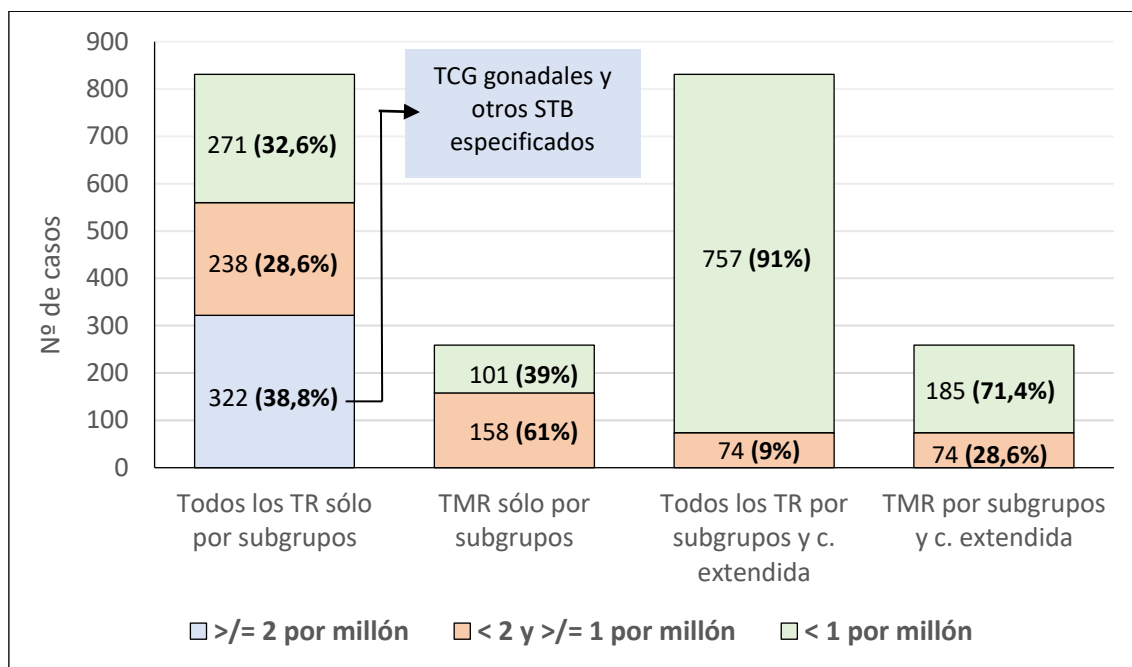


**Figura 26.** Tasa bruta anual (casos nuevos por 10<sup>6</sup> de niñas/os < 15 años) de 2000-2021 de los subgrupos de tumores incluidos en el grupo XI de la *ICCC-3-2017*. RETI-SEHOP en 5 áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). N = 230

Abreviaturas: Carcinomas nasofaríngeos (CNF). Carcinomas adrenocorticales (CAC)



**Figura 27.** Variación en diferentes cohortes temporales (2000-2009, 2010-2014, 2015-2019 y 2020-2021) de la tasa bruta (casos nuevos por 10<sup>6</sup> de niñas/os < 15 años) de los subgrupos de tumores incluidos en el grupo XI de la *ICCC-3-2017*. RETI-SEHOP en 5 áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). N = 230



**Figura 28.** Número y distribución porcentual (%) de pacientes con Tumores sólidos catalogados como raros (incluye TCG extracraneales, Otros Tumores raros y Tumores muy raros) solo por subgrupos o por subgrupos y clasificación extendida con tasas de incidencia anuales  $\geq 2$  casos/millón, entre  $< 2$  y  $\geq 1$ /millón y  $< 1$ /millón de niñas/os de 0-14 años. RETI-SEHOP en 5 áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo 2000-2021.

Tumores sólidos raros (TR); N = 831. Tumores muy raros (TMR); N = 259.

Abreviaturas: TCG (Tumores de células germinales). STB (Sarcomas de tejidos blandos).



**Tabla 31.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población de 0-14 años) de Tumores de Células Germinales (TCG) extracraneales en España (RETI-SEHOP). Grupos diagnósticos, subgrupos, subclasificación extendida. Áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo completo 2000-2021 (en negrita) y diferentes cohortes de incidencia

ICCC-3-2017 (adaptada)	2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		2000-2021	
	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta
<b>X_“TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES EXTRACRANEALES”</b>									<b>208</b>	<b>3,79</b>
Xb_TCG EXTRACRAN/EXTRAGON	38	1,6	13	0,98	18	1,38	7	1,4	<b>76</b>	<b>1,38</b>
Xb1_Germinomas	3	0,12	1	0,07	1	0,07	0	0	<b>5</b>	<b>0,09</b>
Xb2_Teratomas	15	0,63	6	0,45	10	0,76	1	0,2	<b>32</b>	<b>0,58</b>
Xb3_Carcinomas embrionarios	2	0,08	0	0	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,01</b>
Xb4_T. del saco vitelino (TSE)	17	0,72	6	0,45	7	0,53	5	1	<b>35</b>	<b>0,63</b>
Xb5_Coriocarcinomas	1	0,04	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Xb6_Otros y no especificados	0	0	0	0	0	0	1	0,2	<b>1</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Xc_TCG GONADALES	49	2,08	33	2,49	34	2,61	16	3,2	<b>132</b>	<b>2,41</b>
Xc1_Germinomas	4	0,17	3	0,22	9	0,69	2	0,4	<b>18</b>	<b>0,32</b>
Xc2_Teratomas	19	0,8	12	0,9	8	0,61	7	1,4	<b>46</b>	<b>0,83</b>
Xc3_Carcinomas embrionarios	2	0,08	0	0	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>
Xc4_TSE	17	0,72	11	0,83	11	0,84	3	0,6	<b>42</b>	<b>0,76</b>
Xc5_Coriocarcinomas	2	0,08	1	0	0	0	0	0	<b>3</b>	<b>0,05</b>
Xc6_Tumores mixtos gonadales	5	0,21	6	0,45	6	0,46	4	0,8	<b>21</b>	<b>0,38</b>

## RESULTADOS

**Tabla 32.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población de 0-14 años) de “Tumores renales raros” y “Tumores hepáticos raros” en España (RETI-SEHOP). Grupos diagnósticos, subgrupos, subclasificación extendida. Áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo completo 2000-2021 (en negrita) y diferentes cohortes de incidencia

ICCC-3-2017 (adaptada)	2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		2000-2021	
	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta
<b>VI_“TUMORES RENALES RAROS”</b>	14	0,59	5	0,37	11	0,84	4	0,8	<b>34</b>	<b>0,62</b>
Vla_“Nefroblastomas” (No. T. Wilms)	11	0,46	3	0,22	4	0,3	4	0,8	<b>22</b>	<b>0,4</b>
Via2_Rabdoides renales	6	0,25	1	0,07	0	0	2	0,4	<b>9</b>	<b>0,16</b>
Via3_Sarcomas renales	5	0,21	2	0,15	4	0,3	2	0,4	<b>13</b>	<b>0,23</b>
Vlb_Carcinomas renales	2	0,08	2	0,15	7	0,53	0	0	<b>11</b>	<b>0,2</b>
Vlc_T. Renales no especificados	1	0,04	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>0,01</b>
<b>VII_“TUMORES HEPATICOS RAROS”</b>	10	0,42	4	0,3	11	0,84	0	0	<b>25</b>	<b>0,45</b>
VIIa_T. mesenquimales hepáticos	2	0,08	0	0,07	1	0,03	0	0	<b>5</b>	<b>0,09</b>
VIIa2_Rabdoides hepáticos	1	0,04	0	0	1	0,03	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>
VIIa3_Sarcomas embrionarios	1	0,04	2	0,15	0	0	0	0	<b>3</b>	<b>0,05</b>
VIIb_Carcinomas hepáticos	8	0,34	2	0,15	10	0,76	0	0	<b>20</b>	<b>0,36</b>

**Tabla 33.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población de 0-14 años) de “Tumores óseos raros” en España (RETI-SEHOP). Grupos diagnósticos, subgrupos, subclasificación extendida. Área de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo completo 2000-2021 (en negrita) y diferentes cohortes de incidencia

ICCC-3-2017 (adaptada)	2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		2000-2021	
	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta
<b>VIII_“TUMORES ÓSEOS RAROS”</b>	8	0,34	4	0,3	3	0,23	5	1	<b>20</b>	<b>0,36</b>
VIIIb_Condrosarcomas	2	0,08	2	0,15	0	0	2	0,4	<b>6</b>	<b>0,1</b>
VIIIc_Ewing óseos	3	0,12	2	0,15	0	0	0	0	<b>5</b>	<b>0,09</b>
VIIIc2_PNETp óseos	3	0,12	2	0,15	0	0	0	0	<b>5</b>	<b>0,09</b>
VIIId_Otros óseos especificados	3	0,12	0	0	3	0,23	3	0,6	<b>9</b>	<b>0,16</b>
VIIId1_Neoplasias óseas fibrosas	1	0,04	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>0,01</b>
VIIId2_Cordomas	2	0,08	0	0	0	0	2	0,4	<b>4</b>	<b>0,03</b>
VIIId3_Tumores odontogénicos	0	0	0	0	1	< 0,01	0	0	<b>1</b>	<b>0,01</b>
VIIId4-Miscelánea tum. óseos	0	0	0	0	2	0,15	1	0,2	<b>3</b>	<b>0,05</b>

## RESULTADOS

**Tabla 34.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población de 0-14 años) de Sarcomas de tejidos blandos no rabdomiosarcomas (STB-NR) en España (RETI-SEHOP). Grupos diagnósticos, subgrupos, subclasificación extendida. Área de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo completo 2000-2021 (en negrita) y diferentes cohortes de incidencia

<i>ICCC-3-2017</i> (adaptada)	2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		2000-2021	
	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta
<b><i>IX_ "SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS (STB) Y OTROS SARCOMAS EXTRAÓSEOS NO RABDOMIOSARCOMAS"</i></b>									<b>285</b>	<b>5,2</b>
IXb_Fibrosarcomas	25	1,06	8	0,6	14	1,07	3	0,6	<b>50</b>	<b>0,91</b>
IXb1_Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos	15	0,63	7	0,52	11	0,84	3	0,6	<b>36</b>	<b>0,65</b>
IXb2_Tumores de vainas nerviosas periféricas	10	0,42	1	0,07	3	0,23	0	0	<b>14</b>	<b>0,25</b>
IXc_Sarcoma de Kaposi	0	0	0	0	3	0,23	0	0	<b>3</b>	<b>0,05</b>
IXd_Otros STB especificados	86	3,65	37	2,79	53	4,07	14	2,8	<b>190</b>	<b>3,46</b>
IXd1_Ewing y Askin de tejidos blandos	10	0,42	5	0,37	17	1,3	7	1,4	<b>39</b>	<b>0,71</b>
IXd2_PNETp de tejidos blandos	23	0,97	8	0,6	1	0,07	0	0	<b>32</b>	<b>0,58</b>
IXd3_Rabdoides extrarenales	8	0,34	3	0,22	5	0,38	2	0,4	<b>18</b>	<b>0,32</b>
IXd4_Liposarcomas	1	0,04	3	0,22	3	0,23	1	0,2	<b>8</b>	<b>0,14</b>
IXd5_Tumores fibrohistiocíticos	8	0,34	3	0,22	7	0,53	1	0,2	<b>19</b>	<b>0,34</b>
IXd6_Leiomiomas	2	0,08	1	0,07	1	0,07	0	0	<b>4</b>	<b>0,04</b>
IXd7_Sarcomas sinoviales	23	0,97	9	0,68	13	0,99	2	0,4	<b>47</b>	<b>0,85</b>
IXd8_Tumores de vasos sanguíneos	4	0,17	0	0	2	0,15	0	0	<b>6</b>	<b>0,1</b>
IXd9_Neoplasias óseas y condromatosas de t. blandos	2	0,08	1	0,07	0	0	0	0	<b>3</b>	<b>0,05</b>
IXd10_STB alveolares	2	0,08	0	0	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>
IXd11_Miscelánea de STB	3	0,12	4	0,3	4	0,3	1	0,2	<b>12</b>	<b>0,11</b>
IXe_STB no especificados	18	0,76	12	0,9	7	0,53	5	1	<b>42</b>	<b>0,76</b>

**Tabla 35.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población de 0-14 años) de Tumores muy raros (incluye subgrupos IVb, Xd y Xd, y grupos XI y XII de la *ICCC-3-2017*) en España (RETI-SEHOP). Grupos diagnósticos, subgrupos, subclasificación extendida. Área de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra). Periodo completo 2000-2021 (en negrita) y diferentes cohortes de incidencia. Abreviaturas: GIST (Tumor del estroma gastrointestinal). BP y BPP (Blastomas pulmonares y pleuropulmonares)

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada en grupo principal)	2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		<b>2000-2021</b>	
	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	<b>N</b>	<b>Tasa bruta</b>
<b>IV_ "TUMORES DE CÉLULAS NERVIOSAS PERIFÉRICAS (SNP) RAROS"</b>										
IVb_Otros tumores del SNP	4	0,17	1	0,07	4	0,3	0	0	<b>9</b>	<b>0,16</b>
<b>X_ "TUMORES GONADALES NO GERMINALES"</b>									<b>4</b>	<b>0,06</b>
Xd_Carcinomas gonadales	0	0	1	0,07	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>0,01</b>
Xe_Tumores gonadales no especificados	0	0	0	0	0	0	3	0,6	<b>3</b>	<b>0,05</b>
<b>XII_ OTRAS NEOPLASIAS Y NO ESPECIFICADOS</b>									<b>16</b>	<b>0,29</b>
XIIa_Otros tumores especificados	2	0,08	4	0,3	5	0,38	3	0,6	<b>14</b>	<b>0,25</b>
XIIa1_GIST	1	0,04	0	0	1	0,07	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>
XIIa2_Pancreatoblastoma	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
XIIa3_BP y BPP	1	0,04	4	0,3	1	0,07	2	0,4	<b>8</b>	<b>0,14</b>
XIIa4_Otras neoplasias mixtas y estromales	0	0	0	0	2	0,15	1	0,2	<b>3</b>	<b>0,05</b>
XIIa5_Mesoteliomas	0	0	0	0	1	0,07	0	0	<b>1</b>	<b>0,01</b>
XIIb_Otros tumores malignos no especificados	2	0,08	0	0	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>

## RESULTADOS

<b>ICCC-3-2017</b> (adaptada en grupo principal)	2000-2009		2010-2014		2015-2019		2020-2021		2000-2021	
	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta	N	Tasa bruta
<b>XI_OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIALES Y MELANOMAS</b>									<b>230</b>	<b>4,19</b>
Xia_Carcinomas adrenocorticales	4	0,17	2	0,15	1	0,07	2	0,4	<b>9</b>	<b>0,16</b>
Xlb_Carcinomas tiroideos	30	1,27	10	0,75	25	1,92	9	1,8	<b>74</b>	<b>1,35</b>
Xlc_Carcinomas nasofaríngeos	2	0,08	1	0,07	3	0,23	3	0,6	<b>9</b>	<b>0,16</b>
Xld_Melanomas	20	0,85	8	0,6	10	0,76	3	0,6	<b>41</b>	<b>0,74</b>
Xle_Carcinomas de piel	5	0,21	1	0,07	3	0,23	0	0	<b>9</b>	<b>0,16</b>
Xlf_Otros carcinomas y no especificados	26	1,1	29	2,16	25	1,92	8	1,6	<b>88</b>	<b>1,6</b>
Xlf 1_Carcinomas de glándulas salivares	6	0,25	4	0,3	3	0,23	1	0,2	<b>14</b>	<b>0,25</b>
Xlf 2_Carcinomas de colon y recto	0	0	4	0,3	1	0,07	0	0	<b>5</b>	<b>0,09</b>
Xlf 3_Carcinomas de apéndice	8	0,34	16	1,2	12	0,92	4	0,8	<b>40</b>	<b>0,73</b>
Xlf 4_Carcinomas de pulmón	4	0,17	0	0	1	0,07	1	0,2	<b>6</b>	<b>0,1</b>
Xlf 5_Carcinomas de timo	0	0	1	0,07	3	0,23	0	0	<b>4</b>	<b>0,06</b>
Xlf 6_Carcinomas de mama	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
Xlf 7_Carcinomas de cérvix uterino	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
Xlf 8_Carcinomas de vejiga	5	0,21	0	0	0	0	0	0	<b>5</b>	<b>0,09</b>
Xlf 9_Carcinomas del ojo	0	0	2	0,15	0	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>
Xlf 10_Carcinomas de otros sitios especificados	3	0,12	2	0,15	4	0,3	1	0,2	<b>10</b>	<b>0,18</b>
Xlf 11_Carcinomas de sitios no especificados	0	0	0	0	1	0,07	1	0,2	<b>2</b>	<b>0,03</b>

(Tabla 35 continua)

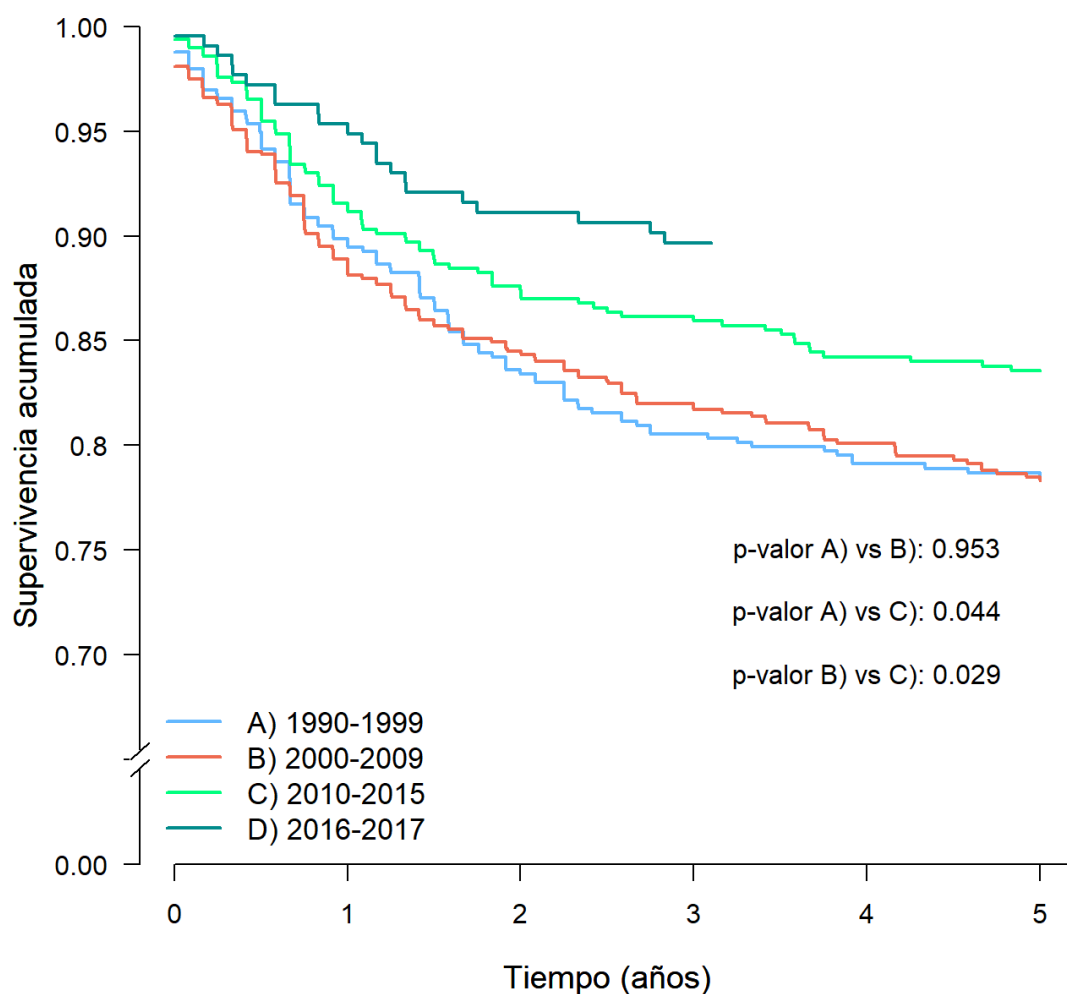
#### 4. SUPERVIVENCIA OBSERVADA (SG)

##### 4.1. DE LOS TUMORES RAROS AGRUPADOS:

El análisis de la supervivencia observada o supervivencia global (SG) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para 1.893 tumores raros (TCG extracraneales, Otros tumores raros y Tumores muy raros) en la **población infantil** (< 15 años) diagnosticados a lo largo de 28 años (1990-2017) fue analizada en diferentes cohortes temporales (1990-1999, 2000-2009, 2010-2025 y 2016-2017), se muestra en la Figura 29 y Tabla 36, y se comenta a continuación:

- Para la SG **a 3 años** se observó que para los pacientes diagnosticados entre 1990 a 1999 inclusive fue del 81% (IC95%: 77-84%) y del 82% (79-85%) para la siguiente cohorte temporal (2000-2009). Entre los casos analizados entre 2010-2015 ésta fue del 86% (83-89%). Para el intervalo más reciente y actualizado para el que se disponían datos de seguimiento, y que fue el correspondiente a 2016-2017, la SG aumentó al 90% (86-94%).
- Al estudiar la SG **a 5 años**, se encontró que ésta había disminuido al 78% (IC95%: 75-82%) para el mismo número de pacientes diagnosticados entre 1990 y 1999. Lo mismo ocurrió con los casos diagnosticados en los siguientes 10 años con la misma SG e IC del 95% que los del periodo previo. La SG fue del 84% (80-87%) para los tumores raros diagnosticados de 2010 a 2015 inclusive. Comparando la tasa de supervivencia de este periodo temporal más reciente con las de 1990-1999 y 2000-2009, ésta fue significativamente más alta ( $p = 0,044$  y  $0,029$ , respectivamente). En cada cohorte se observó una meseta de supervivencia a partir del cuarto año de seguimiento, pero no se pudieron presentar las estimaciones de supervivencia libre de enfermedad (SLE) porque los datos para su cálculo no estaban actualizados de manera confiable.

Como se mencionó anteriormente, debido a que el RETI-SEHOP no tiene un número de casos reportados en **adolescentes** representativo del cáncer en este grupo de edad <sup>(23)</sup>, no tenemos datos fiables que muestren la supervivencia de estos cánceres raros en adolescentes a nivel nacional.



**Figura 29 y Tabla 36.** Supervivencia observada (SG) a 3 y 5 años del diagnóstico con intervalos de confianza del 95% para el total de Tumores raros (TCG extracraneales, Otros tumores raros y Tumores muy raros) registrados en RETI-SEHOP; edad 0-14 años, por cohortes de año de incidencia entre 1900-2015, y SG a 3 años para la cohorte 2016-2017. Curva de Kaplan-Meier y *logrank* para la SG a 5 años entre las diferentes cohortes. Número total de casos (N) = 1.893

Periodo diagnóstico	N	Supervivencia 3 años	Supervivencia 5 años
1990-1999	502	81% (77-84%)	78% (75-82%)
2000-2009	678	82% (79-85%)	78% (75-82%)
2010-2015	496	86% (83-89%)	84% (80-87%)
2016-2017	217	90% (86-94%)	



4.2. DE TODOS LOS SUBGRUPOS Y ALGUNOS DE TIPOS CONCRETOS:

Para calcular las tasas de supervivencia observada (SG) a 5 años, se analizaron los datos de tres “grupos principales” de tumores sólidos raros (TCG extracraneales, Otros tumores raros y Tumores muy raros), donde de 1990 a 2015 inclusive (26 años) se diagnosticaron 1.676 pacientes distribuidos en diferentes subgrupos y/o subgrupos extendidos concretos de la *ICCC-3-2017*, proporcionándose datos sobre tumores con  $\geq 10$  casos durante todo este periodo tiempo. Las diferentes SG con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) están reflejadas en las Tablas 37, 38 y 39, y se comentan a continuación:

**A) TCG extracraneales (Tabla 37):**

Para este tipo de tumores se observó una supervivencia especialmente buena en la infancia, siendo mejor para los tumores gonadales (95%) frente a los tumores extragonadales fuera del SNC (83%), donde encontramos diferentes localizaciones como la cervical anterior, mediastino o sacrococcígea, cuyo pronóstico puede variar según su localización y estadio <sup>(228)</sup>, datos que no fueron analizados en este trabajo.

**Tabla 37.** Supervivencia observada a 5 años (IC del 95%) para “Tumores de células germinales (TCG) extracraneales”. Casos incluidos en RETI-SEHOP; edad 0-14 años. Periodo de diagnóstico 1990-2015

ICCC-3-2.017 (adaptada)	N	Supervivencia 5 años
<b>X_TCG EXTRACRANEALES</b>	437	89% (85-93%)
Xb_TCG extracraneales/extragonadales	174	83% (77-88%)
Xc_TCG gonadales	263	95% (92-98%)

### B) Otros Tumores raros (Tabla 38):

Del total de este grupo, los tumores hepáticos raros tuvieron la tasa de supervivencia más baja (44%) en comparación con los tumores renales raros (59%), todos los STB-NR en su conjunto (71%), y los tumores óseos raros (77%).

Entre los **Tumores renales raros**, los rabdoides y sarcomas renales en su conjunto tuvieron una SG a 5 años del 41% (IC95%: 28-59%), teniendo en cuenta que la reflejada para los tumores rabdoides renales fue del 23% (ver subapartado 5.1 de Resultados). Sin embargo, la tasa supervivencia para el carcinoma renal se elevó al 85% (72-100%).

En cuanto a la mayoría de los casos incluidos como **Tumores hepáticos raros** encontramos a los carcinomas hepáticos (84% de todos los cánceres raros en esta localización) con una SG del 37%, sin distinguir entre los diferentes histiotipos recogidos (fibrolamelares y carcinomas hepatocelulares SAI).

Entre el total de los **Tumores óseos raros**, la SG para el condrosarcoma fue del 82%, ligeramente superior que la de los PNETp óseos (VIIIc2 de la *ICCC-3-2017*) con un 75% (60-93%). “Otros tumores óseos especificados” presentaron la misma SG con diferente IC (57-100%). Los cordomas, incluidos en este último subgrupo, tuvieron una tasa de supervivencia del 70% (47-100%).

Cuando nos referimos a la supervivencia observada dentro del grupo **Sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomas (STB-NR)**, para los fibrosarcomas fue del 78%, seguido del heterogéneo subgrupo de “Otros STB especificados” con un 70% y los “STB no especificados” con un 66%. El sarcoma de Kaposi (un único caso para este análisis) no fue evaluado. Lo mismo sucedió para diferentes subgrupos extendidos/histiotipos concretos (IXb3, IXd9, IXd10, IXd11 de la *ICCC-3-2017*) todos con menos de 10 casos. El más frecuente de todos estos **“Sarcomas raros”**, fue el sarcoma sinovial con una SG del 87% (IC95%: 80-94%). Los tumores rabdoides extracraneales/extrarenales no hepáticos tuvieron la tasa de supervivencia más baja (32%).

**Tabla 38.** Supervivencia observada a 5 años (IC del 95%) para tumores incluidos en el grupo "Otros Tumores raros" (Renales raros, Hepáticos raros, Óseos raros y STB-NR). Casos incluidos en RETI-SEHOP; edad 0-14 años. Periodo de diagnóstico 1990-2015

<i>ICCC-3-2017</i> (adaptada)	N	Supervivencia 5 años
<b>VI_ "TUMORES RENALES RAROS"</b>	69	59% (49-72%)
Vla_ "Nefroblastomas no Tum. de Wilms"	41	41% (28-59%)
Vla1_ Rabdoides renales	22	23% (11-49%)
Vla2_ Sarcomas renales	19	61% (42-88%)
Vlb- Carcinomas renales	26	85% (72-100%)
<b>VII_ "TUMORES HEPATICOS RAROS"</b>	39	44% (30-63%)
VIIb- Carcinomas hepáticos	27	37% (22-61%)
<b>VIII_ "TUMORES ÓSEOS RAROS"</b>	63	77% (67-88%)
VIIIb_ Condrosarcomas	18	82% (65-100%)
VIIIc2- PNETp óseos	29	75% (60-93%)
VIIId_ Otros tumores óseos especificados	16	75% (57-100%)
VIIId2_ Cordomas	10	70% (47-100%)
<b>IX_ "STB-NR"</b>	561	71% (67-75%)
IXb_ Fibrosarcomas	106	78% (70-86%)
IXb1_ Tum. fibroblásticos y miofibroblásticos	71	86% (78-94%)
IXb2- Tum. de las vainas nerviosas	34	64% (50-83%)
IXc_ Sarcoma de Kaposi	1	< 10 casos
IXd_ Otros STB especificados	373	70% (65-75%)
IXd1_ Ewing y Askin de STB	70	66% (55-78%)
IXd2_ PNETp de tejidos blandos	83	63% (54-75%)
IXd3_ Rabdoides extrarenales	31	32% (19-54%)
IXd4_ Liposarcomas	11	78% (55-100%)
IXd5_ Tumores fibrohistiocíticos	30	89% (78-100%)
IXd6_ Leiomiomas	17	82% (66-100%)
IXd7_ Sarcomas sinoviales	88	87% (80-94%)
IXd11_ Miscelánea de STB	21	46% (28-74%)
IXe_ STB no especificados	81	66% (57-77%)

Abreviaturas: IC del 95% (Intervalo de confianza del 95%). STB-NR (Sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomas). PNETp (Tumor neuroectodérmico primitivo periférico)

### C) Tumores muy raros (Tabla 39):

De todos los tumores muy raros (TMR) en niños, la SG para los **Tumores del SNP raros** (feocromocitomas y paragangliomas malignos, neuroblastomas olfatorios y meduloepiteliomas del cuerpo ciliar) fue del 91%, idéntica que la de **Tumores gonadales no germinales**. En el heterogéneo grupo XI de la *ICCC-3-2017* (**Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos**) fue del 89%, y para el grupo XII (**Otras neoplasias y no especificadas**) disminuyó al 66%.

Por subgrupos del grupo XI, la SG a 5 años fue del 100% para carcinomas tiroideos y cutáneos, del 86% para carcinomas nasofaríngeos, 85% para melanomas y se redujo al 72% para carcinomas adrenocorticales. En el variado subgrupo XI<sub>f</sub> de la *ICCC-3-2017* (Otros carcinomas y no especificados) en el que se recolectaron carcinomas de otras muy diferentes localizaciones, la supervivencia observada (SG) fue del 84%. No se presentan datos para la mayor parte de los subgrupos extendidos, porque la mayoría tenían menos de 10 casos en el momento del análisis; pero si para los que presentaron un mayor número de casos. Entre ellos estaban los carcinomas de glándulas salivares (XI<sub>f</sub>1 de la *ICCC-3-2017*) con una SG del 88%. Los carcinomas del apéndice (XI<sub>f</sub>3 de la *ICCC-3-2017*), que incluyen a los tumores carcinoides en esta localización, tuvieron una supervivencia del 100%, dato también reflejado dentro de la sección 5.2 de Resultados dentro del análisis de supervivencia de los tumores neuroendocrinos (TNE) dentro de los endocrinos.

Finalmente, en el grupo principal XII de la *ICCC-3-2017* ocurrió lo mismo que con el previo como prototipos de tumores muy raros en la infancia; ya que la mayoría de ellos presentaron menos 10 casos a lo largo de 26 años. En el subgrupo XII<sub>a</sub> de la *ICCC-3-2017* (“Otros tumores especificados”) la supervivencia observada fue del 64%, considerando que el subgrupo extendido más numeroso que fue el XII<sub>a</sub>3 (blastomas pulmonares y pleuropulmonares), tuvo una SG del 57%. Para “Otros tumores malignos no especificados”, la supervivencia a 5 años fue del 69%.

**Tabla 39.** Supervivencia observada a 5 años (IC del 95%) para tumores incluidos en el grupo “Tumores muy raros” (subgrupos IVb, Xd y Xe, y grupos XI y XII de la *ICCC-3-2017*). Casos incluidos en RETI-SEHOP; edad 0-14 años. Periodo de diagnóstico 1990-2015

<i>ICCC-3-2017</i> (adaptada)	N	Supervivencia 5 años
<b>IV_ "TUMORES DEL SNP RAROS"</b>		
IVb_Otros tumores de células nerviosas periféricas	11	91% (75-100%)
<b>X_ "TUMORES GONADALES NO GERMINALES"</b>	11	91% (75-100%)
Xd_Carcinomas gonadales	7	< 10 casos
Xe_Tumores gonadales no especificados	4	< 10 casos
<b>XI_ OTRAS NEOPLASIAS EPITELIALES Y MELANOMAS</b>	444	89% (86-92%)
XIa_Carcinomas adrenocorticales	33	72% (58-89%)
XIb_Carcinomas tiroideos	142	100% (100-100%)
XIc_Carcinomas nasofaríngeos	37	86% (75-98%)
XId_Melanomas	66	85% (77-95%)
XIe_Carcinomas de piel	13	100% (100-100%)
XIf_Otros carcinomas y no especificados	153	84% (78-90%)
XIf 1_Carcinomas glándulas salivares	25	88% (75-100%)
XIf 3_Carcinomas apéndice	51	100% (100-100%)
XIf 4_Carcinomas pulmón	13	92% (77-100%)
XIf 10_Carcinomas otros sitios especificados	30	76% (62-93%)
XIf 11_Carcinomas sitios no especificados	13	46% (26-83%)
<b>XII_ OTRAS NEOPLASIAS Y NO ESPECIFICADOS</b>	41	66% (53-82%)
XIIa_Otros tumores especificados	28	64% (49-85%)
XIIa3-Blastoma pulmonar y pleural	21	57% (39-83%)
XIIb_Otros tumores malignos no especificados	13	69% (48-99%)

Abreviaturas: IC del 95% (Intervalo de confianza del 95%). SNP (Sistema nervioso periférico)

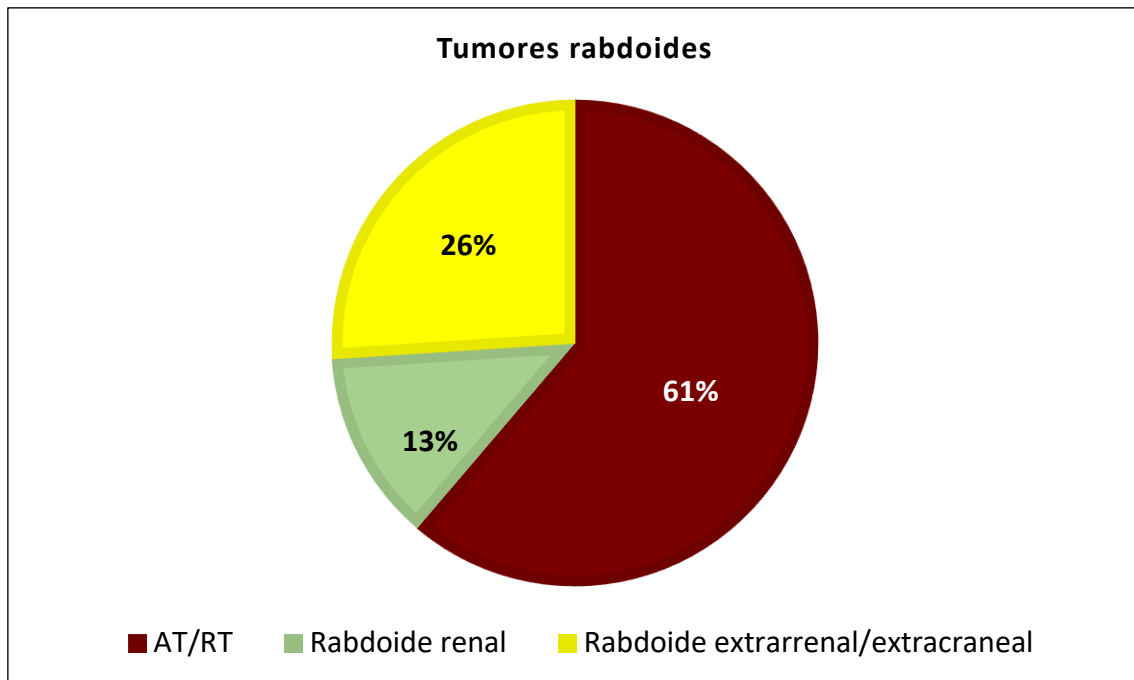
### 5. ANÁLISIS DE GRUPOS/TIPOS DE TUMORES RAROS CONCRETOS

En estos análisis se incluyen a diferentes grupos o tipos de tumores específicos como los “Tumores rabdoideos” y los “Tumores endocrinos”, entre los que se encuentran diferentes tipos de tumores dentro de tres subgrupos de la clasificación extendida del grupo principal III de la *ICCC-3-2017* (“Tumores del SNC y miscelánea de otras neoplasias intracraneales e intraespinales”). Estos tres (tumores rabdoideos del SNC, tumores hipofisarios y craneofaringiomas) son también considerados tumores epidemiológicamente muy raros <sup>(63)</sup>, como ocurre con otros tumores del SNC cuando se analizan sus tasas de incidencia dentro del subgrupo de la clasificación extendida <sup>(23)</sup>. Algunos de los datos de diferentes tumores extracraneales que entran dentro de estos dos grupos propios, se han presentado previamente.

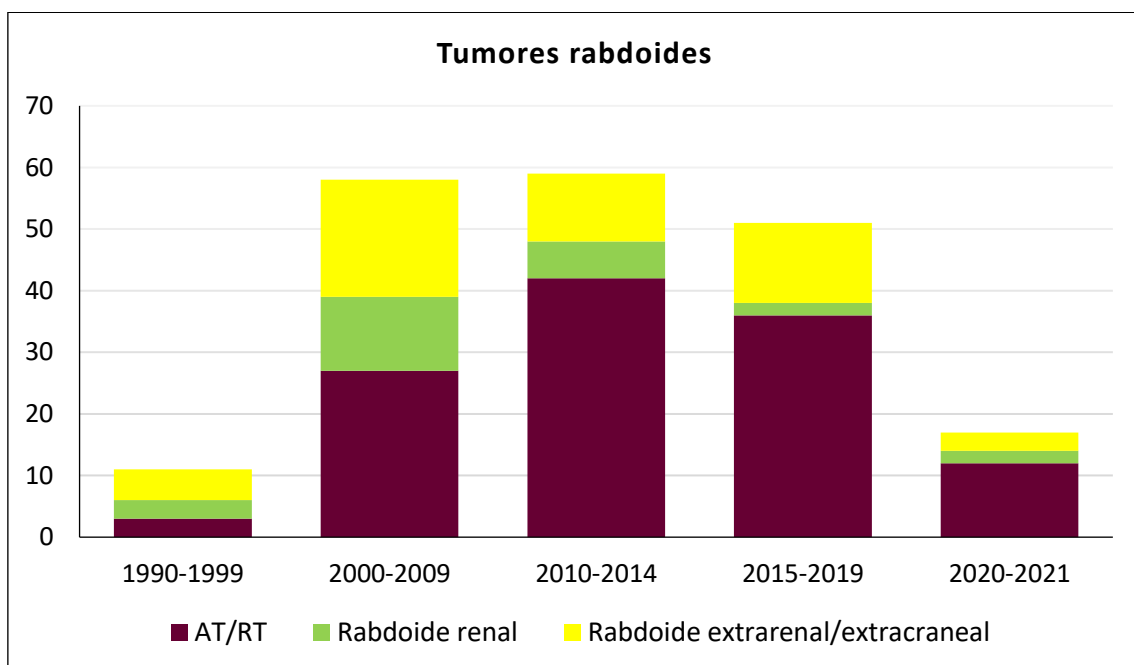
#### 5.1. TUMORES RABDOIDES

Según la clasificación *ICCC-3-2017*, los tumores rabdoideos se dividen en tumores rabdoideos intracraneales/intraespinales (en adelante, tumores rabdoideos del SNC o AT/RT; IIIc4), tumores rabdoideos renales (VIa2), tumores rabdoideos hepáticos (VIIa2) y tumores rabdoideos de tejidos blandos (IXd3). Desde el punto de vista clínico, los dividimos en tres tipos principales: AT/RT, tumores rabdoideos renales y tumores rabdoideos extrarenales/extracraneales que son todos los que surgen en cualquier tejido blando del cuerpo fuera del riñón, incluido el hígado <sup>(229)</sup>.

Se reportaron al RETI-SEHOP un total de 196 casos (FR del 0,75%) durante 32 años (1990-2021) de los cuales 120 (61%) fueron AT/RT, 26 (13%) rabdoideos renales y 51 (26%) tumores rabdoideos extrarenales/extracraneales (5 en el hígado y 46 en otras partes del cuerpo) (Figura 30). El número y proporción de casos varía según el periodo temporal. De 1990 a 1999 se registraron un total de 9 casos en 10 años. A partir del año 2000 se observó un aumento de casos mucho mayor que en el periodo previo, predominando siempre los AT/RT (Figura 31). La frecuencia relativa del tumor rabdoide del SNC fue del 0,46% de todos los cánceres infantiles notificados al RETI-SEHOP de 1990 a 2021 inclusive, del 0,18% para el rabdoide de partes blandas y del 0,1% para el renal.



**Figura 30.** Distribución de los Tumores rabdoides en niñas/os (0-14 años); RETI-SEHOP de 1990-2021 (N = 196)



**Figura 31.** Número de casos de los diferentes tipos de Tumores rabdoides en niñas/os (0-14 años) por cohortes de año de incidencia entre 1990 y 2021 inclusive; RETI-SEHOP (N = 196)

La mediana de la edad de los pacientes a lo largo de todas las cohortes temporales fue de un año (rango intercuartil: 0-3 años), lo que traduce que son cánceres que predominan en niños pequeños ( $\leq 4$  años) independientemente de su localización.

Fueron más frecuentes en varones (F/M; 1/1,1) durante todo el periodo del estudio (32 años), y no se encontraron diferencias entre los diferentes tipos o localizaciones.

No fue posible saber cuántos casos estaban asociados a un síndrome de predisposición a tumor rabdoide; porque este dato no estaba disponible en la base de datos del RETI-SEHOP.

La supervivencia observada a 5 años entre 1990 y 2015 fue del 25% para los AT/RT, 23% para rabdoides renales, y 31% para rabdoides de partes blandas (excluyendo a los rabdoides los hepáticos que fueron  $< 10$  casos). Estos datos muestran la baja supervivencia de este tipo de tumores pediátricos raros (Tabla 40) que contrasta con las buenas tasas de supervivencia para otros muchos tipos de tumores raros en la infancia.

**Tabla 40.** Supervivencia observada a 5 años (intervalo de confianza del 95%) para Tumores rabdoides. Casos incluidos en RETI-SEHOP; edad 0-14 años, en el periodo de diagnóstico 1990-2015 (excluidos los rabdoides hepáticos)

Grupo de Tumor rabdoide	N	Supervivencia 5 años
AT/RT	75	25% (16-37%)
Rabdoides renales	22	23% (11-49%)
Rabdoides extrarenales/extracraneales	31	32% (19-4%)

Abreviaturas: AT/RT (Tumores rabdoides/teratoides atípicos)



## 5.2. TUMORES ENDOCRINOS

Este análisis epidemiológico se centró en la población infantil (0-14 años) diagnosticada de 1990 a 2021, incluyendo tumores ubicados en el sistema nervioso central (SNC) como los adenomas y carcinomas hipofisarios (subgrupo extendido IIIe1 de la *ICCC-3-2017*), que desde 2017 pasaron a denominarse tumores neuroendocrinos hipofisarios o pituitarios (*PitNET*)<sup>(230)</sup>, craneofaringiomas (IIIe2 de la *ICCC-3-2017*), y otros tumores neuroendocrinos (TNE) extracraneales como los carcinomas medulares de tiroides (CMT), feocromocitomas (FEO) y paragangliomas (PGL), TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y resto de localizaciones que engloban a los TNE pulmonares<sup>(84,231)</sup>. Los tumores endocrinos restantes fueron carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) y carcinomas adrenocorticales (CAC).

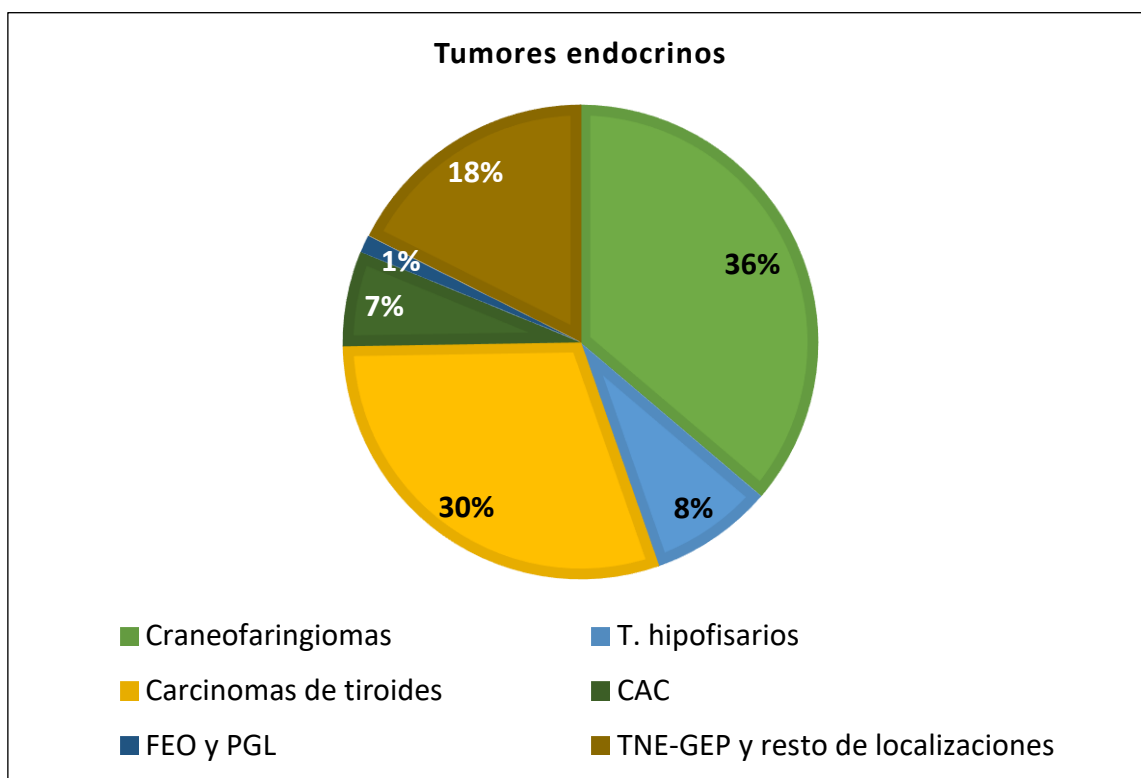
Se incluyeron en el RETI-SEHOP un total de 665 casos de tumores endocrinos, lo que representa el 2,5% de todos los tumores infantiles y el 35,5% de todos los tumores muy raros fuera del SNC a lo largo de 32 años (1990-2021). Su promedio es de 21 casos nuevos por año. El número de casos registrados fue de 138 (1990-1999), 163 (2000-2009), 134 (2010-2014), 164 (2015-2019) y 66 (2020-2021).

Morfológicamente, el tipo de tumor más frecuente fue el craneofaringioma con 241 casos (36% de todos los tumores endocrinos), seguido de los carcinomas tiroideos en el 30% (200 casos), TNE-GEP y resto de localizaciones en el 18% (117 casos), tumores hipofisarios en el 8% (56 casos), carcinomas adrenocorticales en el 7% (43 casos) y feocromocitomas-paragangliomas malignos representaron el 1% con solo 8 casos (Figura 32). Los tumores endocrinos localizados en el SNC (*PitNET* y craneofaringiomas) fueron 297 (1,1% de todos los cánceres infantiles).

La mediana de la edad de los pacientes, excluyendo a los TNE-GEP y resto de localizaciones, fue de 9 años (rango intercuartil: 6-12 años). Todos estos tumores predominaron en el género femenino (F/M; 1,28/1), con una relación que varía de 1,1/1 entre 1990 y 1999 hasta 1,6/1 en los dos últimos años (2020-2021).

En el grupo definido como “TNE-GEP y de otras localizaciones”, constituido principalmente por tumores carcinoides, la mediana de la edad al diagnóstico fue

de 11 años (rango intercuartil: 9-14), con un también predominio en niñas (F/M = 1,3/1), *ratio* muy similar al resto de tumores endocrinos.



**Figura 32.** Distribución de los Tumores endocrinos en niñas/os (0-14 años) en función del tipo morfológico; RETI-SEHOP de 1990-2021. (N = 665).  
Abreviaturas: Carcinoma adrenocortical (CAC). Feocromocitoma (FEO). Paraganglioma (PGL). Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP)

En los siguientes subapartados se ofrecen otros detalles epidemiológicos y clínicos de los diferentes tumores endocrinos incluidos en esta serie:

#### 5.2.1. Craneofaringiomas:

Se recogieron 241 casos desde 1990 hasta 2021, lo que se corresponde al 0,9% de todos los casos de cáncer infantil (< 15 años) y al 3,9% del total de tumores localizados en el SNC. La supervivencia observada (SG) a 5 años para todos los casos de craneofaringioma en < 15 años diagnosticados de 1990 a 2015 inclusive

fue del 94% con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) entre 91 y 98%, dato reflejado en la Tabla 41.

#### 5.2.2. **Carcinomas adrenocorticales** (subgrupo XIa de la *ICCC-3-2017*):

Fueron 43 casos con frecuencia relativa (FR) del 0,16% y con una incidencia estimada de 0,16 casos nuevos año/millón (Figura 26). El 52% de todos los casos en la población infantil (0-14 años) fueron de 0-4 años (Figura 18 y Tabla 17).

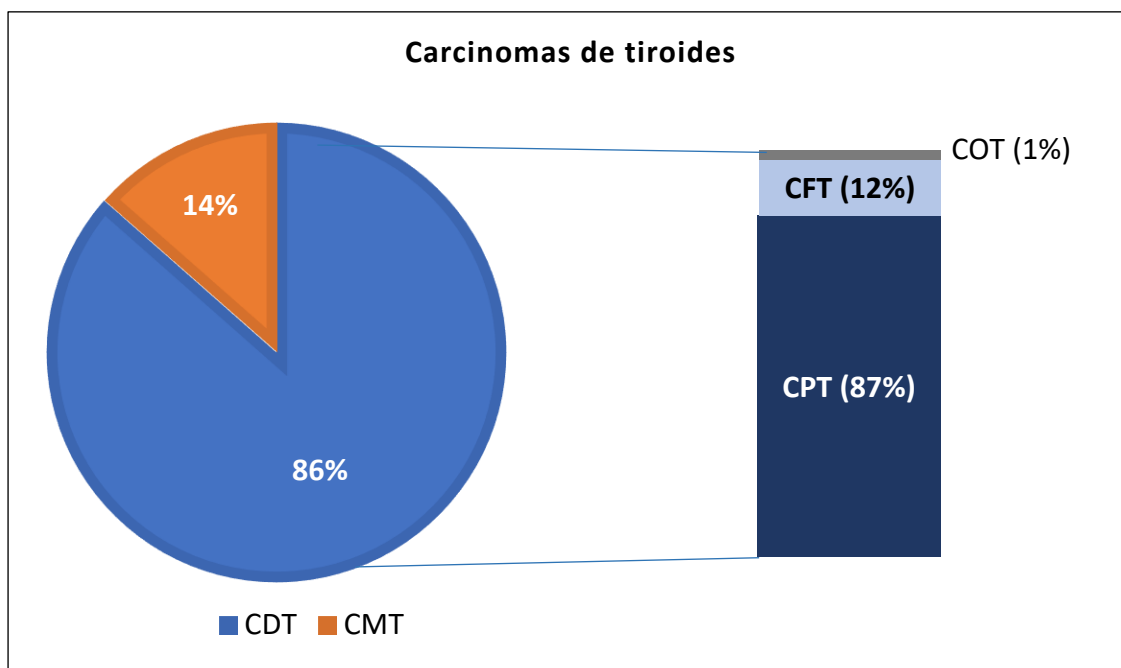
Fue el tipo de tumor endocrino con peor supervivencia a 5 años (72% con un IC95% de 58-89%), como queda presentado en la Tabla 41.

Como ya se comentó previamente, no se dispone de datos en el RETI-SEHOP de los tumores adrenocorticales no malignos como adenomas; aunque se sabe que en estas edades el 90% son malignos y el mismo porcentaje son secretores <sup>(84)</sup>.

#### 5.2.3. **Carcinomas tiroideos** (subgrupo XIb de la *ICCC-3-2017*):

Se recogieron 200 casos en total (FR del 0,76%) y con una incidencia estimada de 1,35 casos nuevos año/millón a estas edades (Figura 26), siendo el tumor de origen endocrino fuera del SNC más frecuente en la población infantil dentro de su categoría de tumor muy raro como el resto de esta serie. El registro de todos estos casos en el RETI-SEHOP habitualmente fue realizado por oncólogos pediatras. Analizados en su conjunto hubo 173 casos de carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) lo que se corresponde a un 86% del total de todos los cánceres de tiroides en esta serie. Adaptados a la nueva clasificación de neoplasias tiroideas de la OMS de 2022 <sup>(232)</sup> sus histiotipos fueron (Figura 33): 150 carcinomas papilares (CPT), 22 foliculares (CFT) y uno oncocítico (COT). Además, 27 casos (14% de todos los cánceres de tiroides) fueron carcinomas medulares de tiroides (CMT), tipo morfológico encuadrado dentro de los tumores neuroendocrinos (TNE). No podemos dar datos sobre cuántos CDT estaban dentro del contexto de un síndrome hereditario como el DICER1 entre otros, ni cuantos CMT estaban asociados a una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2).

La supervivencia de todos los carcinomas tiroideos (CDT y CMT) fue excelente (100% a los 5 años de su diagnóstico) (Tablas 41 y 42).



**Figura 33.** Distribución porcentual por tipos morfológicos de los Carcinomas tiroideos en niñas/os (0-14 años); RETI-SEHOP de 1990-2021 (N = 200). Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT): carcinoma papilar de tiroides (CPT), carcinoma folicular de tiroides (CFT) y carcinoma oncocítico de tiroides (COT). Carcinoma medular de tiroides (CMT).

**Tabla 41.** Supervivencia observada a 5 años (Intervalo de confianza del 95%) para todos los Craneofaringiomas, Carcinomas adrenocorticales y Carcinomas diferenciados de tiroides. Casos incluidos en RETI-SEHOP; edad 0-14 años, en el periodo de diagnóstico 1990-2015

Tipo de tumor endocrino no TNE	N	Supervivencia 5 años
Craneofaringiomas	178	94% (91-98%)
Carcinomas adrenocorticales	33	72% (58-89%)
Carcinomas diferenciados de tiroides	120	100% (100-100%)

#### 5.2.4. Tumores neuroendocrinos (TNE):

Son un amplio grupo de neoplasias que tienen su origen en diversos tejidos estrechamente relacionados por un origen embrionario común a la cresta neural. Las células neuroendocrinas están dispersas en muchos sistemas del cuerpo, por lo

que los TNE pueden surgir en casi cualquier parte del cuerpo <sup>(84,231)</sup>. Muchos de estos pueden estar encuadrados dentro de un MEN u otros tipos de síndromes de predisposición al cáncer (SPC) <sup>(87,96)</sup>, pero esta situación no se analizó en este trabajo al no disponer de ese dato en las variables de registro dentro del RETI. Si nos centramos exclusivamente en el conjunto de TNE en pacientes menores de 15 años recogidos en el RETI-SEHOP, estos fueron 208 casos (31% de todos los tumores endocrinos) repartidos en los siguientes subtipos y localizaciones:

- **Tumores hipofisarios (PitNET):** Se recogieron 56 casos con una frecuencia relativa (FR) del 0,2% sobre el total de cánceres infantiles y el 0,9% de todos los tumores del SNC. No hubo ningún caso de carcinoma pituitario. Todos fueron adenomas hipofisarios que morfológicamente se incluyeron en el RETI-SEHOP como: prolactinomas (N = 9; 16% de *PitNET*), uno caso (2%) de “tumor endocrino funcionante”, y adenomas *SAI (sine altero inscriptione)* o *NOS (not otherwise specified; sin otra especificación)* el 82% restante.

La SG a 5 años para este tipo de TNE localizados en el SNC fue del 100% (Tabla 42).

- **Carcinomas medulares de tiroides (CMT):** Hubo 27 casos (FR del 0,1%), lo que representa el 14% del total de cánceres de tiroides en esta serie, con una SG a 5 años del 100%, como en el resto de los carcinomas tiroideos en menores de 15 años.
- **Feocromocitomas (FEO) y paragangliomas (PGL) malignos:** Son tipos morfológicos incluidos dentro del subgrupo IVb de la *ICCC-3-2017*. Los FEO se encuentran localizados en la médula suprarrenal y son siempre secretores. Los PGL se localizan a nivel del tejido cromafín extraadrenal (desde la base del cráneo hasta la pelvis) y pueden ser secretores o no secretores. En el RETI-SEHOP no se incluyen casos no malignos que, por otro lado, son los más comunes en la edad pediátrica (aproximadamente el 88%) <sup>(84)</sup>. Ambos tipos tumorales, en su vertiente maligna, representaron en esta casuística una tasa de incidencia < 0,2 casos nuevos/millón/año, con 6 casos de FEO y 2 de PGL en toda España.

No se dispone de tasas de supervivencia para estos tipos de tumores dado que eran menos de 10 casos a lo largo de 26 años (Tabla 42), habiendo fallecido un feocromocitoma maligno de esta serie.

- **Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y resto de localizaciones:** Son un grupo de tumores raros que surgen de las células neuroendocrinas que se encuentran en el páncreas y el tracto digestivo, y sus derivados embriológicos incluidos en el timo y el árbol bronquial. En la clasificación más reciente de la OMS se incluyen TNE bien diferenciados (grado 1 a 3), y pobremente diferenciados o carcinomas neuroendocrinos (CNE). Por lo tanto, los TNE se clasifican en función de la histología, el recuento mitótico y el índice proliferativo *Ki-67* en: grado 1 ( $Ki-67 \leq 2\%$ ), grado 2 ( $Ki-67 3\%-20\%$ ), y grado 3 ( $Ki-67 > 20\%$ ). Los CNE son todos grado 3 por definición <sup>(84,231)</sup>.

Casi todos estos tumores dentro de nuestra serie están incluidos dentro del subgrupo X1f de la *ICCC-3-2017* (“Otros carcinomas y no especificados”) y en varios subgrupos extendidos del X1f en función de sus localizaciones (X1f3 apéndice, X1f4 pulmón, X1f10 otros sitios especificados), salvo un caso en la piel (incluido en el subgrupo X1e de la *ICCC-3-2017*). Todos estos TNE (117 casos) representaron el 0,44% de todos los cánceres infantiles (0-14 años) durante un periodo de 32 años (1990-2021). Su topografía y morfología fue la siguiente (Tabla 43):

- Hubo 5 casos de TNE-GEP derivados del páncreas o TNE pancreáticos (un tumor carcinoide, un CNE, un gastrinoma y dos tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes).
- El resto de TNE-GEP localizados a nivel gastrointestinal fueron 91 casos (84 tumores carcinoides apendiculares, dos de intestino delgado y uno de colon, tres CNE apendiculares y un gastrinoma duodenal).
- A nivel bronquiopulmonar hubo 15 tumores carcinoides y dos CNE.
- El resto de TNE en otras localizaciones fueron tres tumores carcinoides en peritoneo, pelvis y piel, y un carcinoma neuroendocrino en la vía biliar.

El término **tumor carcinoide** es una denominación histórica que todavía se usa para describir a los TNE de grado bajo a intermedio que surgen principalmente a nivel intestinal y pulmonar <sup>(84,231)</sup>. El 90,5% de los TNE-GEP y resto de localizaciones (106 casos) eran tumores carcinoides (84 apendiculares, 15 en pulmón y 7 en otras localizaciones que incluye a 4 casos en otras áreas del tracto digestivo como el íleon y el páncreas, y las 3 restantes a nivel de peritoneo, pelvis y a nivel cutáneo (Figura 34).

La supervivencia observada a 5 años para este subgrupo de TNE fue del 97% con un IC del 95% de 92-100%, siendo del 100% en los 51 TNE apendiculares. No se han calculado la SG de otras localizaciones por presentar todas < 10 casos (Tabla 42); pero se conoce que de los 20 casos localizados fuera del apéndice fallecieron 3 pacientes.

**Tabla 42.** Supervivencia observada a 5 años (Intervalo de confianza del 95%) para todos los Tumores neuroendocrinos (TNE). Casos incluidos en RETI-SEHOP; edad 0-14 años, en el periodo de diagnóstico 1990-2015

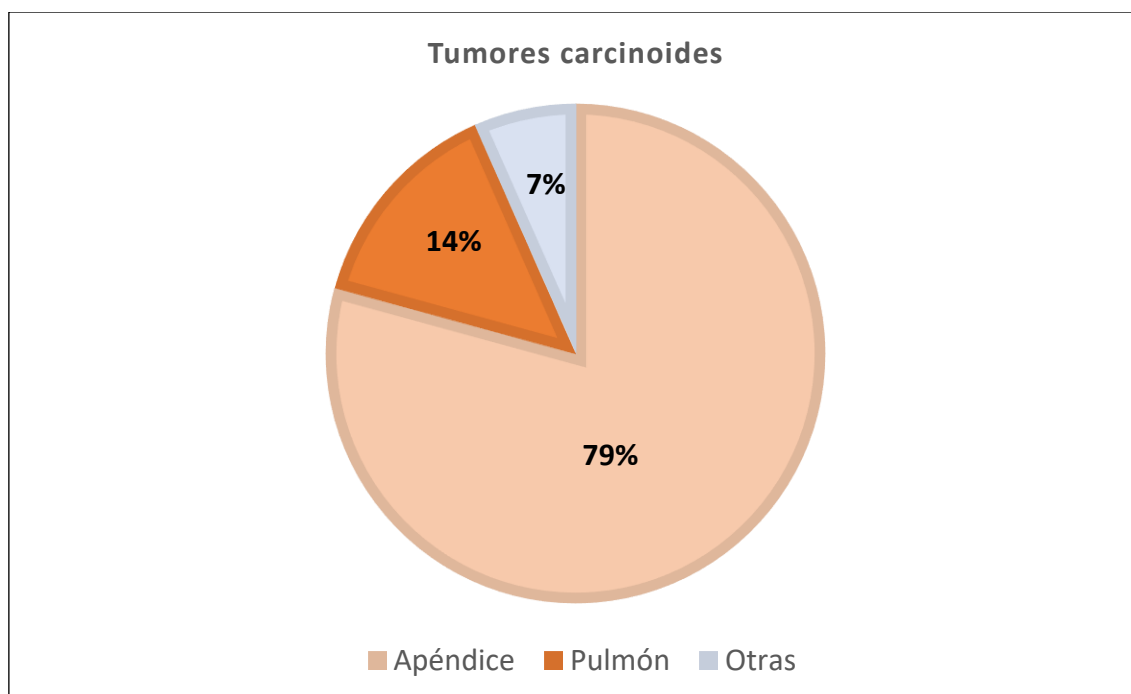
Tipo de TNE	N	Supervivencia 5 años
Tumores pituitarios	32	100% (100-100%)
Feocromocitomas y Paragangliomas	4	< 10 casos
Carcinomas medulares de tiroides	22	100% (100-100%)
TNE-GEP y resto de localizaciones	71	97% (92-100%)
Apéndice	51	100% (100-100%)
Pulmón	9	< 10 casos
Piel	1	< 10 casos
Otros sitios especificados	9	< 10 casos
Sitios no especificados	1	< 10 casos

## RESULTADOS

**Tabla 43.** Número de casos según diferentes tipos morfológicos y localizaciones de los “Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y resto de localizaciones” en la población infantil (0-14 años); RETI-SEHOP de 1990-2021 (N = 117)

Localización		Tipos morfológicos			
		Carcinoides	CNE	Gastrinomas	Otros
TNE pancreáticos (5)		1	1	1	2
TNE gastrointestinales	Apéndice (87)	84	3		
	Intestino delgado y colon (4)	3	0	1	
TNE bronquiopulmonares (17)		15	2		
TNE en otras localizaciones (4)		3	1		
<b>TODAS</b>		<b>106</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

Abreviaturas: TNE (Tumores neuroendocrinos). CNE (Carcinomas neuroendocrinos)



**Figura 34.** Localización de los Tumores carcinoides en niñas/os (0-14 años); RETI-SEHOP de 1990-2021 (N = 106)



A parte, existen otros tumores independientemente de su clasificación morfológica, que pueden aparecer por su localización en órganos endocrinos. En el RETI-SEHOP a lo largo de 32 años hubo un total de 11 casos de tumores localizados a nivel pancreático en la población infantil (5 TNE-GEP, 3 PBL y 3 carcinomas). No se notificó ningún tumor paratiroideo. Tumores gonadales secretores de hormonas, como pudieran ser los tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSL) <sup>(112)</sup>, no fueron evaluados cuantitativamente al no disponer de ese dato clínico.

## **6. CASOS DE ESPAÑA EN OTROS REGISTROS CLÍNICOS NACIONALES**

### **6.1. Registro de tumores tiroideos de la SEEP**

El Grupo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) tuvo abierta una encuesta nacional sobre cáncer de tiroides, así como otra para MEN2A (registros clínicos). Se contactó con el grupo para tratar de compartir esta información y vincularla a los casos recogidos desde 2005 por el RETI (registro epidemiológico). Se nos informó que estos datos no fueron nunca analizados ni comunicados, por lo que a través de esta fuente, no ha sido posible el poder compartirlos para analizar los casos de carcinoma de tiroides recopilados por otro grupo pediátrico como el de tiroides de la SEEP. Tampoco se han podido recoger datos de CMT, feocromocitomas uni o bilaterales y/o adenomas paratiroideos dentro del MEN2A.

Una posible contribución de este trabajo a la SEEP es la casuística epidemiológica de los tumores endocrinos en la población infantil (< 15 años), pero no en adolescentes, registrados por los equipos de Oncología pediátrica de todos los centros informantes españoles entre 1990 y 2021.

### **6.2. Registro Nacional de Melanoma Cutáneo (RNMC)**

El RNMC fue creado en el año 1997 por iniciativa de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Su objetivo es conocer las características del melanoma en España. En 2012 se inició el seguimiento de todos los pacientes diagnosticados y registrados. Posteriormente, el registro se interesó más por los

avances en el diagnóstico (marcadores moleculares), la adopción del nuevo sistema de estadiaje (*AJCC*) y los nuevos tratamientos. Estas nuevas terapias se han ido incorporando a los escasos pacientes afectados de melanoma en la población pediátrica, sobre todo en adolescentes <sup>(82)</sup>. Al contactar con el Grupo Español de Melanoma (GEM) y los responsables del RNMC, se nos informó que los pacientes pediátricos nunca han podido ser registrados, por no cumplir con uno de los criterios de inclusión del citado registro: “paciente mayor de edad con primer diagnóstico de melanoma estadio III, metastásico o irreseccable posterior al 8 de enero 2018 para la primera cohorte de 400 pacientes incluidos, o 1 de enero 2021 para la segunda cohorte y sucesivas”. Por este motivo, no ha sido posible obtener datos sobre el melanoma cutáneo en la población pediátrica y especialmente en adolescentes, donde los 11 casos recogidos en el RETI (casos observados) a lo largo de 32 años fueron mucho menos de los casos esperados (estimados en unos 270 casos, que es aproximadamente tres veces el número de casos de melanoma en menores de 15 años). Entonces se planteó obtener estos datos desde la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) creada en 2010, de la que el RETI-SEHOP es miembro. Se rechazó recabar la información de esta fuente, ya que su cobertura para la población que nos ocupa no superaba el 40% <sup>(23)</sup>.

### 6.3. Registro de Carcinomas adrenocorticales *ICARO* del GETTHI

En 2017 se puso en marcha el proyecto de registro *ICARO* bajo el auspicio del Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI), más tarde renombrado GETTHI (Grupo Español de Oncología Transversal de Tumores Huérfanos e Infrecuentes), y la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición). Su objetivo es recoger el mayor número posible de casos de carcinomas adrenocorticales (CAC) de forma homogénea y uniforme, y así poder conocer la incidencia y prevalencia de este tumor tan raro en nuestro entorno, además de obtener información sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados, y más a largo plazo, disponer de datos de morbilidad y mortalidad.

El registro *ICARO*, aunque está abierto para todas las edades, no se ha llegado a difundir al resto de oncólogos pediátricos desde el grupo SEHOP “Tumores raros y

Lesiones vasculares” al priorizar la inclusión de los casos pediátricos en el futuro registro *PARTNER* pendiente de su apertura en España. Una vez que esté abierto, intercambiará información con el registro *ICARO* del GETTHI, evitando así el doble registro. El paciente más joven registrado en el *ICARO* era un adolescente de 17 años.

Una posible contribución de este trabajo al registro *ICARO* es la casuística epidemiológica de todos los CAC en niños y adolescentes registrados por equipos de Oncología pediátrica entre 2017 y 2021, y que fueron 10 casos en menores de 15 años y ninguno en adolescentes entre 15 y 19 años.

## 7. CASOS DE ESPAÑA EN REGISTROS INTERNACIONALES

Desde el grupo SEHOP de tumores raros siempre se ha informado e impulsado al registro de casos y/o envío de muestras para diferentes estudios que se ofrecen desde cada uno de los registros internacionales que están abiertos para ciertos tumores muy raros como son los tumores adrenocorticales, los blastomas pleuropulmonares, diversos tipos de tumores del estroma gonadal y el carcinoma NUT.

Tras contactar por correo electrónico con las diferentes direcciones indicadas en cada página web y/o directamente con los investigadores principales o colaboradores conocidos de los siguientes registros internacionales, todos centralizados en Estados Unidos, se obtuvieron los siguientes resultados en relación con los casos de niños y adolescentes de España incluidos en cada registro:

### 7.1. Registro *IPACTR*

Página web: [www.stjude.org/ipactr](http://www.stjude.org/ipactr).

Los criterios de inclusión en el *IPACTR* (*International Pediatric Adrenocortical Tumors Registry*) son el diagnóstico confirmado de cualquier tumor adrenocortical (histología benigna, indeterminada o maligna según el índice de estratificación de Weineke), edad al diagnóstico  $\leq 21$  años, y familiares de casos diagnosticados de carcinoma adrenocortical (CAC). Este registro internacional consolidado incluye el estudio molecular (línea somática y germinal) para el despistaje del síndrome de Li

Fraumeni u otros síndromes asociados este tipo de cáncer tan raro, además del estudio a familiares.

El total de niños y adolescentes con CAC incluidos en el RETI-SEHOP de 1990 a 2021 fue de 45 casos (43 niñas/os y dos adolescentes). Dos de ellos (4,5% del total de CAC) fueron incluidos en el *IPACTR* que incluía el estudio de las muestras enviadas (Figura 35). Se detectó una mutación *TP53-p.R337H* en línea germinal en uno de los pacientes registrados desde España. No hay datos sobre cuantas otras muestras se enviaron desde centros españoles, sin haber completado su registro.

Aunque el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” ha promovido la colaboración con este registro internacional, la aportación ha sido baja (Figura 35).

### 7.2. Registro *PPB/DICER1*

Página web: [www.ppbregistry.org](http://www.ppbregistry.org)

Los criterios de elegibilidad para el registro *PPB/DICER1* (*Pleuropulmonary blastoma/DICER1*) son pacientes de cualquier edad y de cualquier país con *PPB* conocido o sospechado, tumores de ovario relacionados con *DICER1* conocidos o sospechados, otros tumores relacionados con *DICER1* conocidos o sospechados y/o hallazgo patogénico de la mutación de *DICER1*.

En 1988 se inició el registro internacional de casos de *PPB*, pero ha sido a partir de 2011 cuando se puso en marcha el registro *PPB/DICER1* <sup>(177)</sup>. Desde entonces, los pacientes pediátricos con *PBB* registrados desde España ha sido seis. Considerando que un total de 13 casos de *PPB* fueron notificados al RETI-SEHOP durante este periodo, se puede concluir que el 46% de ellos se encuentran en este registro internacional (Figura 35), lo cual es resultado del compromiso y el efecto de cooperación promovido por el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” con otro registro internacional consolidado, especialmente en un momento en el que las pruebas moleculares para el cáncer en Pediatría no se realizaban de forma rutinaria a nivel nacional.

### 7.3. Registro *OTST*

Página web: [www.otstregistry.org](http://www.otstregistry.org)

Este registro está abierto a cualquier persona de cualquier edad a la que se la haya diagnosticado un tumor del estroma ovárico o testicular (*OTST* o *SCST* en inglés), incluidos los casos previamente diagnosticados y los de reciente diagnóstico. Los *OTST* incluyen el tumor de células de Sertoli-Leydig (TCSL), el tumor de Sertoli, el tumor de Leydig, el tumor de células de la granulosa juvenil (TCGJ), el ginandroblastoma, y el tumor indiferenciado de células del estroma. El registro crea un archivo de datos clínicos y biológicos para *SCSTs* de ovario y testículo para facilitar investigaciones en curso y futuras, proporcionando una revisión anatomopatológica experta para cada caso, determinando la prevalencia de mutaciones germinales de *DICER1* en pacientes con este tipo de tumores, y la expresión inmunohistoquímica de *DICER1* junto a perfiles de expresión de miARN (micro-ARN) de tumores del estroma gonadal con y sin mutaciones germinales de *DICER1*.

Los casos en este registro pueden provenir de oncólogos pediatras o médicos, patólogos, de familias que se comunican directamente con el registro para obtener información, y de solicitudes desde el propio registro a los autores de casos publicados para compartir información adicional. Una vez que obtengan el permiso correspondiente, habrá la posibilidad de compartir casos con diferentes registros o bancos de tumores existentes. Hasta la fecha no ha habido ningún caso de niños y adolescentes incluidos en el registro *OTST* de los siete notificados al RETI-SEHOP (Figura 35), y solo existe un caso en un adulto diagnosticado a la edad de 30 años.

### 7.4. Registro *NMC*

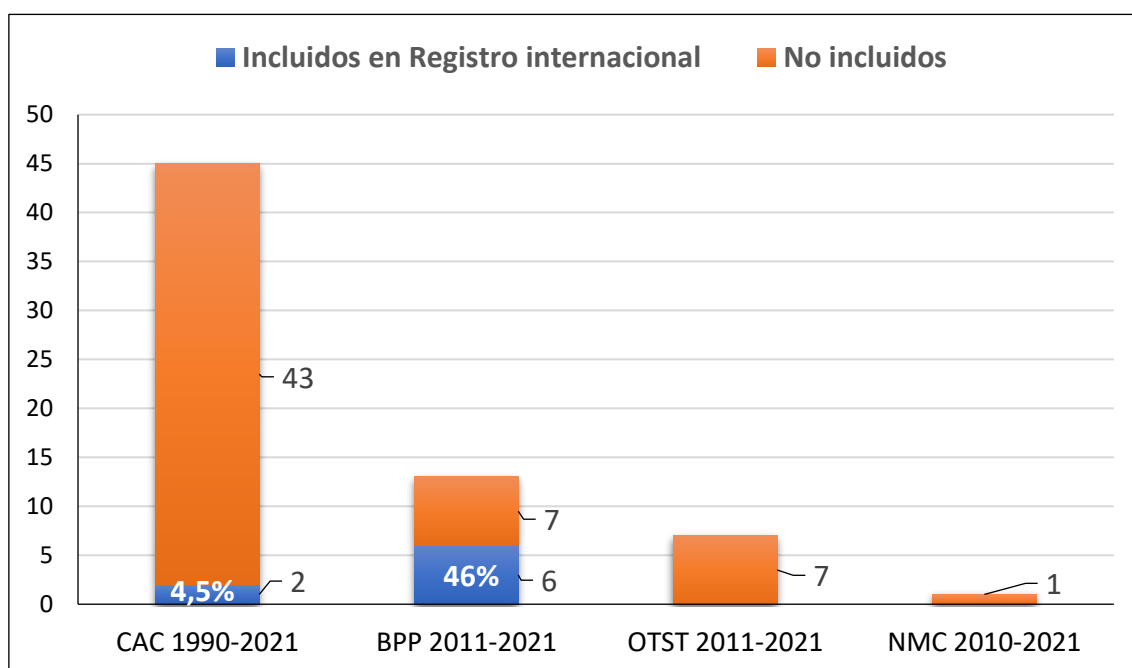
Página web: [www.nmcregistry.org](http://www.nmcregistry.org)

El registro para carcinomas NUT (*NMC*) está abierto a todos los pacientes de todas las edades, familiares y médicos que hayan dado su consentimiento para la recopilación de datos sobre cualquier caso de *NMC*. El propósito de este registro es

## RESULTADOS

crear conciencia y difundir información sobre el carcinoma NUT, proporcionar una revisión anatomopatológica para ayudar a su diagnóstico, recopilar datos clínicos sobre la enfermedad y su respuesta al tratamiento, establecer un repositorio de muestras para respaldar futuras investigaciones, y proporcionar herramientas para que los descubrimientos científicos mejoren el tratamiento del carcinoma NUT.

En el RETI-SEHOP hay incluido un único caso de este tipo de cáncer extremadamente raro en cualquier edad, dentro del subgrupo extendido Xif4 de la *ICCC-3-2017* (carcinomas pulmonares) con el código morfológico 8010/3 de la CIE-O-3. Este caso no se registró en el registro internacional *NMC* (Figura 35), sin embargo, se enviaron muestras para estudios moleculares a Alemania. Además, el caso a lo largo de su evolución fue discutido en el sistema virtual de consultas (*VSC* en inglés) del grupo *EXPeRT*.



**Figura 35.** Número de casos y porcentaje de Carcinomas adrenocorticales (CAC), Blastomas pleuropulmonares (BPP), Tumores estromales de ovario y testículo (OTST), y Carcinomas NUT (NMC) en niños y adolescentes (0-19 años) incluidos en registros internacionales en relación con el total de casos de cada tipo tumoral notificados al RETI-SEHOP en diferentes intervalos temporales

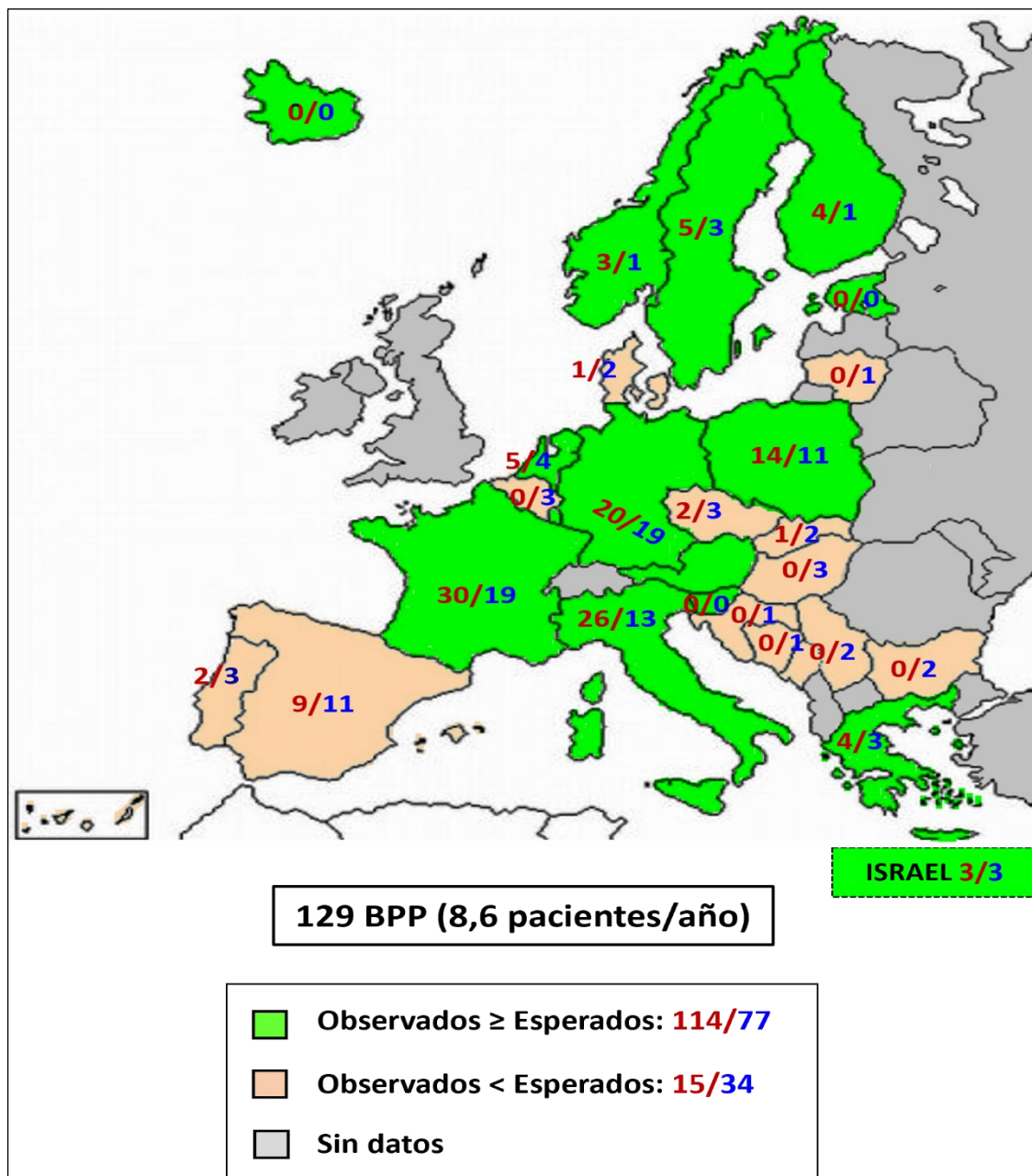
## 8. PACIENTES ESPAÑÓLES INCLUIDOS EN ESTUDIOS COLABORATIVOS CON EL GRUPO EXPeRT

### 8.1. Blastomas pleuropulmonares (2000-2015)

Un primer estudio está desarrollado con los datos proporcionados por médicos identificados como contactos nacionales para tumores muy raros (TMR) en 26 países europeos sobre casos de blastomas pleuropulmonares (BPP) de 0-18 años diagnosticados entre 2000 y 2014. Los casos aportados desde España fueron once, de los que dos no fueron incluidos en el trabajo titulado *“Desigualdades en el diagnóstico y registro de tumores pediátricos muy raros: Un estudio europeo sobre el Blastoma pleuropulmonar”* <sup>(233)</sup> (uno sin confirmación anatomopatológica y otro diagnosticado de tumor rabdoide pulmonar). Los histiotipos de los BPP registrados desde España (N = 9) fueron 2 tipo I, y 7 tipos II y/o III. Toda la información fue recopilada a través de un formulario de recogida de datos (CRF en inglés) enviado a los diferentes centros de la SEHOP. La serie europea incluyó un total de 129 casos de BPP (7% de casos españoles). El estudio calculó el número esperado de casos de BPP en función de los datos epidemiológicos pediátricos ([www.Eurostat.it](http://www.Eurostat.it)) y su incidencia notificada. El número de casos esperados de BPP para toda la serie fue de 111 (Figura 36). Se notificaron más casos de los esperados en todos los países con registros oficiales de TMR como Francia, Italia, Alemania y Polonia con un *ratio* de 1,45 (90 casos observados/62 casos esperados). En países con registros de base poblacional como Bélgica, Dinamarca, Eslovaquia, España, Finlandia, Grecia, Hungría, Islandia, Israel, Noruega, Países Bajos, Portugal, y Suecia, el número de casos notificados fue ligeramente inferior a los esperados (37/39), lo que se corresponde con un *ratio* de 0,95. España presentó un *ratio* de 0,82 (9/11). En países con solo registros hospitalarios como Bosnia, Bulgaria, Croacia, Chequia, Eslovenia, Estonia, Lituania, y Serbia, el número de casos notificados fue mucho menor con un *ratio* de 0,2 (2/10) <sup>(233)</sup>.

La conclusión de este estudio colaborativo fue que el número de casos observados estuvo en línea con las expectativas, pero existieron disparidades en toda Europa, especialmente en la mayoría de los países del este, porque la tasa de

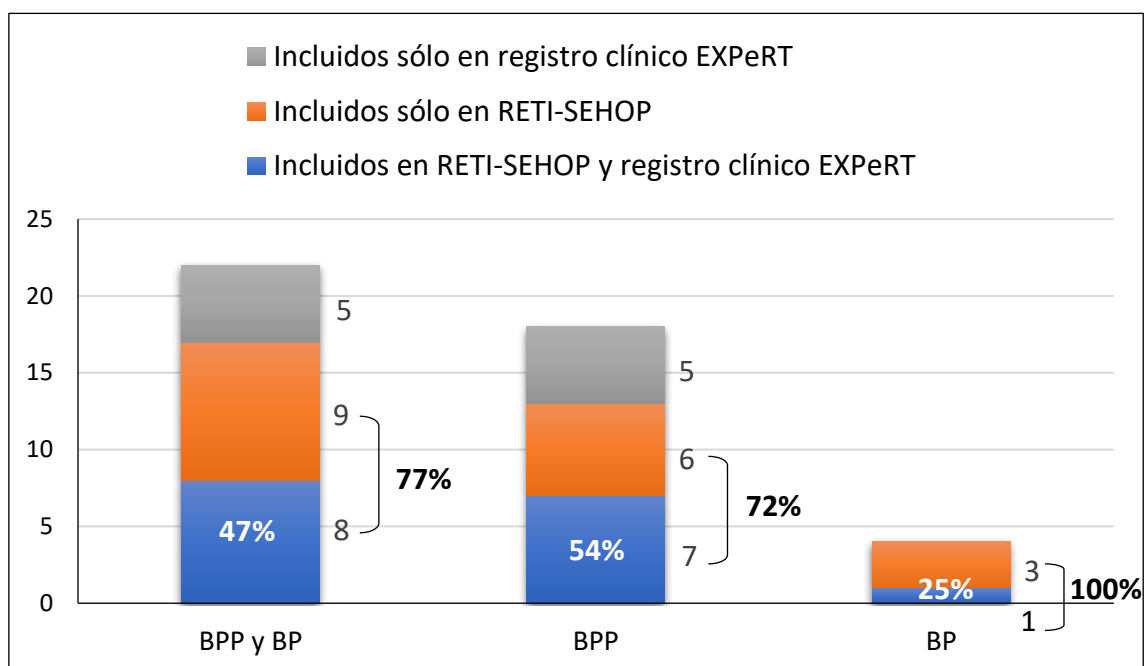
incidencia de BPP pudo estar subestimada. Se sugirió la propuesta de crear grupos nacionales dedicados a TMR y un registro europeo de TMR (objetivo del proyecto *PARTNER*); lo que podría ayudar a reducir las desigualdades en el diagnóstico y registro de TMR en general y de BPP en particular <sup>(233)</sup>.



**Figura 36.** Casos observados (notificados al registro para BPP del grupo *EXPeRT*) en comparación con los casos esperados de blastomas pleuropulmonares (BPP) en Europa entre 2000 y 2014. Adaptado de Grigoletto V, et al <sup>(233)</sup>



Aunque en el RETI-SEHOP se considera como un registro poblacional para áreas de alta cobertura en España <sup>(23,24)</sup>, en este estudio del grupo *EXPeRT* los datos se aportaron a través de un registro hospitalario (*CRFs* para todos los centros SEHOP). El RETI-SEHOP revisó el número de casos de BPP (código morfológico CIE-O-3: 8973/3, y confirmados por histología) notificados durante este periodo, que eran 13. Fuera del plazo establecido por el coordinador del estudio, se recibieron dos casos más de BPP. También se disponía de los datos de un BP (código morfológico CIE-O-3: 8972/3, y confirmación por histología) de los 4 recogidos en el RETI-SEHOP. Tras cotejar los casos aportados por los diferentes centros españoles y que también estaban notificados al RETI-SEHOP, se comprueba que se recogieron datos del 54% del total de los casos (7/13) de BPP y del 25% de los BP (1/4). El 23% de los BPP/BP (N = 5) de los que se recibieron datos para el estudio colaborativo (2 de ellos incluidos en el mismo), no estaban registrados en RETI-SEHOP (Figura 37).



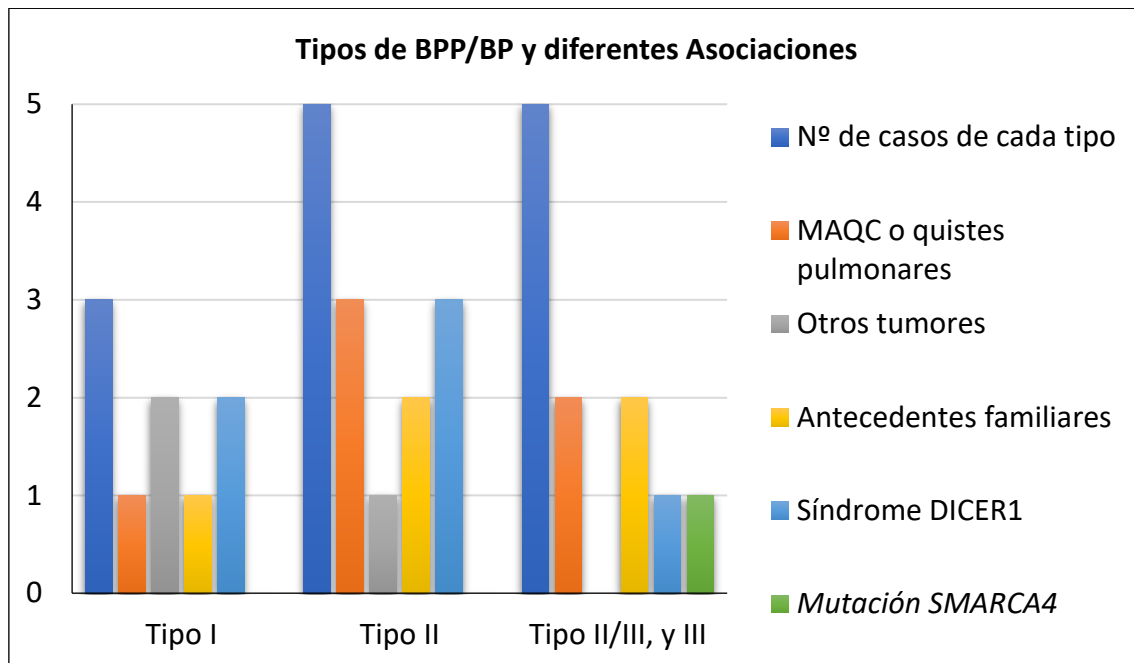
**Figura 37.** Número de casos de niñas/os residentes en España diagnosticados entre 2000 y 2014 de Blastomas pleuropulmonares (BPP) y Blastomas pulmonares (BP) incluidos en el RETI-SEHOP y en el registro clínico del *EXPeRT*, solo en el RETI-SEHOP y solo en el registro clínico del *EXPeRT*. Porcentaje de casos de BP/BPP, BPP, y BP notificados al RETI-SEHOP (negrita %) y de los incluidos en ambos registros (blanco %)

Si nos atenemos a estas cifras, el número de casos de BPP en España era realmente superior al esperado (18/11, con un *ratio* de 1,63) que el reflejado en este estudio del grupo *EXPeRT* (9/11, con un *ratio* de 0,82) <sup>(233)</sup>.

Con los datos clínicos (registro clínico) de 12 BPP y un BP, de los que el 61,5% (8/13) estaban incluidos en el RETI-SEHOP de un total de 22 BPP/BP en cualquiera de los dos registros (47% de los incluidos al unísono en el RETI-SEHOP y el registro *EXPeRT*) (Figura 37), se realizó un análisis descriptivo retrospectivo sobre estos tumores infantiles tan raros englobados en el subgrupo extendido XIIa3 de la *ICCC-3-2017*:

- La *mediana de edad al diagnóstico* fue de 29 meses (rango intercuartil: 14-39 meses) con un predominio del *sexo femenino* (F/M: 1,6/1).
- Las *CCAA en las que residían los pacientes* en el momento de su diagnóstico fueron: Madrid, Canarias y Euskadi (2 casos en cada una de ellas), y el resto (Andalucía, Asturias, Castilla-León, Castilla-La Mancha, Cataluña, C. Valenciana y Murcia) con un caso cada una.
- *Malformaciones pulmonares y síndromes asociados* (Figura 38 y Tabla 44): Se objetivaron malformaciones pulmonares en el 46% de los casos (6/13), todas localizadas en uno de los pulmones (un caso de malformación adenomatoidea quística congénita, un caso de quiste pulmonar único, y 4 casos de quistes pulmonares múltiples). En el 40% de los casos (2/5) de quistes pulmonares que no eran una malformación adenomatoidea quística congénita se detectaron antes del diagnóstico de BPP. De todas las malformaciones pulmonares, el 66,6% se asoció a un síndrome de DICER1 confirmado tras el diagnóstico del BPP. Otro de los casos (un blastoma pulmonar), presentó dos mutaciones truncadas en *SMARCA4* (gen asociado con el carcinoma de células pequeñas de ovario, tipo hipercalcémico) que también se encontró en la madre en el estudio familiar. En base a los hallazgos moleculares detectados en este último caso, una carta al editor en la revista *New England Journal of Medicine* en 2018,

sugirió que estos tumores pulmonares con mutaciones en *SMARCA4* pasen a denominarse “tumor rabdoide pulmonar infantil” <sup>(215)</sup>.

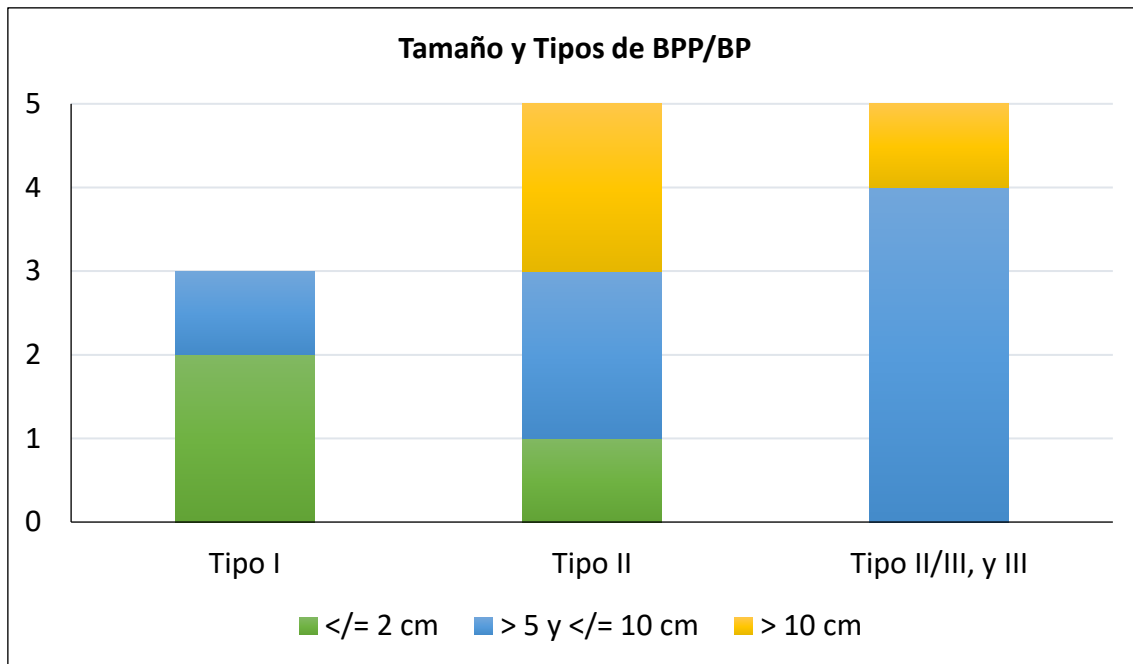


**Figura 38.** Tipos histológicos de Blastomas pleuropulmonares (BPP) y Blastomas pulmonares (BP) en población pediátrica (0-19 años) residente en España diagnosticados entre 2000 y 2014 incluidos en el registro clínico del grupo *EXPeRT* y sus posibles asociaciones en los pacientes (malformaciones pulmonares, síndrome de *DICER1*, otros síndromes de predisposición al cáncer, otros tumores) y antecedentes familiares relacionados con el síndrome *DICER1* y otros. (N = 13; 12 BPP y 1 BP). Abreviaturas: MAQC (Malformación adenomatoidea quística congénita)

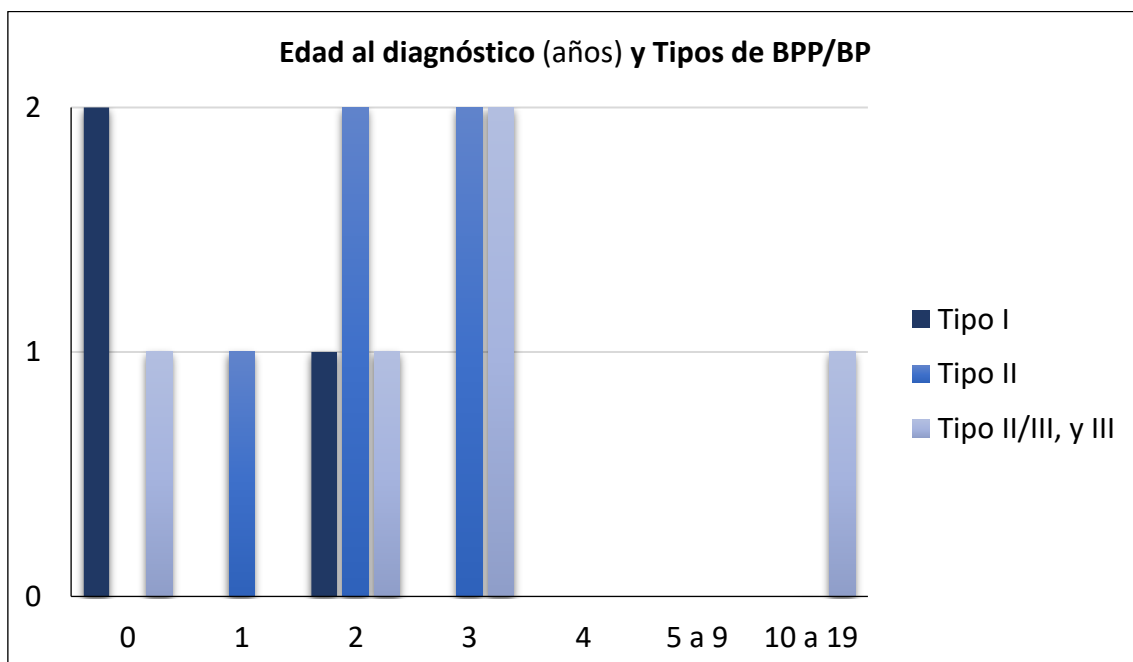
- *Revisión anatomopatológica:* Realizada en el 69% de los casos (N = 9). En 6 casos esta revisión se realizó a través del registro internacional *PPB/DICER1*. Se investigaron mutaciones de *DICER1* el 54% (7/13) de los tumores y en línea germinal en el 77% de los pacientes (10/13); siendo positiva en el 60% de los casos estudiados, lo que confirma que el 50% (6/12) de los BPP de esta serie tenían un síndrome *DICER1*.

Entre ellos, el 66,6% también presentaban *antecedentes familiares* congruentes con este síndrome de predisposición al cáncer (Figura 38 y Tabla 44). Dos de los familiares de primer grado habían tenido un carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y una hiperplasia nodular tiroidea respectivamente, y otro de los casos tenía un tío que había tenido un BPP en la infancia.

- *Otros tumores:* Se objetivaron en el 50% de los pacientes con BPP y síndrome de DICER1 (Figura 38 y Tabla 44). Dos pacientes presentaron nefromas quísticos previos al diagnóstico de BPP tipo I. Uno de esos casos, en su evolución, presentó una hiperplasia nodular de tiroides. Otro paciente ha presentado 3 tumores asíncronos tras la curación de su BPP tipo II (un rabdomiosarcoma embrionario de cuello de útero relacionado con el síndrome de DICER1, y un glioma de bajo grado además de un osteosarcoma localizado como neoplasias independientes).
- *Localización del tumor primario:* El 100% de los tumores (BPP/BP) fueron unilaterales (7 casos en el pulmón derecho y 6 casos en el izquierdo).
- *Tamaño:*  $\leq 2$  cm (3 casos),  $> 5$  y  $\leq 10$  cm (7 casos) y  $> 10$  cm el resto (3 casos). El blastoma pulmonar, renombrado posteriormente como “tumor rabdoide pulmonar infantil” fue  $> 5$  y  $\leq 10$  cm. Con un tamaño  $\leq 2$  cm, 2 casos eran un BPP tipo 1 y el otro un tipo 2. De los 3 casos con un tamaño  $> 10$  cm, 2 eran un BPP tipo 2 y uno un tipo 3 (Figura 39 y Tabla 44).
- *Tipos histológicos:* Tres casos fueron exclusivamente quísticos o tipo I, 5 casos fueron sólido-quísticos o tipo II, 4 casos fueron sólidos o tipo III, y un caso tipo II/III. Todos los BPP tipo I se diagnosticaron antes de los 2 años y medio con una mediana de edad al diagnóstico 10 meses, los de tipo II antes de los 3 años y medio con una mediana de edad al diagnóstico de 31 meses, y el 80% de los tipos II/III y III antes de los 4 años con una mediana de edad al diagnóstico de 41 meses (Figura 40 y Tabla 44).
- *Estadaje TNM (Tumour-Node-Metastasis):* Doce casos fueron tumores localizados al diagnóstico y uno metastásico (metástasis cerebral).



**Figura 39.** Tamaño al diagnóstico de los diferentes tipos histológicos de Blastomas pleuropulmonares (BPP) y Blastomas pulmonares (BP) en población pediátrica (0-19 años) residente en España diagnosticados entre 2000 y 2014 incluidos en el registro clínico del grupo *EXPeRT*. (N = 13; 12 BPP y 1 BP)



**Figura 40.** Edad al diagnóstico según los diferentes tipos histológicos de Blastomas pleuropulmonares (BPP) y Blastomas pulmonares (BP) en población pediátrica (0-19 años) residente en España diagnosticados entre 2000 y 2014 incluidos en el registro clínico del grupo *EXPeRT*. (N = 13; 12 BPP y 1 BP)

## RESULTADOS

**Tabla 44.** Características clínicas de la serie de pacientes españoles (0-19 años) con Blastoma pleuropulmonar (N = 12) y Blastoma pulmonar (N = 1) diagnosticados entre 2000 y 2014 por subtipo histológico de los que se cumplimentó la hoja de recogida de datos del grupo *EXPeRT*

		Tipo I	Tipo II	Tipo II/III, y III	TODOS	
<b>Número de pacientes</b>		3	5	5	13	
<b>Edad mediana en meses (RIQ)</b>		10 (2-26)	31 (23,5-36,5)	41 (13,5-85,5)	29 (14-39)	
<b>Sexo (F/M)</b>		3/0	3/2	2/3	8/5	
<b>Malformaciones pulmonares</b>		1	3	2	6	
Preexistentes		1	1	1	3	
<b>Otros tumores</b>		2	1	-	3	
<b>Antecedentes familiares</b>		1	2	2	5	
<b>Síndrome DICER1</b>		2	3	1	6	
<b>Localización</b>	Pulmón izq.	1	3	2	6	
	Pulmón dcho.	2	2	3	7	
	Bilateral	-	-	-	-	
<b>Tamaño</b>	≤ 2 cm	2	1	-	3	
	> 2 y ≤ 5 cm	-	-	-	-	
	> 5 y ≤ 10 cm	1	2	4	7	
	> 10 cm	-	2	1	3	
<b>TNM</b>	T	T1	3	3	1	7
		T2	-	2	4	6
	N	N0	3	5	5	13
		N1	-	-	-	-
	M	M0	3	5	4	12
		M1	-	-	1	1
<b>Tratamiento</b>	Cirugía	3	5	5	13	
	Quimioterapia	1	5	5	11	
	Radioterapia	-	-	2	2	
<b>Eventos</b>	Recaída local	-	-	1	1	
	Rec. metastásica	-	2	-	2	
	Progresión	-	-	2	2	
<b>Estado</b>	Supervivientes	3	3	2	8 (61,5%)	
	Fallecidos	-	2	3	5	

Abreviaturas: RIQ (Rango intercuartil). F (Femenino). M (Masculino). TNM (*Tumour-Node-Metastasis*). T1 (Tumor Localizado en el órgano o tejido de origen). T2 (El tumor se extiende más allá del órgano o tejido de origen). N0 (Sin evidencia de afectación de los ganglios linfáticos). N1 (Evidencia de afectación de ganglios linfáticos). M0 (Ausencia de metástasis a distancia). M1 (Presencia de metástasis a distancia)

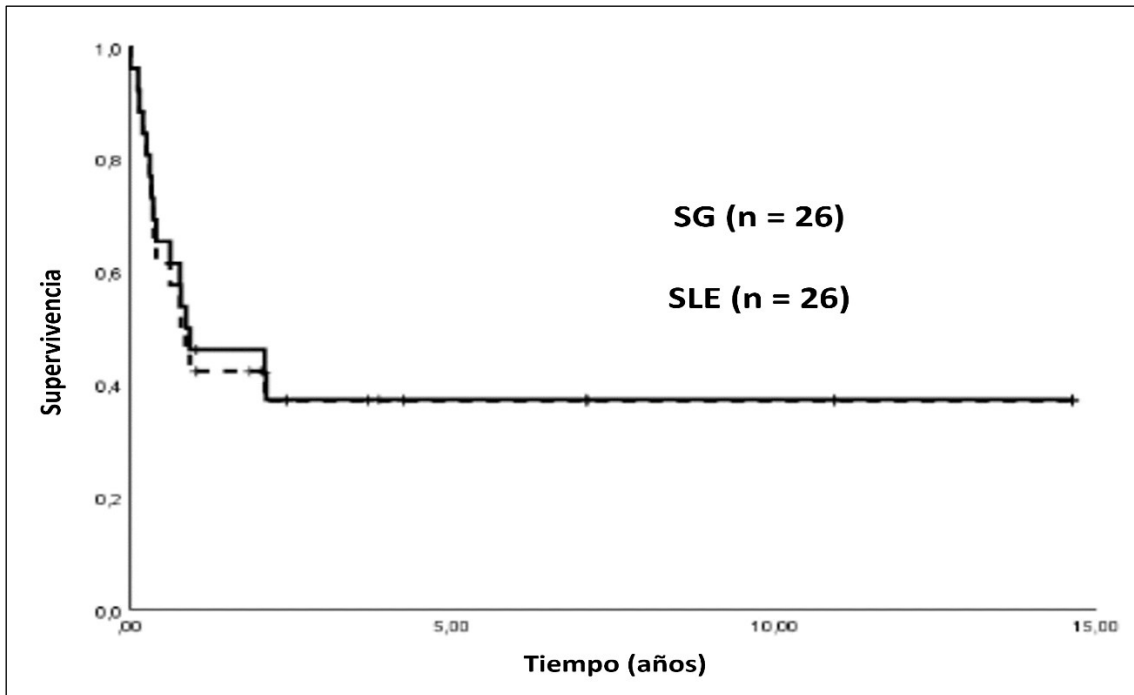
- *Tratamiento de primera línea:*
  - Se realizó resección quirúrgica en el 100% de los casos, previa biopsia incisional en el 31% (N = 4). Según el grado de exéresis, 8 casos tuvieron una resección completa (R0), 2 con persistencia de restos microscópicos de enfermedad (R1), y 3 con resto macroscópico tras la cirugía (R2). Uno de ellos, al que se le resecó de entrada la metástasis cerebral que presentaba al diagnóstico, se sometió a una 2ª operación del tumor primario después de la quimioterapia (QT) de inducción llevándose a cabo una R1.
  - El 85% de los casos (11/13) recibieron QT adaptada según el tipo de BPP/BP que incluía regímenes comúnmente utilizados en rhabdiosarcomas (RMS). Los dos casos que no recibieron QT fueron BPP tipo 1 con una resección completa.
  - El 16% (2/13) de los casos recibieron radioterapia (RT), uno de ellos con una R2 y el otro con una R1 tras la cirugía inicial. Los dos recayeron y no se pudieron rescatar (ambos fallecieron).
- *Evolución:* La supervivencia observada (SG) a 5 años en esta serie fue del 61,5% (8/13 casos). Según el tipo histológico, el 100% de los tipo I estaban vivos libres de enfermedad (VLE) en primera remisión completa (RC). De los 10 casos con tipos II y/o III, el 40% permanecían en primera RC, y uno falleció por una tercera neoplasia. La enfermedad recayó o progresó en los 5 pacientes restantes, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de 0,75 años (rango: 0,02-1,6 años). De los casos en recaída (N = 3) o progresión (N = 2), uno falleció en el postoperatorio inmediato tras la cirugía, otros 3 fallecieron por su enfermedad neoplásica de base, y solo un caso pudo lograr una segunda RC, por lo que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) tras recaída y/o progresión fue del 20%. La SLE a los 5 años de los 12 pacientes con BPP fue del 58%, frente al 54% de los 13 casos notificados al RETI-SEHOP desde 2000 hasta 2014, que incluía a 7 casos de esta serie, de los cuales 5 fallecieron.

Toda esta información y otras características clínicas relacionadas el tipo histológico se reflejan en la Tabla 44. Ninguno de estos datos ha sido publicados.

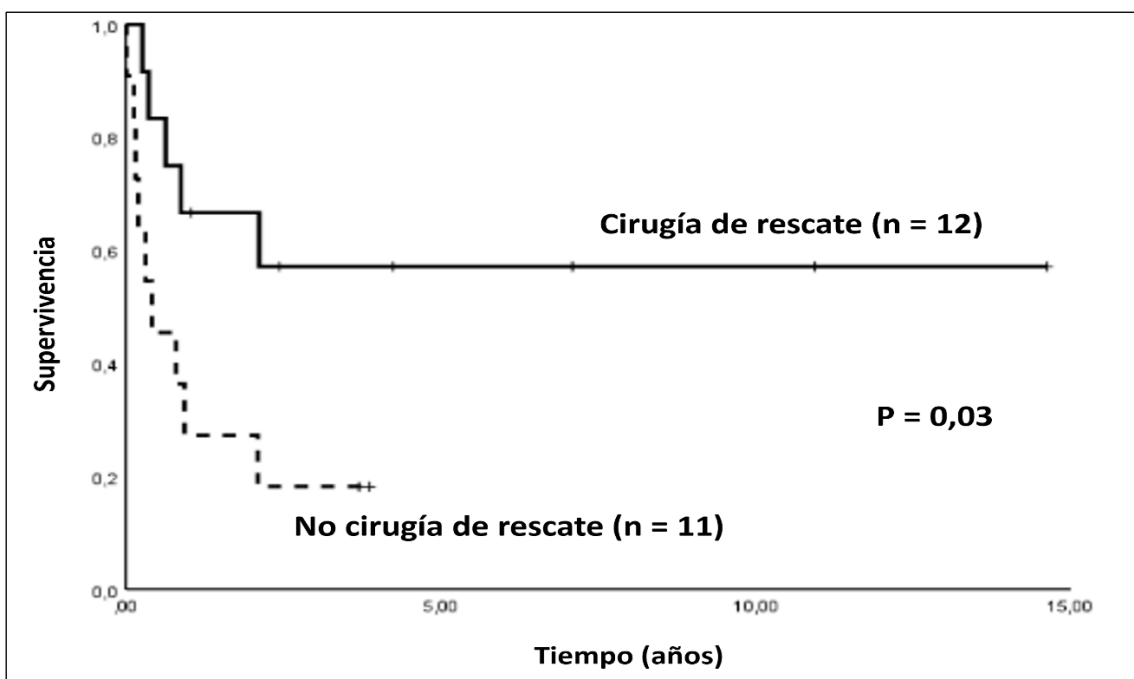
En base a la información del primer estudio extendida a casos de BPP diagnosticados entre enero de 2000 a diciembre de 2015, con un seguimiento hasta 2018 (seguimiento mínimo de 2 años para los supervivientes), desde España colaboramos en un segundo estudio de BPP tipo II y/o III en progresión o en recaída titulado **“Niños con blastoma pleuropulmonar en progresión y recaída: un análisis colaborativo europeo”** <sup>(126)</sup>. Se analizaron retrospectivamente y algunos prospectivamente, un total de 35 pacientes con BPP (9 en progresión y 26 en recaída) de países europeos con registros de tumores nacionales (Italia, Francia, Grecia, Polonia, España, Israel, Eslovaquia y Alemania). Los pacientes recibieron diferentes regímenes de QT de segunda línea para lograr una resección completa. La mediana de edad de los casos en progresión fue de 3,9 años (rango: 0,5-17,8) a pesar de la QT (9 casos), radioterapia (un caso) y cirugía, con una mediana de tiempo hasta la progresión de poco más de medio año (rango: 0,02-1,27) desde el diagnóstico inicial. Todos los pacientes fallecieron.

La mediana de edad de las recaídas fue de 4,3 años (rango: 1,7-15,1). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de poco más de un año (rango: 0,03-2,95 años). El tipo de recaída fue locoregional (12 casos), combinada (un caso) y metastásica (13 casos), principalmente en el SNC en 11 de ellos. El tratamiento de rescate recibido fue QT (20 pacientes), y cirugía (10 pacientes) +/- radioterapia (RT) (10 pacientes). Después de una mediana de seguimiento de 4,2 años (rango: 2,1-14,6), el 34,6% (N = 9) de los pacientes lograron una segunda remisión completa (RC). Seis pacientes estaban vivos en segunda RC, uno en tercera, dos con respuesta parcial, y un paciente se perdió para el seguimiento. La SLE y la SG a 5 años fueron del 37% ( $\pm$  19 de IC95%) en pacientes con recaída (Figura 41). El tratamiento local (cirugía +/- RT) tuvo un efecto beneficioso sobre la SG ( $p = 0,03$  y  $0,02$ , respectivamente) (Figura 42). Se concluyó que los pacientes con BPP tipo II y/o III en recaída con un tratamiento multimodal eran potencialmente curables, pero en raras ocasiones. El BPP en progresión conlleva un pronóstico infausto y los pacientes necesitan nuevas opciones de tratamiento <sup>(126)</sup>. Del total de casos de este estudio, cinco eran de España (14,2% del total de esta serie), de los que el 20% sobrevivieron.





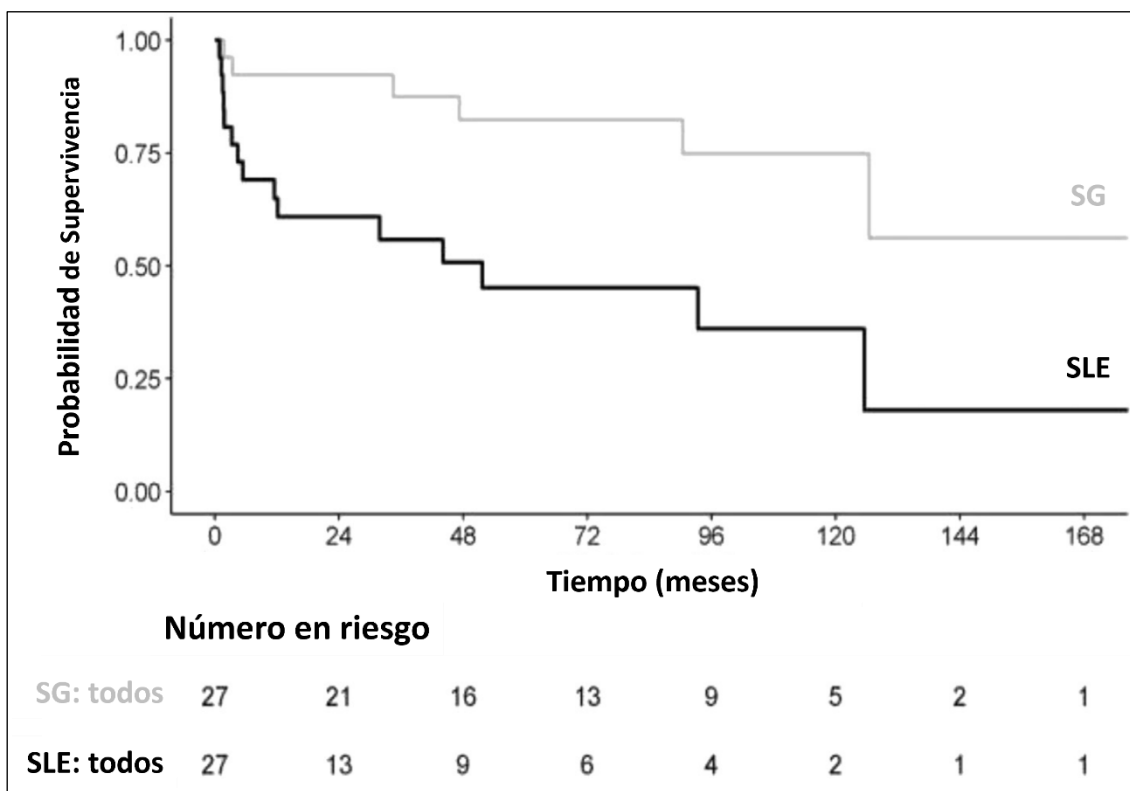
**Figura 41.** Curva de supervivencia observada (SG) y libre de enfermedad (SLE) de los 26 pacientes con Blastoma pleuropulmonar en recaída. Traducida de Sparber-Sauer M, et al <sup>(126)</sup>



**Figura 42.** Curva de Supervivencia de los pacientes con Blastoma pleuropulmonar en recaída que reciben una cirugía de rescate frente a los que no la reciben. Traducida de Sparber-Sauer M, et al <sup>(126)</sup>

### 8.2. Mesoteliomas (1987-2018)

En la población pediátrica se sabe muy poco sobre las características de los mesoteliomas. En pacientes adultos con mesotelioma maligno, un régimen basado en pemetrexed con cirugía citorreductora (CRS) es el tratamiento estándar para tumores localizados, pero la supervivencia a largo plazo es baja. Este estudio incluyó a niños, adolescentes y adultos jóvenes  $\leq 21$  años (AYA en inglés) de 10 países europeos (Francia, Italia, Alemania, Austria, España, República Checa, Israel, Polonia, Reino Unido y Suiza) con mesotelioma (benigno o maligno) que fueron diagnosticados y tratados entre 1987 y 2018. Se recogieron datos de 33 pacientes (15 hombres y 18 mujeres). Se documentó la exposición al asbesto en un paciente. El tumor primario se localizó principalmente en el peritoneo (23 pacientes). La histología fue de mesotelioma multiquístico del peritoneo (MCM) en 6 pacientes, y mesotelioma maligno (MM) en 27 pacientes. Entre los pacientes con MM, la primera línea de tratamiento fue la quimioterapia (QT) preoperatoria en 14 casos, solo cirugía en 3 casos, solo QT en 5 casos, QT adyuvante en 3 casos, o cuidados paliativos en 2 casos. La tasa de respuesta a la QT con cisplatino-pemetrexed fue del 50% (6/12 casos). Se realizó CRS con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CRS-HIPEC) en 19 pacientes (inicialmente en 3 casos, tras la QT neoadyuvante en 12, o después de la progresión tumoral en 6, incluidos 3 casos en dos ocasiones). Después de una mediana de seguimiento de 6,7 años (rango: 0-20), la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años fue del 82,3% con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) entre 67,8 y 99,9%, y del 45,1% respectivamente (IC95%: 28,4-71,7%) (Figura 43). Todos los pacientes con MCM estaban vivos después de la cirugía (5 pacientes) y CRS-HIPEC (un paciente). Como conclusiones, el mesotelioma en la edad pediátrica es una excepción y parece ser diferente al de los adultos con mínima exposición al asbesto, afectando predominantemente al peritoneo y con una mayor tasa de supervivencia. El régimen de QT cisplatino-pemetrexed ha mostrado una eficacia prometedora. Las recaídas podrían disponer de una terapia de rescate con CRS-HIPEC <sup>(131)</sup>.



**Figura 43.** Supervivencias de los pacientes pediátricos con mesotelioma maligno. Supervivencia observada (SG). Supervivencia libre de enfermedad (SLE). Traducida de Orbach D, et al <sup>(131)</sup>

Del número total de casos en este estudio, tres fueron de España; dos mesoteliomas malignos y un mesotelioma multiquístico (9% del total de la serie).

Entre 1990 y 2018 se incluyeron en el RETI-SEHOP un total de 3 casos de mesotelioma maligno (dos en niños de 6 y 9 años respectivamente, y uno en un adolescente de 17 años). Dado que en el RETI-SEHOP no se registran tumores benignos (MCM), se puede concluir que desde España aportamos al estudio colaborativo dos tercios de los casos incluidos en nuestro registro nacional de tumores pediátricos.

Durante los años 2019 a 2021, en el RETI-SEHOP se recogieron dos casos más (una niña de 7 años y una adolescente de 16 años).

### 8.3. Tumor de Frantz

Los datos sobre tumores sólidos pseudopapilares de páncreas (tumor de Frantz) se solicitaron en diciembre de 2019 a través del coordinador del grupo francés del grupo *EXPeRT* (Dr. Daniel Orbach). Para recopilar casos de España, se contactó con el RETI-SEHOP que reportó que se trata de un tumor no maligno o de comportamiento incierto según la CIE-O-3.1 y no clasificable en la *ICCC-3-2017*. Por lo tanto, estos tumores no están registrados en el RETI-SEHOP, ya que nuestro registro nacional de cáncer infantil y el de otros países del mundo se basan en la clasificación internacional del cáncer infantil (*ICCC*) para su comparación con otros registros nacionales en Europa y del resto del mundo, siendo ésta la clasificación de elección para los diferentes registros de cáncer en la edad pediátrica <sup>(13,20,25)</sup>. La variante carcinoma sólido pseudopapilar de páncreas tiene un código de malignidad asignado en la CIE-O-3.1, y por lo tanto, este si puede quedar registrado en el RETI-SEHOP. Sin embargo, no existían casos en nuestro registro nacional de tumores infantiles y no se incluyó ningún caso en este estudio colaborativo.

Posteriormente, por el análisis de las consultas realizadas al grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares” de la SEHOP (ver apartado 9 de Resultados), se supo que en España entre 2018 y 2020 se diagnosticaron y extirparon quirúrgicamente al menos dos casos. Un año y medio después de la primera cirugía, en ambos casos se produjo una recaída locoregional (“carcinomatosis peritoneal”), convirtiéndose de nuevo la cirugía, esta vez de elección, como tratamiento de rescate. Uno de estos casos fue motivo de consulta en el VCS (sistema virtual de consulta) del grupo *EXPeRT*. Ninguno de los casos está incluido en la serie que estaba recopilando el grupo europeo, y que aún no ha sido publicada.

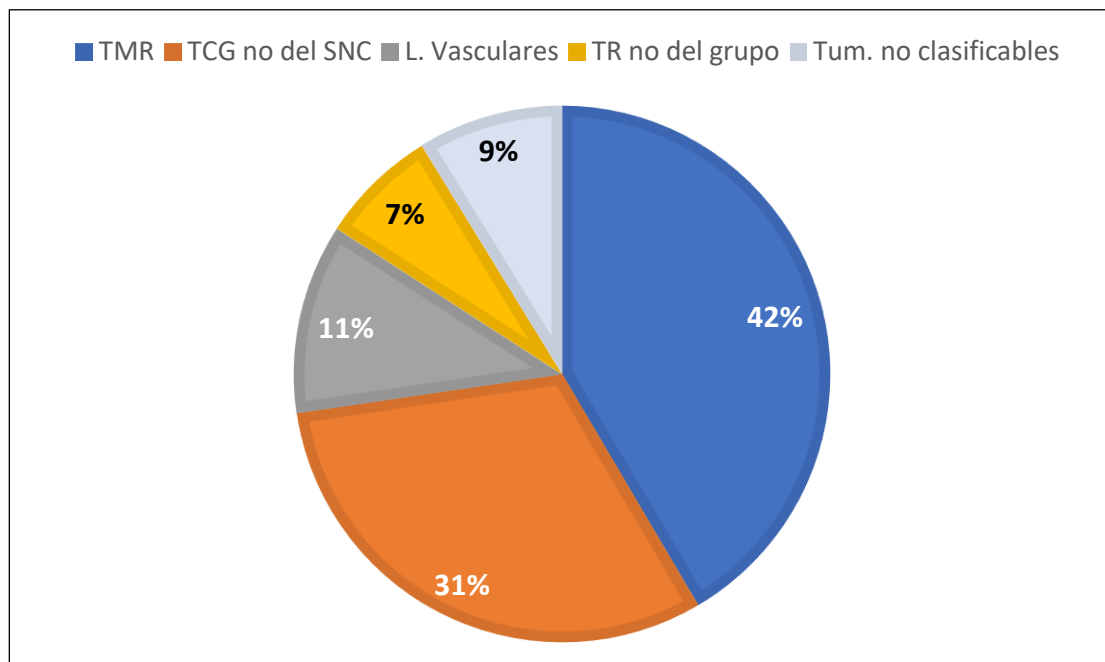
Recientemente, se ha propuesto la elaboración de un protocolo de práctica clínica estándar europea (*ESCP*) para este tan raro tipo tumoral, inicialmente no maligno, en la edad pediátrica.

## 9. CONSULTAS AL GRUPO SEHOP “TUMORES RAROS Y LESIONES VASCULARES” (2011-2021)

El grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, como grupo de referencia, recibe consultas de profesionales sanitarios con experiencia más limitada en el área.

En este sentido, se realizó un análisis descriptivo de las 183 consultas recibidas por el grupo de la SEHOP vía correo electrónico entre el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2021.

Los tipos de patologías de las que se recibieron consultas fueron: 42% (N = 76) por tumores muy raros (TMR), 31% (N = 57) sobre tumores de células germinales (TCG) extracraneales, 7% (N = 13) en relación con tumores raros (TR) malignos que entran dentro de otros grupos de la SEHOP (incluidos todos los tumores hepáticos), 9% (N = 16) por neoplasias inclasificables, y 11% (N = 21) sobre lesiones vasculares (tumores y malformaciones) (Figura 44 y Tabla 45).

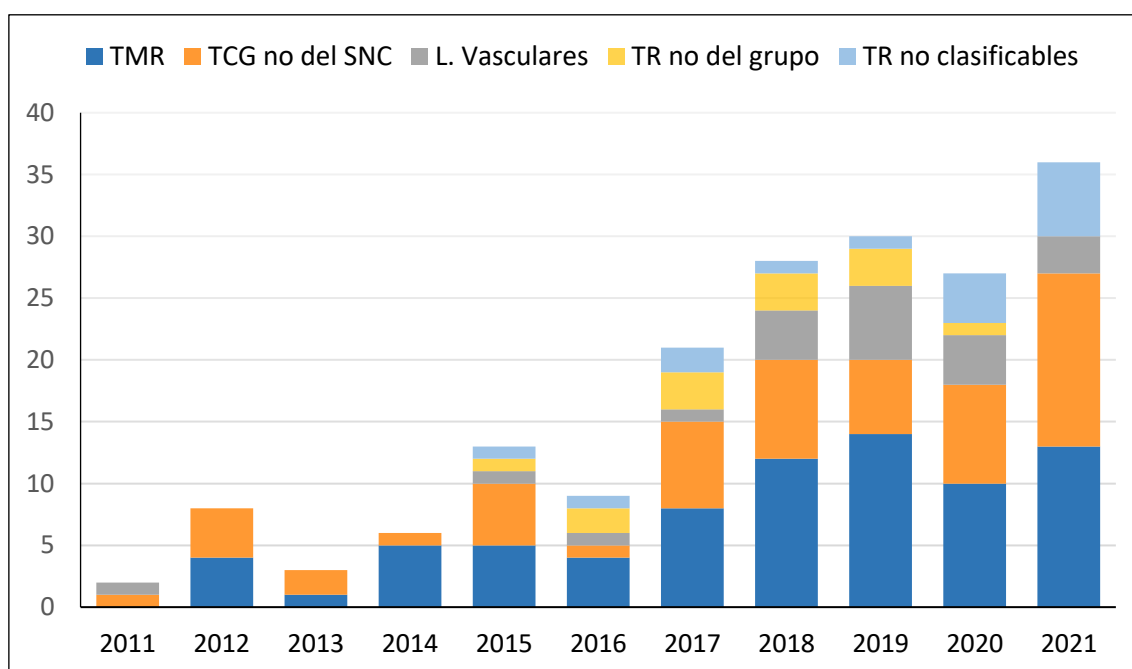


**Figura 44.** Distribución de las consultas que recibe el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” por grupos de enfermedades.

Abreviaturas: Tumores muy raros (TMR). Tumores de células germinales (TCG) no del SNC o extracraneales . Otros tumores raros (TR)

## RESULTADOS

La media de consultas que recibe el grupo por año es 17 (rango: 2-36). Entre 2011 y 2016 hubo un promedio de 7 consultas por año (rango: 2-13) y en los últimos 5 años este número aumentó a 28 consultas al año (rango: 21-36) (Figura 45 y Tabla 45).



**Figura 45 y Tabla 45.** Número de consultas al año que recibe el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” por grupos de enfermedades.

Abreviaturas: Tumores muy raros (TMR). Tumores de células germinales (TCG) no del SNC o extracraneales. Otros tumores raros (TR)

Año de consulta	TMR	TCG no del SNC	Lesiones Vasculares	TR no del grupo	TR no clasificables	TODOS
2011	0	1	1	0	0	2
2012	4	4	0	0	0	8
2013	1	2	0	0	0	3
2014	5	1	0	0	0	6
2015	5	5	1	1	1	13
2016	4	1	1	2	1	9
2017	8	7	1	3	2	21
2018	12	8	4	3	1	28
2019	14	6	6	3	1	30
2020	10	8	4	1	4	27
2021	13	14	3	0	6	36
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>57</b>	<b>21</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>183</b>

Cabe destacar que el grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares” de la SEHOP, desde su creación en 2005, incluyó recomendaciones para el tratamiento médico de **tumores vasculares** no sarcomatosos como hemangiomas, angioma en penachos y/o hemangioendotelioma kaposiforme <sup>(120,121)</sup>. Con el tiempo también se incluyeron sugerencias sobre diferentes **lesiones vasculares complejas** como malformaciones linfáticas, malformaciones venosas, y malformaciones mixtas, además de las malformaciones vasculares asociadas a síndromes. De las 21 consultas recibidas desde 2011 hasta 2021 (Figura 45), para este tipo de tumores y malformaciones, una tercera parte procedían de Polonia.

Aproximadamente un tercio de todas las consultas que recibió el grupo (N = 56) fueron sobre casos de **TCG extracraneales** (gonadales y extragonadales; subgrupos Xb y Xc de la *ICCC-3-2017*, respectivamente). El promedio de consultas por año para casos fue de 5,2 (rango: 1-14). Por periodos, fueron de 2,3 por año (rango: 1-5) de 2011 a 2016, y 8,6 por año (rango: 6-14) entre 2017 y 2021 (Figura 45 y Tabla 45). El número total consultas fue para 49 pacientes, predominando el sexo femenino (F/M: 1,88/1). Una consulta se realizó desde un centro extranjero (Grecia), el resto desde centros españoles. Las consultas realizadas para casos en recaída-progresión, representaron el 30% de todas las consultas para este tipo de cáncer. El tiempo medio de respuesta de cada consulta fue de 7 horas y media desde que se realiza la misma. Todas fueron resueltas por el grupo SEHOP.

Las consultas recibidas para exclusivamente **tumores muy raros** (subgrupos IVb, Xd, Xe, y grupos XI y XII de la *ICCC-3-2017*) fueron 76, con un promedio de 7 consultas al año (rango: 0-10); 3 al año (rango: 0-5) para los años 2011-2016, aumentando hasta 11,4 consultas/año (rango: 8-14) a partir de 2017 hasta 2021 (Figura 45 y Tabla 45). El número total de consultas fue para 67 pacientes, con ligero predominio en mujeres (F/M: 1,16/1). El 72% se realizaron en el momento del diagnóstico y el resto fueron para casos con enfermedad en recaída o progresión. Una consulta se realizó desde un centro extranjero (Portugal) y el resto desde centros españoles. Así, el número total de consultas realizada desde centros españoles fue de 75.

El número de casos en el momento del diagnóstico y su porcentaje sobre el total tumores muy raros incluidos en el RETI-SEHOP de 2011 a 2021 (N = 429), y para los que se realizó una consulta al grupo de “Tumores raros y Lesiones vasculares” de la SEHOP fueron 54 (12,6% del total de TMR). Este porcentaje aumenta hasta algo más del 25%, si se computan todo tipo de consultas (al diagnóstico y en recaída/progresión) que se realizaron para carcinomas de diferentes localizaciones, otros tumores gonadales no germinales malignos, melanomas malignos en estadios avanzados (III y IV), y otros cánceres extremadamente raros en la edad pediátrica como neuroblastomas olfatorios o estesionuroblastomas, feocromocitomas-paragangliomas malignos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), pancreatoblastomas, blastomas pleuropulmonares y mesoteliomas (Tabla 46), que a parte de la cirugía, en numerosas ocasiones, precisan de otras terapias asociadas para lograr su curación <sup>(74,84,131,193,204,206)</sup>.

La mediana de consultas realizadas por los diferentes centros de las Comunidades Autónomas (CCAA) de España fue de 5. La CCAA de origen de los hospitales que realizaron un mayor número de consultas fue Andalucía (13 en Andalucía oriental y 4 en Andalucía occidental), tal y como se muestra en la Figura 46. Comparando las CCAA de los centros hospitalarios desde donde se realizaron las consultas, con las CCAA donde residía cada nuevo caso diagnosticado, se comprobó que entre las que tenían un mayor número de casos incluidos en el RETI-SEHOP y que eran Cataluña, Andalucía y Madrid (Figura 21), se recibieron un mayor número de consultas desde diferentes centros andaluces (Figura 46). Desde otras CCAA con menos casos diagnosticados, como Asturias y Navarra, se recibieron consultas de más del 50% de todos sus casos nuevos (75% desde Asturias). Desde centros hospitalarios de Cantabria, Ceuta y Melilla o La Rioja, que tuvieron muchos menos casos, no se hicieron consultas al grupo (Figuras 21 y 46); ya que además estos pacientes suelen ser trasladados a otros centros de CCAA limítrofes.

El grupo SEHOP “Tumores raros y lesiones vasculares” tardó una media de 15 horas y media en responder cada consulta de tumores muy raros.

No se realizaron encuestas de satisfacción a los distintos centros consultores.





**Figura 46.** Número de consultas realizadas al grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” para tumores muy raros en niñas/os y adolescentes desde cada Comunidad Autónoma de origen con centros hospitalarios que disponen de atención oncológica pediátrica y desde otros (Oncología médica y Europa) de 2011 a 2021. (N = 76 casos en total)

## RESULTADOS

**Tabla 46.** Número de casos de Tumores muy raros en niños y adolescentes notificados al RETI-SEHOP y consultas al grupo (al diagnóstico y en recaída/progresión) desde centros españoles durante el periodo 2011-2021

Grupos diagnósticos (ICCC-3-2007 modificada)	Casos en el RETI- SEHOP	Consultas al grupo	
		Diagnóstico (% del total en RETI-SEHOP)	RD/PD
IVb_Otros tumores del SNP	13	3 (23%)	1
Xd y Xe_Carcinomas y otros tumores gonadales malignos y no especificados	12	3 (25%)	3
<b>XI_Otras neoplasias epiteliales y Melanomas malignos:</b>	<b>376</b>	<b>38 (10,1%)</b>	<b>11</b>
XIa_Carcinomas adrenocorticales	15	3 (20%)	1
XIb_Carcinomas tiroideos	116	6 (5,2%)	4
XIc_Carcinomas nasofaríngeos	31	5 (16,1%)	1
XId_Melanomas malignos	44	11 (25%)	3
XIe_Carcinomas de piel	11	1 (9,1%)	0
XIf_Otros Carcinomas y no especificados	159	12 (7,5%)	2
<b>XII_Otros tumores malignos especificados y no especificados:</b>	<b>28</b>	<b>10 (36,4%)</b>	<b>6</b>
XIIa_Otros tumores malignos especificados:	26	10	6
XIIa1_GIST	4	3 (75%)	4
XIIa2_Pancreatoblastoma	1	1 (100%)	0
XIIa3_BP y BPP	14	5 (35,7%)	1
XIIa4_Otras neoplasias complejas mixtas y estromales	4	0	0
XIIa5_Mesoteliomas	3	1 (33,3%)	1
XIIa6_Otros tum. malignos especificados	0	0	0
XIIb_Otros tum. malignos no especificados	2	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>429</b>	<b>54 (12,6%)</b>	<b>21</b>

Abreviaturas: *RD* (enfermedad en recaída o *Recurrent Disease* en inglés). *PD* (enfermedad en progresión o *Progression Disease* en inglés). SNP (Sistema nervioso periférico). GIST (Tumores del estroma gastrointestinal). BP (Blastomas pulmonares). BPP (blastomas pleuropulmonares)

Se realizaron un total de 29 consultas para **otros tumores sólidos raros** (tumores hepáticos, tumores renales raros, tumores óseos raros y sarcomas raros) y todos los **tumores no clasificables** dentro de la *ICCC-3-2017*, de las que ninguna fue antes del año 2015 (Figura 45 y Tabla 45). El promedio de consultas a partir de entonces fue de 4 por año (rango: 2-6). El número total de las consultas recibidas fue para 28 pacientes, con un predominio de varones (F/M: 1/1,33). El 69% se realizaron en el momento del diagnóstico. Todas se realizaron desde centros españoles. El tiempo medio en responder a cada consulta fue de 9 horas desde que se realiza la misma, derivando al 69% de las mismas (N = 20) al grupo de la SEHOP o al equipo especializado más experto en el manejo del tipo de neoplasia consultada. Los ocho restantes podrían considerarse como tumores raros no incluidos en el RETI-SEHOP al ser tumores sólidos extracraneales no malignos o de comportamiento incierto como diferentes tumores de ovario como el cistoadenoma mucinoso o el tumor de cordones sexuales con túbulo anulares, el tumor sólido pseudopapilar de páncreas (tumor de Frantz), o el tumor de células granulares (tumor de Abrikossoff) cutáneo. En todo este grupo de tumores raros tan heterogéneo, el tiempo medio en responder a cada consulta desde el grupo SEHOP fue de 9 horas y media desde que se realiza la misma.

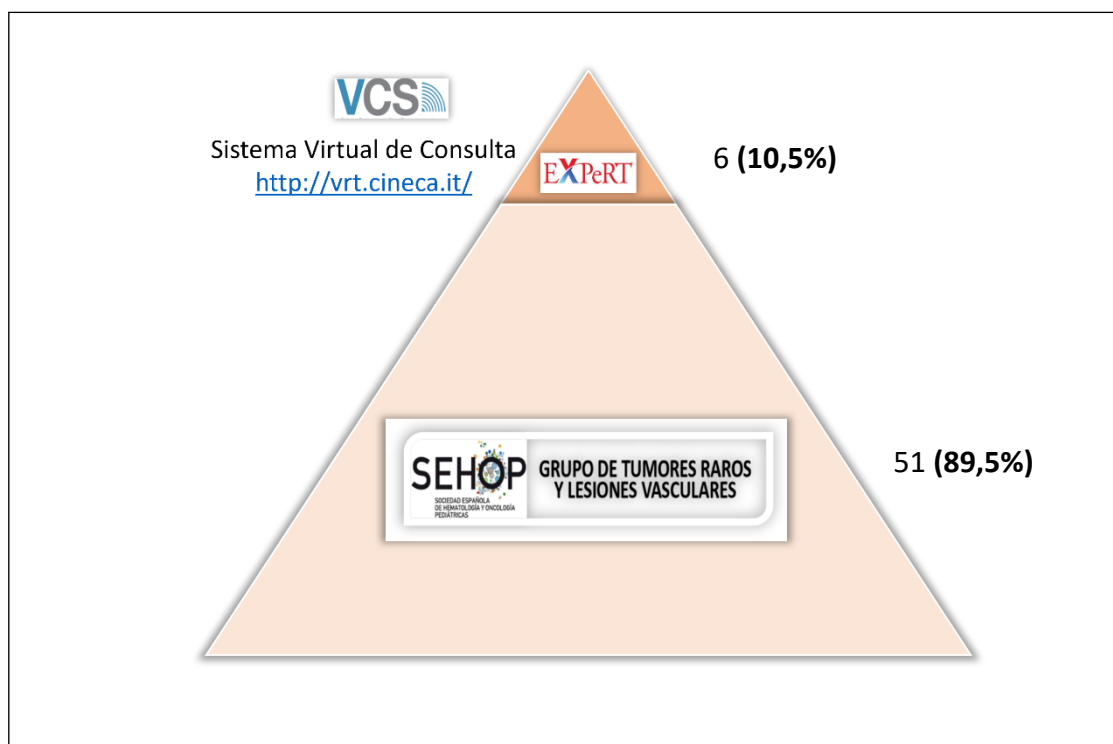
Del total de las consultas que recibió el grupo nacional entre 2018 y 2021 incluyendo 49 cánceres muy raros, 5 tumores de partes blandas raros y 3 tumores raros de comportamiento incierto, tras la discusión de cada caso a nivel nacional existía y sigue existiendo la posibilidad de recabar opiniones más expertas a nivel de la plataforma de consulta virtual (VCS) del grupo EXPeRT (<http://vrt.cineca.it/>). Antes de que existiera esta posibilidad, todas las consultas se habían podido resolver desde el grupo español. Desde 2018, el 89,5% de las consultas de los diferentes tumores raros referidos pudieron resolverse desde el grupo nacional, mientras que para el resto (6 consultas de 5 pacientes con diferentes neoplasias como dos consultas en diferentes momentos de su evolución de un tumor fibromixioide osificante maligno occipital, un tumor desmoide nual en progresión tras cirugía, un mesotelioma maligno peritoneal, un tumor de Frantz en recaída, y un carcinoma NUT intratorácico metastásico), el grupo español consultó al grupo europeo a través del VCS (Figura 47).

## RESULTADOS

Si consideramos únicamente los casos de todos los pacientes con cánceres muy raros, el 96% de las consultas se resolvieron a nivel nacional, mientras que para el resto (N = 2) se pasó la consulta al grupo europeo (un mesotelioma maligno peritoneal y un carcinoma NUT intratorácico metastásico, respectivamente).

El tiempo medio dedicado por todos los panelistas del VCS convocados para cada caso fue de 25 minutos (rango: 15-60 minutos), y el tiempo medio para que se llegara a una conclusión y recomendación o recomendaciones de consenso final fue de 14,3 días (rango: 0,5-52,5 días).

El VCS incluye una encuesta "online" para cada caso-consulta que examina la utilidad del recurso para la toma de decisiones en el manejo de cada caso y el grado de satisfacción como recurso específico.



**Figura 47.** Número y porcentaje de consultas de tumores muy raros, tumores de partes blandas raros y otros tumores de comportamiento incierto en la población pediátrica (0-19 años) resueltas por el grupo nacional y por el grupo europeo entre 2018 y 2021 (N = 57).

## 10. PROPUESTAS ASISTENCIALES A NIVEL DE ESPAÑA PARA TMR EN PEDIATRÍA

### 10.1. MODELO CSUR

Hasta la fecha (febrero de 2023) no existe ninguna propuesta estandarizada de Centros, Servicios, Unidades de Referencia (CSURs) del Sistema Nacional de Salud (SNS) <sup>(222)</sup> para “Tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes” en general ni para tipos concretos en particular. Se sugiere una estimación muy general basada en los datos epidemiológicos mencionados previamente en este trabajo y la experiencia del grupo de la SEHOP.

En los dos siguientes puntos se expone su posible justificación y los criterios que pueden considerarse para su designación:

#### 1) **Justificación de la propuesta:**

**Datos epidemiológicos:** A parte de los tumores de células germinales (TCG) extracraneales y otros tumores gonadales no germinales, existen muy diversos tipos de tumores sólidos raros (otros tumores de células nerviosas periféricas, otros carcinomas y melanomas malignos, otras neoplasias malignas especificadas y no especificadas), la mayoría de ellos con tasas de incidencia muy bajas en Pediatría. Entre ellos, según los datos de este estudio, en pacientes menores de 15 años existe un grupo de tumores endocrinos (35,5% del total de TMR) que incluye a los carcinomas tiroideos (1,35 casos nuevos al año/ $10^6$ ), carcinomas adrenocorticales ( $< 1/10^6$ ) y feocromocitomas-paragangliomas (FEO-PGL) malignos ( $< 1/10^6$ ). Según lo recogido en la literatura <sup>(84)</sup> los casos malignos de FEO y PGL representan el 12% del total de este peculiar tipo de tumor neuroendocrino (TNE), que independientemente de su grado histológico son siempre tumores muy raros en la edad pediátrica (20% de todos los que aparecen a cualquier edad de la vida) y adultos. Otras neoplasias incluidas serían los melanomas con una incidencia menor a un caso/ $10^6$ /año, en concreto  $0,74/10^6$ , carcinomas nasofaríngeos ( $< 0,5/10^6$ ), carcinomas de glándulas salivares ( $< 0,5/10^6$ ) y blastomas pleuropulmonares (BPP) ( $< 0,2/10^6$ ). No se pueden dar tasas de incidencia de otros TMR como GIST,

pancreatoblastomas, mesoteliomas o neuroblastomas olfatorios por su reducido número de casos en la población pediátrica.

### 2) Criterios para ser designados como de referencia:

#### 2.1. *Experiencia del CSUR:*

- **Actividad** (número de tratamientos realizados y consultas recibidas sobre tumores sólidos raros al año para garantizar una experiencia demostrada): Es difícil disponer de un cálculo aproximado para unos cánceres tan diferentes que van desde el melanoma cutáneo a otros melanomas muchísimo más raros como el conjuntival o de mucosas, carcinomas de cabeza y cuello donde los equipos quirúrgicos de adultos suelen tener más experiencia y otros cánceres que requieren de cirugías complejas a nivel torácico (p. ej., BPP) o abdominal (p. ej., carcinoma adrenocortical, pancreatoblastoma, FEO-PGL y carcinomas del aparato digestivo). Por lo tanto, la experiencia del CSUR debe estar respaldada por equipos de adultos con experiencia en patologías concretas que trabajan con el apoyo de los equipos de Cirugía pediátrica o en aspectos quirúrgicos diferenciales.
- **Otros datos** (investigación en la materia, docencia pregrado y postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias):
  - Participación de la Unidad en el programa MIR (médicos internos residentes) del centro: El centro debe contar con Unidades docentes acreditados para Pediatría, Cirugía pediátrica, Oncología Médica, Cirugía general con Secciones específicas por órganos y aparatos, Oftalmología, Otorrinolaringología (ORL), Cirugía torácica, Cirugía plástica, Cirugía maxilofacial, Dermatología, Oncología radioterápica, Radiología (general, pediátrica, vascular e intervencionista), Anatomía patológica, y Farmacia hospitalaria.

- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.
- La Unidad participa en publicaciones en este campo.
- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinares, al menos trimestrales, que incluyen todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con TMR para la toma conjunta de decisiones y coordinación, y planificación de tratamientos:
  - Se garantiza la presentación de todos los pacientes en sesión clínica multidisciplinar (Comité de tumores).
  - La Unidad recoge en las historias clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar.
- La Unidad tiene un programa de formación continuada para los tumores raros más frecuentes como los TCG extracraneales, carcinomas tiroideos o melanomas para los profesionales de la Unidad, estandarizado y autorizado por la dirección del centro.
- La Unidad tiene un programa de formación en Oncología pediátrica autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de Atención primaria.
- La Unidad tiene un programa de formación en Oncología pediátrica dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo).

### 2.2. **Recursos específicos del CSUR:**

- El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente pediátrico pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el director gerente del centro solicitante y los coordinadores/jefaturas de las Unidades pediátricas y de adultos

(aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la Unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos).

- El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el director gerente del centro y los coordinadores/jefaturas de las Unidades/Servicios pediátricos y de adultos, que garantiza la continuidad de la atención cuando el niño y adolescente pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital.
- El hospital cuenta con Comités de tumores sólidos pediátricos y de neoplasias específicas como melanomas y otros cánceres de piel, carcinomas de cabeza y cuello, páncreas, cánceres del aparato digestivo, con procedimientos normalizados de trabajo, basados en la evidencia científica, que se reúne periódicamente y que acredita sus decisiones mediante las actas pertinentes.
  - El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes con tumores malignos raros o con sospecha de malignidad en el Comité de tumores pediátricos y/o en Comités específicos.
  - La Unidad recoge en la historia clínica electrónica de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en el citado Comité.
- El CSUR tiene carácter multidisciplinar (o mejor interdisciplinar) y estará formado por una Unidad básica (Oncología pediátrica) y diversas Unidades/Servicios que colaborarán en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con TMR, y actuarán de forma coordinada.

La Unidad está formada, como mínimo, por el siguiente personal:

- Un/a coordinador/a asistencial, que garantiza la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de Oncología pediátrica y el resto de Las Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El/La coordinador/a será uno de los miembros de la Unidad.



- Atención continuada del área médica y/o quirúrgica las 24 horas los 365 días del año.
  - El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando un paciente oncológico pediátrico acude a Urgencias.
- Resto personal de la Unidad:
  - Un pediatra con dedicación total a la Oncología pediátrica coordinado con Oncología médica.
  - Un cirujano pediátrico coordinado con diferentes áreas quirúrgicas del centro.
  - Un oncólogo radioterápico con experiencia en Pediatría.
  - Un anatomopatólogo con experiencia en tumores pediátricos y coordinado con otros patólogos de diferentes tumores, que aun sucediendo en niños, son más frecuentes en adultos.
  - Un radiólogo preferentemente pediátrico.
  - Personal de enfermería y de quirófano, preferentemente ambos del área pediátrica.
- Formación básica de los miembros del equipo:
  - El/La coordinadora de la Unidad debe tener una experiencia mínima de 10 años en el manejo de pacientes pediátricos (< 18 años) en el campo de los tumores raros.
  - Todos los miembros de la Unidad multidisciplinar básica deberán tener una experiencia mínima de 5 años en la atención de pacientes con tumores raros.
  - El equipo quirúrgico con experiencia acreditada en las diferentes técnicas quirúrgicas estandarizadas en cada tumor raro.
  - Personal de enfermería con experiencia en la atención de pacientes oncológicos pediátricos menores de 18 años.
- Equipamiento específico:

- Consulta externa de Oncología pediátrica, que incluya consulta de seguimiento a largo plazo y transición del cuidado de la infancia-adolescencia a la edad adulta, en coordinación con los Servicios de adultos y Atención primaria.
- Hospitalización oncológica pediátrica.
- Hospital de día Oncológico pediátrico, que facilite el tratamiento con quimioterapia y tratamientos de soporte.
- Equipamiento quirúrgico pediátrico que debe abarcar todo el espectro de edades, desde el neonato hasta la adolescencia.
- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros donde habitualmente tratan al paciente a los recursos de la Unidad, mediante vía telefónica o videollamada, correo electrónico, u otras plataformas de comunicación como *Zoom* o similar.

### 2.3. **Recursos de otras Unidades y Servicios además de los del propio CSUR:**

Para la adecuada atención de los pacientes con tumores raros el hospital donde está ubicada la Unidad, esta debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades, con especial experiencia en la atención de pacientes pediátricos en general y con tumores que pueden ser raros en niños; pero no en adultos, o raros a cualquier edad de la vida:

- Cirugía pediátrica con profesionales dedicados a la cirugía oncológica.
- Unidades pediátricas como Neonatología, Cuidados Intensivos, Endocrinología, Gastroenterología, Nutrición y Hepatología, Neumología, Nefrología, Neurología, Genética clínica, y Hospitalización a domicilio/Cuidados paliativos.
- Radiodiagnóstico y Radiología intervencionista con experiencia en población pediátrica.
- Medicina Nuclear con experiencia en PET/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada) para tumores

- sólidos pediátricos y en el tratamiento con radiofármacos como la terapia con yodo radiactivo (I-131) para el cáncer de tiroides.
- Anestesia con equipo asignado a la atención al paciente pediátrico y/o especializada en el órgano o aparato en el que se localiza el tumor raro.
  - Dermatología con Unidad de Dermatología pediátrica y área dedicada al melanoma.
  - Cirugía plástica con especialistas dedicados a melanoma.
  - Cirugía de tiroides.
  - Cirugía del aparato digestivo que incluya áreas de cirugía de otros tumores neuroendocrinos como los gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y los feocromocitomas-paragangliomas, cáncer gastrointestinal incluyendo el área anorrectal, y cirugía hepática.
  - Cirugía de neoplasias de mama.
  - Cirugía torácica.
  - Cirugía maxilofacial, ORL infantil y Neurocirugía pediátrica para diferentes tipos de tumores raros localizados en cabeza y cuello.
  - Oncología radioterápica con experiencia en casos pediátricos, incluyendo a niñas/os que precisan anestesia para su tratamiento.
  - Hematología y Hemoterapia.
  - Unidad de Reproducción Humana con experiencia en las diferentes técnicas de preservación de la fertilidad en niñas/os y adolescentes.
  - Farmacia hospitalaria con experiencia en tratamientos oncológicos a lo largo de la edad pediátrica y en adultos (debe contar con procesos normalizados de trabajo para la preparación de citostáticos) y manejo de otros tipo de terapias médicas que se pueden utilizar en la edad pediátrica.
  - Psiquiatría y Psicología clínica pediátrica.
  - Unidad de Trabajo social y Atención psicosocial coordinada.

- Programa de soporte psicooncológico y educativo dirigido a niñas/os y adolescentes con cáncer y a sus familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por psicólogos y pedagogos con experiencia en este tipo de enfermedades.
- Aula hospitalaria con facilidades para la escolarización de niñas/os ingresados y soporte/posibilidad de escolarización en domicilio para pacientes ambulatorios que lo requirieran.
- Programa de acogida domiciliaria para pacientes y familias desplazadas desde su localidad de origen/residencia habitual.
- Anatomía patológica con diferentes áreas de patología tumoral entre las que se incluyen a todos los tumores sólidos pediátricos, e incluso tumores que se pueden diagnosticar en la edad pediátrica; pero son mucho más comunes en adultos.
- Biobanco hospitalario inscrito en el Registro Nacional de Biobancos (Instituto de Salud Carlos III) con procedimientos normalizados de custodia y/o envío de muestras a otros centros tanto nacionales como del extranjero.
- Unidad de Investigación con grupo de Oncología pediátrica que incluye y/o en estrecha colaboración con equipo de biólogas/os, bioquímicas/os, bioinformáticos, genetistas, etc. con experiencia en Genética molecular.

#### 2.4. **Seguridad del paciente:**

- La Unidad y todo el centro tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.
- La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas

a la asistencia sanitaria. El centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.

- La Unidad y resto de Unidades/Servicios del centro tiene un protocolo *Covid-19* establecido y actualizado.
- La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el Sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.
- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central, aplicable a otras áreas donde se atienden pacientes pediátricos dentro del hospital.
- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátrica y Neonatal.
- La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter.
- La Unidad y todo el centro tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras.
- La Unidad y todo el centro tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo.
- La Unidad y todo el centro tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito.

**2.5. Sistema de información necesario:**

- El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES (Clasificación Internacional de Enfermedades; 10ª revisión, modificación clínica, edición española), e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto

69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD).

- Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad.
- La Unidad debe disponer de un registro de pacientes pediátricos con tumores raros que al menos debe contar con:
  - Datos precisos para el registro hospitalario de tumores, para el RETI-SEHOP y otros registros *[al menos debe incluir: código de identificación del paciente, fecha de nacimiento, sexo, país de nacimiento, lugar de residencia, dirección con el código postal, localización tumoral (CIE.O), fecha de diagnóstico, método diagnóstico, histología tumoral, estadio, tratamiento inicial, fecha de recaída/s y si procede; causa y fecha de la muerte]*.
  - Régimen de financiación, normalmente a través del fondo de cohesión sanitaria, según la normativa vigente del Ministerio de Sanidad.
  - Fecha y hora de inicio de la atención.
  - Fecha y hora de la orden de ingreso.
  - Tipo de contacto (hospitalización, hospitalización a domicilio, hospital de día, cirugía ambulatoria, procedimiento ambulatorio de especial complejidad, urgencias).
  - Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo).
  - Procedencia (Atención primaria, servicios del propio hospital, otros servicios, servicios de otro hospital/centro sanitario, iniciativa del paciente, emergencias médicas ajenas a los servicios, centro sociosanitario, orden judicial).
  - Circunstancias de la atención (programada, no programada, consulta telefónica, solicitud de informes o recetas).
  - Servicio responsable de la atención.
  - Fecha y hora de finalización de la atención.

- Tipo de alta (domicilio, traslado a otro hospital, alta voluntaria, exitus, traslado a centro sociosanitario).
- Dispositivo de continuidad asistencial (no precisa, ingreso en hospitalización en el propio hospital, hospitalización a domicilio, hospital de día, urgencias, consultas).
- Fecha y hora de intervención.
- Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).
- Días de estancia en UCIP.
- Diagnóstico principal (CIE-10. ES) con fecha diagnóstico.
- Marcador *POA* (“*present on admission*”) 1 del diagnóstico principal.
- Diagnósticos secundarios (CIE-10. ES).
- Marcador *POA2* de los diagnósticos secundarios.
- Procedimientos realizados en el centro (CIE-10. ES):
  - Procedimientos diagnósticos: tipo de procedimiento y fecha de realización, histología tumoral.
  - Procedimientos terapéuticos: tipo de procedimiento y fecha de realización, recogiendo el protocolo terapéutico utilizado en cada caso.
- Procedimientos realizados en otros centros (CIE-10. ES).
- Complicaciones (CIE-10. ES).
- Seguimiento del paciente.

La Unidad, con el soporte del Servicio de Documentación médica, debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del SNS para el seguimiento anual de la Unidad de referencia.

**2.6. Indicadores de procedimientos y resultados clínicos:**

Debido a la heterogeneidad de los tumores incluidos, no se pueden identificar, pero debe existir una Unidad de calidad que haga un seguimiento y asegure los estándares establecidos para la Unidad Oncológica pediátrica y las diferentes Unidades/Servicios y procesos

utilizados. Los diferentes indicadores propuestos deberían ser generales (hospitalización, hospital de día, consultas externas, proceso quirúrgico, etc.) mientras que otros serían procedimientos más específicos (p. ej., cáncer de tiroides, carcinoma nasofaríngeo, o melanoma), y habría que crearlos uno por uno; lo que se hace muy difícil por el reducido número de pacientes pediátricos al año para cada patología. Las tasa de supervivencia en los últimos 5 años, podrían incluirse como indicador de resultados. Sería deseable que este indicador se comparara con el de otros países a nivel europeo.

### 10.2. MODELO DE ASISTENCIA EN RED

Dada la dificultad en conseguir una experiencia suficiente por parte de cualquier centro en todos estos tumores tan raros desde el punto de vista epidemiológico y que además son tan heterogéneos (tipos histológicos y ubicaciones anatómicas muy diferentes), se plantea un modelo de asistencia en red que pudiera estar avalado desde la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) <sup>(42)</sup>, coordinado desde el grupo de “Tumores raros y Lesiones vasculares” como se representa en la Figura 48. Esta propuesta también incluye a los TCG extracraneales en población pediátrica y adolescente (0-18 años).

#### **Elementos para tener en cuenta:**

##### **1) *Nodo coordinador:***

Será el grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares” de la SEHOP. El grupo estará formado por un/a coordinador/a oncopediatra, otras/os oncólogos peditras de distintos hospitales nacionales, cirujanas/os pediátricos de varios centros la mayoría son CSUR para otros tumores sólidos en la edad pediátrica y pertenecientes a la Red Europea de Referencia para el Cáncer Pediátrico (*ERN PaedCan*), y al menos un/a oncólogo/a radioterápico, y un/a especialista en radiodiagnóstico. Todos ellos con interés especial y alguna experiencia en este tipo de enfermedades raras. Hasta el momento, la mayor parte de las CONSULTAS que



se realizan al grupo desde los diferentes centros nacionales, así como alguna desde el extranjero, son realizadas por correo electrónico al coordinador/a del grupo, a la espera de que se desarrolle un sistema de consulta o "e-mail" corporativo (zona privada) a través de la página web de la SEHOP (<https://www.sehop.org/>). alguna de estas consultas es compartida con el resto de los miembros del grupo. En casos particularmente complejos o casos en los que se pueda requerir una derivación (por ejemplo, para cirugías complejas), se considerará la presentación del caso a través *Zoom* o plataforma de comunicación similares.

Este nodo central, a través de su coordinador/a actúa o actuará como representante de España en el Grupo Europeo de Tumores muy raros (grupo *EXPeRT*), en proyectos colaborativos relacionados con Europa (por ejemplo el *PARTNER*), puesta en común de casos desde el grupo GALOP (Latinoamérica), otros grupos nacionales e internacionales y el comité científico de Orphanet España (portal de información de referencia en enfermedades raras, medicamentos huérfanos y servicios especializados).

La mayoría de los centros que forman o formarán parte de este nodo coordinador, además de su Servicio, Sección o Unidad de Oncología pediátrica, demuestran trabajar de forma multidisciplinar o mejor interdisciplinar con el resto de los Servicios, Secciones o Unidades necesarios para prestar la mejor atención a los pacientes con cualquier tipo de tumor raro pediátrico. Estos incluirán a las diferentes Unidades o Secciones pediátricas, especialidades quirúrgicas pediátricas y/o de adultos, Radiología pediátrica, Medicina nuclear, Oncología radioterápica, Dermatología, Oncología médica, Anatomía patológica, Unidad de Investigación, Biobanco, Farmacia hospitalaria con área oncohematológica, Trabajo social, cobertura psicooncológica, así como con equipos de enfermería especialmente dedicada al niño y adolescente con cáncer.

## **2) Nodos provinciales o de Comunidades Autónomas:**

En base al trabajo en red apoyado por la SEHOP y el Ministerio de Sanidad <sup>(42)</sup>, otros hospitales nacionales, todos de nivel 3 o 4 (ver Figura 6) podrían ser "de referencia" para tratamientos específicos por cercanía geográfica o para recoger el

mayor número de casos en un registro clínico (futuro registro *PARTNER*). Cualquiera de los centros que forman el nodo coordinador también pueden actuar como principal o “de referencia” para un área geográfica concreta. La propuesta actual, avalada por la SEHOP y el grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares” (nodo coordinador), y que puede ser renovada en cualquier momento podría ser la siguiente:

- Euskadi, Cantabria, Navarra, y Asturias: Hospital Universitario Cruces.
- Galicia: Hospital Clínico Universitario de Santiago.
- Aragón y La Rioja: Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.
- Madrid, Castilla y León, y Castilla-La Mancha: Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario Infantil Niño Jesús.
- Cataluña y Baleares: Hospital Universitario Vall d’Hebron y *Pediatric Cancer Center* Sant Joan de Déu de Barcelona.
- Comunidad Valenciana: Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
- Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.
- Canarias: Red Canaria de Unidades Oncológicas pediátricas de Santa Cruz de Tenerife y La Palmas.
- Andalucía, Extremadura, Ceuta y Melilla: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y Hospital Regional Universitario de Málaga.

En las diferentes CCAA pueden estar establecidos nodos secundarios adicionales para este trabajo en red.

### **3) Registro de casos:**

- Registro epidemiológico de cada caso nuevo en niñas/os (0-14 años) y adolescentes (15-18 o 19 años) en el RETI-SEHOP, dado que el 77,5% de los diferentes centros SEHOP atienden casos de cáncer que debutan antes de los 18 años, y hasta el 85% si nos circunscribimos a los tumores sólidos, situación que ha mejorado significativamente en los últimos diez años <sup>(234)</sup>.

Los objetivos futuros son tratar de vincularlo con registros clínicos de tumores muy raros y lograr una cobertura de registro cercana al 100%.

- Registro clínico de TMR en niños y adolescentes, que podrá incluir casos nuevos y retrospectivos, en cuanto se ponga en marcha el registro *PARTNER* en España (trabajando en ello). Con este registro se podrá disponer de un control de entrada de casos nuevos a nivel nacional, así como su TRANSFERENCIA entre diferentes centros/nodos o a un centro de Protonterapia si fuera necesaria esta técnica, monitorizar sus necesidades, y seguimiento de forma consensuada (diagnóstico y tratamiento de primera línea según RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS establecidas como estándar de atención), y análisis de resultados más allá de la supervivencia global. Se debe seguir impulsando a todos los centros nacionales y/o a las familias de pacientes con tumores muy raros concretos su registro a nivel internacional (ver Tabla 10).

Hay que tener en cuenta que hay un número de casos indeterminado de TMR en niños y adolescentes que no son malignos o de comportamiento incierto (no incluidos en RETI-SEHOP) que se podrán incluir en el registro *PARTNER* como parte de los tumores estromales gonadales, entre otros.

Se tratará de establecer una interconexión con registros epidemiológicos y otros registros clínicos nacionales e internacionales.

- Recoger a la mayoría de los síndromes de predisposición al cáncer asociados a tumores muy raros en niños y adolescentes, que en muchos casos se asocian a tumores raros. Ambas situaciones son el prototipo de “enfermedad rara” en niños, adolescentes y adultos.

#### **4) Colaboración con otros grupos nacionales:**

El nodo coordinador está abierto a continuar e iniciar nuevas colaboraciones con otros grupos tanto pediátricos como de adultos, para incluir tumores raros (raros en la edad pediátrica; pero más frecuentes en adultos o raros en ambas etapas de la vida), como con diferentes tumores endocrinos y la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica), melanomas y el GEM (Grupo Español

de Melanoma), algunos de estos tumores y otros raros en el adulto y el GETTHI (Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes), y otros en función de la propuesta.

Participar en diferentes en comités de tumores organizados por otros grupos como GETTHI o Sarcomas de tejidos blandos raros.

### **5) Colaboración/Trabajo en red con centros de Europa y otras partes del mundo:**

El nodo coordinador, a través de los miembros españoles del grupo *EXPeRT* en la actualidad (un oncólogo pediatra y una cirujana pediátrica), y otros que puedan incorporarse en el futuro, seguirán trabajando en nuevos proyectos que se propongan desde el grupo europeo y participando como consultores en el comité de tumores mensual del *C4K-WG* "Tumores raros y hereditarios".

### **6) Docencia y Formación continuada:**

- Participación en cursos, masters, simposios, jornadas y/o congresos nacionales e internacionales en los que seamos invitados o se nos convoque (ponencias, conferencias, mesas redondas o sesiones educativas) o como oyentes a través de similares formatos (presenciales o virtuales) a modo de formación continuada para los propios miembros del grupo SEHOP.
- Puesta al día de novedades diagnóstico-terapéuticas en cualquier tipo de TMR en niños y adolescentes difundidas a través de la SEHOP, GRECOP (Grupo Español de Cirugía Oncológica Pediátrica) de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. o a los grupos de adultos.

### **7) Investigación:**

- Continuar colaborando con el análisis descriptivo y/o de resultados u otros estudios sobre diferentes TMR que se propongan desde el grupo europeo.
- Participar en protocolos prospectivos multicéntricos internacionales para el tratamiento de diferentes tumores muy raros concretos como por ejemplo el carcinoma nasofaríngeo o el blastoma pleuropulmonar.

- Participar en la elaboración y desarrollo de nuevas guías de diagnóstico y recomendaciones de tratamiento (principalmente a nivel internacional) y/o actualización de las guías existentes.
- Desarrollar estudios descriptivos retrospectivos y/o prospectivos sobre diferentes grupos de tumores raros en España (TCG extracraneales, melanomas, carcinomas nasofaríngeos o adrenocorticales, entre otros) y difundir los diferentes datos epidemiológicos de este trabajo u otros datos/puestas al día actualizadas.
- Colaboración con el grupo “Terapias avanzadas” de la SEHOP para promover el reclutamiento y la inclusión de pacientes con TMR en recaída/progresión que cumplan con los criterios de inclusión en ensayos clínicos de nuevas terapias.
- Recolección de muestras de TMR en la edad pediátrica en los biobancos de cada centro, estando abiertos a la participación en diferentes estudios clínico y moleculares que se abran a nivel nacional e internacional.

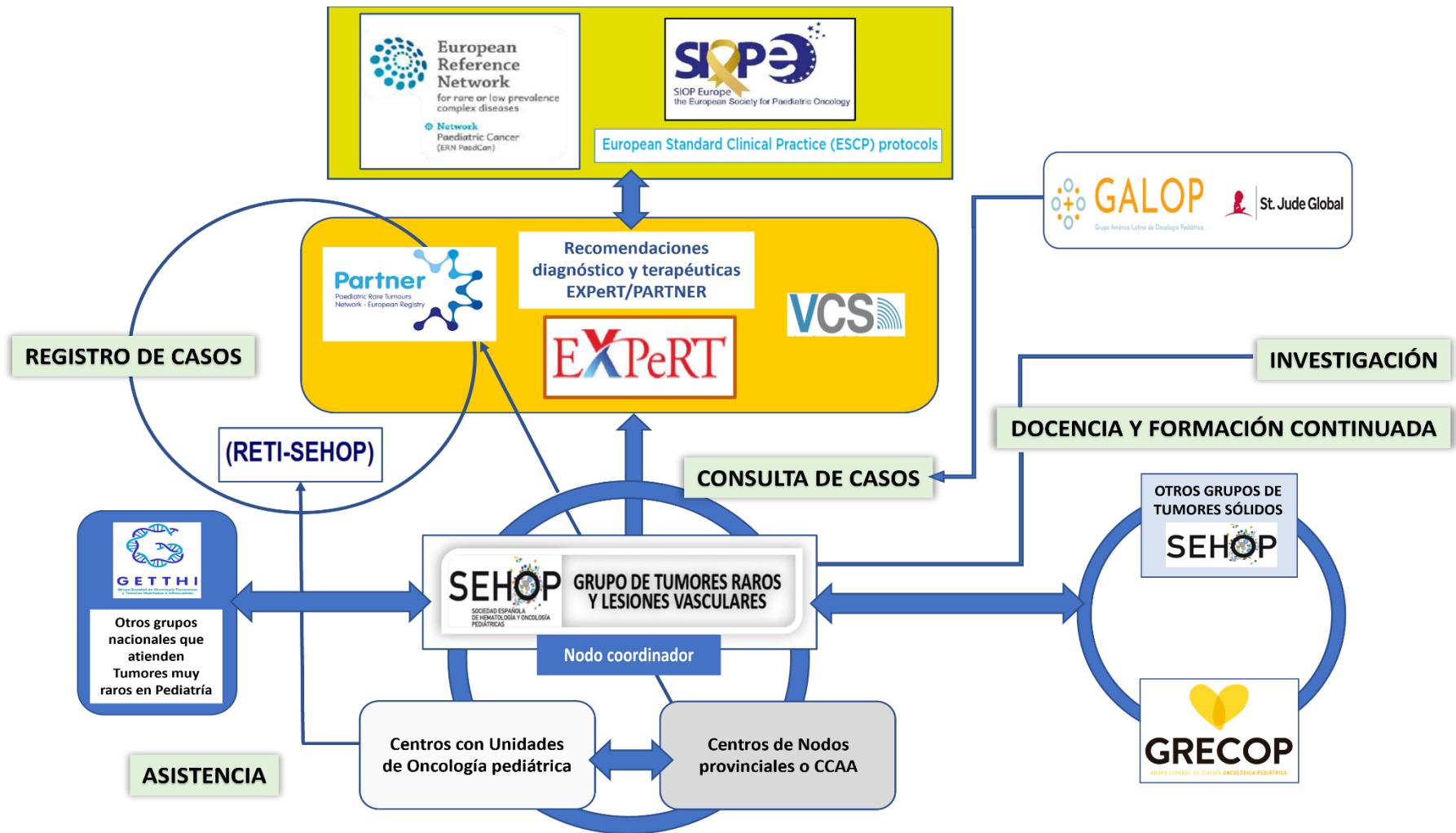


Figura 48. Flujograma para la asistencia y colaboración en red para Tumores muy raros en niños y adolescentes en España (Propuesta)

## **V. DISCUSIÓN**





## 1. ¿DE DONDE VENIMOS?

Durante muchos años, los tumores muy raros (TMR) pediátricos fueron de interés solo para unos pocos “aficionados coleccionistas de rarezas”, su manejo requería un enorme esfuerzo debido a la escasez de información sobre su diagnóstico y tratamiento, y la inversión en investigación parecía inútil porque no podía hacerse para lograr resultados valiosos en un tiempo razonable. Pero la situación fue cambiando, y con el impulso de diferentes grupos colaborativos se desarrollaron proyectos integrales dedicados específicamente a los TMR en niños y adolescentes. La mayor parte de los oncólogos y cirujanos pediátricos rara vez ven a pacientes con estos tipos de tumores y su experiencia es limitada, a parte de los escasos datos disponibles en la literatura sobre estos tumores en Pediatría. En este escenario, es poco deseable que cada paciente con un tumor raro sea un "primer caso" para quienes lo atienden y que no pueda beneficiarse de la experiencia adquirida con otros pacientes con el mismo diagnóstico. El manejo clínico de estos pacientes no siempre debería verse como un nuevo desafío <sup>(2)</sup>.

### 1.1. HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL GRUPO NACIONAL

En mayo de 2005 dentro de la SEOP (SEHOP tras la fusión de la SEOP y SEHP, a partir de 2008), se crea el grupo inicialmente denominado “Tumores poco frecuentes y Tumores vasculares”. En su inicio estuvo formado por 5 oncólogos pediátricos, de los que uno de ellos era el coordinador, y un cirujano pediátrico especializado-experto en Tumores/Lesiones vasculares y presidente de la Sociedad Española de Anomalías Vasculares (SEAV), que se ha ido renovando. A partir de 2018 se incorporan al grupo otros 3 cirujanos pediátricos pertenecientes al Grupo Español de Cirugía Pediátrica Oncológica (GRECOP). En 2021 se unen al grupo una oncóloga radioterapeuta y una radióloga intervencionista.

Las neoplasias que inicialmente se abarcaron, en diferentes subcomités, fueron todas las que no estaban incluidas en otros grupos de trabajo existentes hasta la fecha en SEOP, o sea los tumores hepáticos, los tumores de células germinales (TCG) extracraneales, y los tumores muy raros, además de los tumores vasculares. Aunque muchos de este último grupo de neoplasias eran hemangiomas infantiles

(HI), de extirpe benigna y para nada eran ni son tumores raros (presentes en el 1% de los lactantes), se instó al grupo a liderar una homogenización y conocimiento de su manejo diagnóstico-terapéutico por parte de la comunidad oncológica pediátrica <sup>(235)</sup>. Se fomentó la creación y/o la participación de oncólogos/hematólogos pediatras en Comités hospitalarios de Anomalías o Lesiones Vasculares (Tumores y Malformaciones) como parte de la atención multidisciplinaria que precisan este tipo de pacientes no solo en la edad pediátrica sino también en adultos (“pacientes nómadas”) <sup>(120)</sup>. En 2018 se realizó una encuesta a todos los centros SEHOP sobre la implementación/existencia de este tipo de comités (al menos uno al mes), resultando que solo el 30% disponían del mismo y/o también participaban oncólogos/hematólogos pediatras.

Los **objetivos** iniciales del grupo fueron: promover y fomentar su registro epidemiológico (inicialmente en el RNTI y posteriormente en el RETI-SEHOP a partir de 2014), elaborar guías/recomendaciones diagnóstico-terapéuticas para algunos tipos de neoplasias (por ejemplo tumores vasculares, TCG extracraneales), con el fin de facilitar su manejo y que este fuera más uniforme, y promover la adhesión a protocolos internacionales ya abiertos (tumores hepáticos y *SIOPEL*) o seguir el tratamiento estándar de los estudios abiertos en el *COG* (tumores adrenocorticales y carcinoma nasofaríngeo), y el registro de casos (registros clínicos) y/o su mejor categorización a través de la revisión anatomopatológica y estudio molecular que proporcionaban diferentes registros internacionales abiertos.

En enero de 2007 sale a la luz la primera versión de la “Guía para el diagnóstico y tratamiento de los **Tumores vasculares** en la infancia” de la SEOP, elaborada por el grupo. Dos años más tarde, a raíz del descubrimiento “casual” de la utilidad del propranolol como tratamiento médico en los HI <sup>(236)</sup>, el grupo publica un artículo de revisión sobre este tipo de tumores <sup>(120)</sup>. A partir de entonces, el uso del propranolol ha sido una práctica consolidada y mantenida en el tiempo <sup>(237,238)</sup>. Los tumores que se incluyeron en la guía SEOP (posteriormente 2ª versión como guía SEHOP) fueron los HI que precisaban tratamiento médico, otros benignos poco frecuentes como los hemangiomas congénitos no involutivos (NICH) y rápidamente

involutivos (RICH), los hemangiomas hepáticos como subgrupo diferenciado, y otro grupo de tumores de “agresividad intermedia” como el angioma en penachos (*TA*) y el hemangioendotelioma kaposiforme (*HEK*) asociados o no al síndrome o fenómeno de Kasabach-Merritt (*KMP*). Para todos estos casos que no quedaban registrados en el RNTI por ser tumores de comportamiento incierto (no malignos) se planteó un registro clínico con escaso reclutamiento, por lo que pasado un tiempo se desestima seguir con el mismo. De todas formas, por una iniciativa personal dentro del grupo, en 2013 se recogieron de forma retrospectiva los datos del diagnóstico y tratamiento recomendado en la guía nacional bajo el epígrafe de “Protocolo VAT” para los *HEK* y los *TA* asociados o no al *KMP* diagnosticados de enero 2007 a diciembre 2012. Se reclutaron 18 casos de 9 centros y los resultados de este estudio se presentaron como comunicación oral en el 45º congreso de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (*SIOP*)<sup>(121)</sup>. Los resultados de este protocolo en una serie de casos de estos tipos de tumores vasculares raros asociado a *KMP* de dos centros españoles (Hospital La Paz de Madrid y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla), se habían publicado en ese año<sup>(239)</sup>.

Con el paso del tiempo, y un mayor conocimiento clínico-biológico/molecular en la Clasificación Internacional de las **Anomalías vasculares**, cuya última versión es del 2018<sup>(240-242)</sup>, se han ido incorporando nuevas recomendaciones para el manejo diagnóstico-terapéutico, ya no solo de los tumores vasculares (por ejemplo, la utilización en primera línea de la rapamicina; inhibidor de *m-TOR* en *HEK* con o sin *KMP* asociado), sino también en diferentes malformaciones vasculares subsidiarias de beneficiarse de tratamientos médicos como la rapamicina, el alpelisib (inhibidor de *PIK3CA*) y otros fármacos en investigación<sup>(243-248)</sup>. En base a todo ello, el grupo ha potenciado el rol del oncólogo/hematólogo pediatra en el manejo diagnóstico-terapéutico de diversas lesiones vasculares complejas asociadas o no a síndromes, según las recomendaciones extraídas de la literatura<sup>(235,249,250)</sup>, con su participación o derivación de pacientes a ensayos clínicos abiertos en España, que es donde nos encontramos ahora.

El grupo abordó desde el principio, dentro de un subcomité específico, la coordinación de los **Tumores hepáticos** (hepatoblastomas -HB- y carcinomas hepatocelulares -HCC-). Aunque según la definición del proyecto italiano *TREP* <sup>(60)</sup>, el grupo *EXPeRT* <sup>(65)</sup>, o tras el consenso *JARC* y *EXPeRT* <sup>(57)</sup> no cumplían con el criterio de tumores muy raros (TMR), ya que estaban incluidos en diferentes ensayos clínicos del grupo *SIOPEL* (*European Childhood Liver Tumors Strategy Group*), epidemiológicamente si que se podían considerar como tumores raros en la edad pediátrica <sup>(63)</sup>. De hecho, desde el subcomité de tumores hepáticos, se logró poner en marcha en diversos centros de la SEHOP los ensayos clínicos *SIOPEL-4* (HB de alto riesgo), *SIOPEL-5* (HCC) y *SIOPEL-6* (HB de riesgo estándar), e iniciar la revisión anatomopatológica y los estudios biológicos de forma centralizada de este tipo de tumores, todo ello bajo el paraguas del subgrupo de trabajo creado en 2009 y que estaba formado por oncólogos pediátricos, cirujanos pediátricos especialistas en cirugía hepática, anatomopatólogos y una bióloga. Se pone en marcha el primer biobanco español de muestras de tumores hepáticos infantiles cuya presencia y estudios han tenido y tienen una reconocida repercusión científica <sup>(251)</sup>. También se recomendó la centralización de la cirugía de estos tumores, del todo imprescindible ante la necesidad en algunos casos de alto riesgo del trasplante hepático, existiendo a nivel nacional tres CSURs para tal cometido. En mayo de 2016, se crea oficialmente el grupo SEHOP de “Tumores hepáticos”, dejando de formar parte como subcomité del renombrado grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”. Dicha escisión, del todo lógica, se vio motivada por la entidad de este tipo de tumores en la edad pediátrica y la apertura en 2017 del ensayo clínico *PHITT* (*Paediatric Hepatic International Tumour Trial*) colaborativo entre los grupos *SIOPEL/GPOH*, *Children’s Oncology Group (COG)* y el japonés (*JCCG*) para el estudio de tumores hepáticos pediátricos <sup>(252)</sup>, y en el que participan 16 centros españoles.

Además, desde el principio y hasta día de hoy, el grupo ha sido responsable de los **Tumores de células germinales (TCG) extracraneales**, que son en gran medida igual que los tumores hepáticos con respecto a su definición como TMR, ya que son

epidemiológicamente poco frecuentes con excepción de los que se presentan en la adolescencia, pero sí que tienen protocolos aceptados y reconocidos para su manejo <sup>(57,224,225)</sup>. Estos tumores, constituyen un grupo muy heterogéneo que se distinguen por su diversa histología, biología y localización anatómica a lo largo de la línea media del cuerpo (gonadales o extragonadales), lo que explica sus diferentes presentaciones clínicas. Teniendo en cuenta la diversidad de tipos histológicos y localizaciones, así como el estadio y grupo de riesgo establecido en cada caso, es muy importante individualizar el abordaje terapéutico, contando siempre con dos pilares básicos: la cirugía y la quimioterapia (QT) que incluya derivados del platino <sup>(224,225)</sup>. Sin embargo, en España nunca hemos tenido un único protocolo ni se ha participado en un estudio colaborativo abierto para TCG, pero si se han seguido las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas avaladas por el grupo, aunque no escritas en un documento oficial de la SEHOP. Tampoco se ha dispuesto de un registro clínico con el fin de poder evaluar resultados. Sabiendo que son tumores con un pronóstico que suele ser bueno, varios grupos colaborativos en Europa y América han conseguido resultados similares en cuanto a supervivencia. Desde la década de 1980, se han llevado a cabo varios protocolos nacionales en diferentes países y esfuerzos de colaboración internacional a nivel de diferentes investigaciones. Así, los protocolos consecutivos de TCG malignos o *Maligne Keimzelltumoren* (MAKEI 83/86, MAKEI 89, MAKEI 96) de la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología pediátricas (GOPH) utilizaron un abordaje multimodal con resección completa del tumor, seguido de regímenes de QT con tres agentes que contenían cisplatino, y menos ciclos en cada protocolo consecutivo. La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) llevó a cabo los protocolos TGM85, 90 y 95. La Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) utilizó los protocolos TCG91 y TCGM-AIEOP-2004, con el objetivo de evitar el tratamiento adicional con QT para los TCG testiculares (TCG91) y ováricos (TCGM-AIEOP-2004) de bajo riesgo. El grupo brasileño realizó ensayos prospectivos en 1991-2000 y 1999-2009. En el Reino Unido (UK) realizaron dos estudios intergrupales prospectivos sobre los TCG de ovario en estadios I-II y III-IV,

respectivamente. En los EE.UU. el *COG* realizó entre 2003 y 2010 el estudio *AGCT0132* para TCG de ovario malignos en estadio I. En el grupo del Cáncer infantil y Leucemia del Reino Unido (*UK-CCLG*), en el protocolo *GCI*, se investigó la reducción de la toxicidad inducida por la QT (principalmente nefrotoxicidad y ototoxicidad) reemplazando el carboplatino por el cisplatino. En conjunto, se fue adoptando una estrategia de “ver y esperar” sin QT para todos los tumores, mayormente los gonadales, en estadio I <sup>(224)</sup>. En 2015, se publicaron datos de varios ensayos clínicos del *COG* y *UK-CCLG* realizados entre 1985 y 2009, estratificando diferentes grupos de riesgo según la evidencia. En un análisis multivariante de 519 pacientes con TCG, la enfermedad en estadio IV, la edad  $\geq$  a 11 años y la localización del tumor primario fueron predictores significativos para una peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) <sup>(228)</sup>. Tradicionalmente, los pacientes pediátricos con cáncer menores de 15 años han sido tratados por oncólogos pediátricos en colaboración con cirujanos pediátricos. Los adolescentes y AYA con TCG generalmente son tratados por oncólogos médicos, urólogos u oncólogos ginecólogos. El dilema terapéutico para todos fue cómo determinar mejor el riesgo de enfermedad para que el tratamiento y la toxicidad pudieran reducirse adecuadamente en algunos pacientes e intensificarse en otros. Ha quedado claro que se pueden obtener más conocimientos clínicos y biológicos a través de colaboraciones que no establezcan limitaciones por la edad, el sexo y la localización del tumor primario. De esta nueva estratificación realizada a través del grupo colaborativo internacional para tumores malignos de células germinales (*MaGIC*) se llegó a un consenso de tratamiento para todas las edades <sup>(228,253)</sup>. Con la filosofía de las ventajas que obtienen las pacientes a través de una colaboración efectiva entre diferentes grupos que pueden estar involucrados en estos tumores, se publicó la guía *ESGO-SIOPE* (Sociedades Europeas de Ginecología Oncológica y de Oncología Pediátrica) para el manejo de adolescentes y AYA con cánceres de ovario no epiteliales. Esta guía también incluye a tumores tan raros como el carcinoma de células pequeñas de ovario tipo hipercalcémico <sup>(254)</sup>.

Desde el grupo español, como toma de contacto para conocer el protocolo terapéutico de primera línea que se utilizaba en este grupo de tumores, en 2006 se realiza una encuesta a los diferentes centros SEHOP. Contestaron 27 con los siguientes resultados: protocolo GCII (37%), último protocolo del COG (34%), protocolos MAKEI (22%) y otros (7%). Nuestra recomendación consensuada dentro del grupo fue el manejo bajo las indicaciones del protocolo británico GCII. A partir de 2019, según el conocimiento proporcionado por el consorcio MaGIC, se propusieron las recomendaciones terapéuticas más extendidas por el COG si los pacientes no estaban incluidos en ensayos clínicos <sup>(220)</sup>, como era en nuestro caso. Sin embargo, se dio prioridad a la directrices provisionales (*interim guidelines*) del UK-CCLG de junio de 2018 para el tratamiento de los TCG extracraneales en niños y adolescentes <sup>(221)</sup>. En los pacientes menores de 11 años se utilizarían esquemas con carboplatino como ya habíamos recomendado previamente. Sabiendo que el cumplimiento de las pautas de estadiaje del COG para los tumores de ovario es deficiente entre los diferentes equipos quirúrgicos que pueden atender a estas pacientes <sup>(255)</sup>, los cirujanos pediátricos del grupo han intentado mejorarlo a través de una labor educativa entre sus colegas. Está pendiente de elaborar, dentro del grupo, un documento que lo refleje. En este trabajo se ha evaluado que un tercio de todas las consultas que recibe el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” está relacionada con este tipo de tumores.

No existían recomendaciones únicas para las recaídas, y se han llevado a cabo caso por caso, sin olvidar la importancia de la cirugía de rescate en estos casos. Las recomendaciones pasaban por esquemas secuenciales de ciclos de QT en altas dosis y rescate con trasplantes autólogos progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPEs) o esquemas de QT convencional con alguno de los fármacos no utilizados previamente, como por ejemplo el protocolo TIP (paclitaxel, Ifosfamida, cisplatino) <sup>(256)</sup>. A partir de 2019, quedó definido un tratamiento de 2ª línea para los casos no incluidos en el ensayo clínico para recaídas del MaGIC <sup>(220)</sup>, como son los pacientes españoles.

En este trabajo no se han evaluado las tasas de respuesta ni la supervivencia conseguida con las distintas estrategias que se han utilizado en recaídas/progresiones; pero sí que han sido el 30% de todas las consultas recibidas por el grupo SEHOP para TCG extracraneales.

Para **Tumores muy raros** en Pediatría, desde el año 2006, se plantearon líneas de trabajo centradas en los tumores adrenocorticales, el carcinoma nasofaríngeo (CNF) y el melanoma. Para estos tres tipos de tumores, los caminos fueron paralelos tras el contacto directo con referentes del COG en este tipo de tumores, en especial los doctores Carlos Rodríguez-Galindo, Raul Ribeiro y Alberto Pappo del Hospital St. Jude de Memphis (EE.UU.). En España, se tomó la decisión de seguir las recomendaciones de dos de sus estudios en curso como el ARAR0332 para tumores adrenocorticales, y el ARAR0331 para CNF.

Para los carcinomas adrenocorticales, fuimos invitados y fomentamos el registro de casos/envío de muestras al registro *IPACTR* tratando que se realizara el estudio de mutaciones somáticas y en línea germinal del gen *TP53* en todos los casos <sup>(257)</sup>.

En cuanto a los carcinomas nasofaríngeos la recomendación que se dio, conocidos los resultados internos de la ausencia de beneficio de la amifostina como adyuvante citoprotector según la terapia indicada en función del estadio (solo radioterapia o radio-quimioterapia durante la fase de consolidación), fue no utilizarla. La radioterapia de intensidad modulada (*IRMT*) fue la técnica de elección recomendada <sup>(168)</sup>. En base a la experiencia francesa, en 2020 se informó a todos los miembros de la SEHOP la recomendación de la individualización de dosis de la radioterapia (RT), según la respuesta observada tras la QT neoadyuvante en los CNF de la edad pediátrica, a diferencia de la previamente recomendada en el protocolo ARAR0331 y en adultos <sup>(158,258)</sup>.

En melanoma pediátrico la experiencia era muy escasa, y parecía que la QT para estadios avanzados no tenía apenas beneficios en la supervivencia <sup>(259)</sup>. Estudios americanos incorporaron la inmunoterapia con interferón alfa 2b en melanomas de alto riesgo (estadios III resecables) <sup>(260)</sup>, siendo esta nuestra recomendación durante varios años <sup>(261)</sup>. Dados los avances en el conocimiento molecular del



melanoma en adultos y en niños, en el que se pueden distinguir tres tipos de melanomas con diferente comportamiento clínico-biológico <sup>(262-264)</sup>, y el “boom” de las terapias dirigidas y la inmunoterapia en adultos <sup>(265)</sup>, a partir de 2014 se incorporó la posibilidad de incluir a nuestros pacientes con melanomas avanzados (estadios III no resecables, o estadios IV) en ensayos clínicos, y si no era posible, utilizar tratamientos ya avalados para el melanoma del adulto en función del estadio y/o alteración molecular subyacente. En España se abrieron dos ensayos multicéntricos internacionales de un brazo en Unidades de Oncología pediátrica para pacientes de 12-17 años con melanomas avanzados:

- Ipilimumab en adolescentes con melanoma maligno irreseccable en estadio III o IV <sup>(266)</sup>, ensayo fase II en el que participó el H. Sant Joan de Dèu de Barcelona.
- Vemurafenib en pacientes pediátricos con melanoma quirúrgicamente incurable con mutación *BRAF* positiva, denominado BRIM-P <sup>(267)</sup>, ensayo fase I que se abrió en los hospitales Sant Joan de Dèu y Virgen del Rocío (Sevilla).

Ambos se cerraron prematuramente por lento reclutamiento (12 casos en el primero, 6 casos en el segundo) <sup>(266,267)</sup>, lo que muestra lo raro que es este cáncer en la edad pediátrica, y más raro aún que su diagnóstico se haga en estadios avanzados <sup>(82,179)</sup>.

Para los tumores rabdoideos extracraneales (renales y de partes blandas) y el carcinoma renal, el grupo no consideró su abordaje ya que entraban dentro de la esfera de otros grupos SEHOP como el de “Sarcoma de Partes Blandas” y el de “Tumores renales”. Su manejo terapéutico siempre ha estado ligado a los protocolos de los grupos internacionales *EpSSG* (Grupo Europeo para el estudio de Sarcomas de Partes Blandas) <sup>(268)</sup> y *SIOP-RTSG* (Grupo de Estudio de Tumores Renales de la SIOP) <sup>(269)</sup>. En 2010, la SEHOP fomentó al registro y envío de muestras para los estudios moleculares pertinentes de todos los tumores rabdoideos al *EU-RHAB* (Registro Europeo de tumores rabdoideos) como registro multinacional de tumores rabdoideos independientemente de su localización <sup>(229)</sup>.

Siempre hemos mostrado un interés en referenciar el estudio y manejo de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) pediátricos, que con el paso del tiempo

se han convertido en dominio del grupo SEHOP “Sarcomas de Partes Blandas”. En 2010, se estableció una subcomisión dentro del grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares” para desarrollar la “Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los GIST pediátricos” que sale a la luz en 2014 <sup>(270)</sup>. Previamente, en 2011, se puso en marcha el estudio multicéntrico multinacional de un brazo fase I/II con Sunitinib en pacientes jóvenes (6-17 años) con GIST avanzado, en el que participan 4 centros españoles (Virgen del Rocío de Sevilla, La Fe de Valencia, Niño Jesús de Madrid y Sant Joan de Dèu de Barcelona). Aunque el estudio fue cerrado por lento reclutamiento (6 pacientes en total), el perfil de seguridad y farmacocinética de dicho fármaco en pacientes pediátricos con GIST fue comparable al de los adultos <sup>(271)</sup>.

Queda demostrada la gran dificultad del estudio de nuevos fármacos en cánceres muy raros en la edad pediátrica. A partir de 2018, gracias a los avances en el conocimiento a nivel molecular y evolutivo de los GIST pediátricos, con diferencias significativas respecto a las observadas en adultos, se actualizaron sus recomendaciones de tratamiento según la resección tumoral, su extensión y el tipo molecular, que en la mayoría de los casos pediátricos es *wild type (wp)* <sup>(206)</sup>.

El grupo de trabajo también desarrolló recomendaciones para el seguimiento después del diagnóstico y tratamiento (habitualmente un hallazgo casual tras una cirugía por sospecha de apendicitis aguda) de tumores neuroendocrinos (TNE) o carcinoides apendiculares, saliendo a la luz en 2014 <sup>(272)</sup>. Previamente, para esta localización y para otros casos muy infrecuentes de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y de otras localizaciones, se aconsejaba seguir la primera versión (2010) de la “Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de TNE” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Grupo Español de TNE y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y en el capítulo “Tumores raros” del “Manual práctico de Hematología y Oncología pediátricas” <sup>(261)</sup>. En 2017 se publicó una serie de 17 pacientes pediátricos (< 18 años) con TNE apendiculares de cuatro centros españoles diagnosticados entre 1994 y 2015. Se revisó su manejo y evolución, y los autores se plantearon el

interrogante; ¿hay margen de mejora? De su análisis se extrajo una conclusión sobre la disparidad en pruebas diagnósticas, criterios de 2ª cirugía y seguimiento, enfatizando la necesidad de guías pediátricas específicas <sup>(273)</sup>. Las recomendaciones se habían actualizado en 2014 <sup>(272)</sup> en base al estudio de la Asociación Americana de Cirugía (AAS) de ese mismo año <sup>(207)</sup>. Quedaba demostrado que las recomendaciones previas, basadas en TNE de adultos, no se ajustaban a la población pediátrica <sup>(273)</sup>.

También se puso en conocimiento de los socios de la SEHOP lo que los oncólogos pediátricos debían saber sobre los feocromocitomas (FEO) y paragangliomas (PGL), enfatizando la importancia de realizar estudios moleculares en estos casos para descartar una forma familiar o sindrómica, más frecuentes en la edad infancia <sup>(97-99)</sup>. Para casos rarísimos de FEO malignos, las recomendaciones de tratamiento oncológico se basaban en la QT convencional <sup>(60,261)</sup>. A partir de 2021 se pone en marcha un ensayo clínico fase II multicéntrico en adolescentes (12-17 años), abierto en dos centros de España utilizando un radiofármaco análogo de la somatostatina como el Oxodotreótido de lutecio (177Lu) para FEO-PGL y TNE-GEP positivos para el receptor de somatostatina.

Otro cáncer muy raro, como es el blastoma pleuropulmonar (BPP), que también se presenta casi exclusivamente en niños pequeños, fue de gran interés para el grupo con el objetivo de difundir recomendaciones diagnóstico-terapéuticas. Al igual que con los carcinomas adrenocorticales, alentamos el registro de casos y/o envío de muestras al registro internacional *PPB/DICER1* junto al análisis de mutaciones *DICER1* para todos los casos. En este registro, también se aconsejaba el esquema de tratamiento a utilizar en cada paciente con BPP según su tipo (I, II o III) y estadio (localizado o metastásico) <sup>(177,274)</sup>.

A lo largo de los años, también se ha difundido lo que los oncólogos pediátricos deben saber sobre el cáncer de tiroides, poniendo a disposición de todos los miembros de la SEHOP las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) sobre el carcinoma diferenciado (CDT) <sup>(80)</sup> y el carcinoma medular de tiroides (CMT) <sup>(110)</sup>.

Además de todos los TMR ya mencionados, existe un numeroso grupo de otros tipos tumores para los que se apuesta por desarrollar recomendaciones basadas en la mayor experiencia de otros grupos más consolidados, especialmente a nivel europeo como el *TREP* italiano y el *EXPeRT*, que disponían de múltiples publicaciones al respecto. En la página web de la SEHOP (<https://www.sehop.org/>), se puso a disposición de los socios (acceso privado) referencias para el manejo diagnóstico-terapéutico de varios tipos de TMR, entre ellos: tumores pancreáticos <sup>(60,124,133)</sup>, tumores tímicos epiteliales <sup>(138)</sup>, carcinomas de glándulas salivares <sup>(143)</sup>, carcinoma mioepitelial <sup>(144)</sup>, estesioneuroblastoma <sup>(140)</sup>, neoplasias uroepiteliales de vejiga <sup>(150)</sup>, tumores del estroma gonadal <sup>(60)</sup> y tumores epiteliales de ovario <sup>(148)</sup>.

Por último, en los últimos años, se ha comunicado la existencia y la posibilidad de su inclusión en el registro internacional *NMC* de pacientes de todas las edades de un cáncer extremadamente raro y de pronóstico infausto como el carcinoma NUT (*NMC*) de la línea media <sup>(162)</sup>.

Todas las guías/recomendaciones de práctica clínica desarrolladas por el grupo SEHOP se adaptaron a las recomendaciones estándar publicadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) desde 2007 <sup>(275)</sup>, y actualizadas en 2016 <sup>(276)</sup>.

El grupo ha presentado y compartido en la mesa de protocolos en varios congresos de la SEOP (años 2006 y 2007), congresos posteriores de la SEHOP (años 2008, 2010, 2012, 2013, 2015, 2016 y 2018), jornadas de puesta al día de protocolos/grupos de trabajo (años 2020 y 2022) y en varios cursos, todas las novedades, avances, y últimas guías sobre “Tumores raros y Lesiones vasculares”.

### 1.2. PARTICIPACIÓN EN LOS PROYECTOS EUROPEOS Y EN EL GRUPO *EXPeRT*

En 2015 fuimos invitados por el grupo de estudio cooperativo europeo sobre tumores raros pediátricos (*EXPeRT*) para representar a España con una participación como miembro asociado en el paquete de trabajo número 8 (*WP8*) del **proyecto *ExPO-r-Net*** (*European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment*) que se llevó a cabo entre 2014 y 2017. La tarea del

WP8 era “Integración de los niños con tumores muy raros en una red europea de referencia” <sup>(40)</sup>. Al identificar y conectar diferentes centros de Oncología pediátrica y grupos cooperativos con la necesaria experiencia, de los cuales nuestro grupo de la SEHOP era uno de ellos, el objetivo fue el poder proporcionar un diagnóstico preciso y un tratamiento basado en la mayor evidencia aceptada, generalmente basada en grupos de expertos en niños y adolescentes con tumores muy raros de Europa (y del mundo). Se plantea entonces una mayor expansión y consolidación del grupo *EXPeRT*. Como núcleos de trabajo del WP8 se estableció la necesidad y creación de un sistema de consulta virtual para brindar asesoramiento de expertos internacionales para casos complejos. Además, en 2016 se creó una web informativa para familias y público general (<http://www.raretumors-children.eu>) <sup>(4,61)</sup>, con documentos de información general e información sobre diversas neoplasias como tumores adrenocorticales, pancreatoblastoma (PBL), blastoma pleuropulmonar (BPP), tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal, carcinomas tiroideos, tumores de glándulas salivares y carcinoma tímico. Estas hojas de información se tradujeron a varios idiomas de diferentes países de la Unión Europea (UE), incluido el castellano, traducción realizada desde nuestro grupo. También se avanzó en el desarrollo de guías diagnóstico-terapéuticas (*EXPeRT/ExPO-r-Net*) para BBP, PBL, tumores del estroma gonadal y tumores tímicos, y otras (*EXPeRT/EpSSG/ExPO-r-Net*) para dos tipos de sarcomas muy raros, como el fibrosarcoma infantil y el sarcoma alveolar de células claras <sup>(61)</sup>, todas ellas difundidas y recomendadas para los socios de la SEHOP. El desarrollo de un registro internacional de TMR en niñas/os y adolescentes se fue elaborando durante el proyecto *ExPO-r-Net*. Todos estos compromisos sentaron las bases para el establecimiento de centros piloto de referencia para niños y adolescentes con TMR, como parte de la emergente *European Reference Network Paediatric Cancer (ERN PaedCan)* <sup>(61)</sup>. Sin embargo, para TMR pediátricos no había ni hay ningún centro español como CSUR, por lo que ningún centro del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” pudo acceder a la *ERN PaedCan*, pero si poder seguir participando en dicha red como colaborador asociado en el siguiente proyecto que

fue el *PARTNER (Paediatric Rare Tumours Network-European Registry)*. Diez centros europeos (3 de Italia, 2 de Alemania, 2 de Polonia, uno de Francia, uno de los Países Bajos y uno de Hungría) se incorporaron a la *ERN PaedCan* como nodos de coordinación institucional para tumores muy raros.

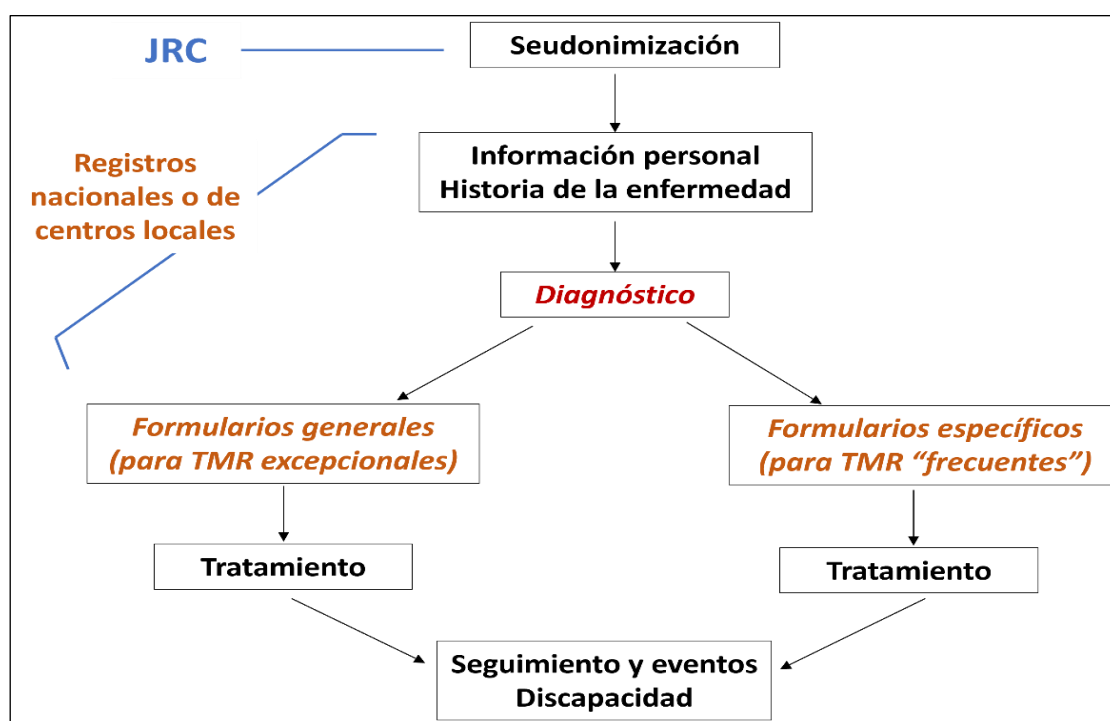
A partir de 2018, el coordinador del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” se incorpora oficialmente como socio colaborador al **grupo EXPeRT**. En octubre de 2021 también se unió al grupo europeo una de las cirujanas pediátricas del grupo español. Desde España, hemos colaborado con el grupo *EXPeRT* en una serie de trabajos retrospectivos de tumores específicos como el blastoma pleuropulmonar y el mesotelioma, que se dieron a conocer en diversas publicaciones científicas de impacto <sup>(126,131,233)</sup> y en varias comunicaciones a congresos internacionales. También se participó en la reunión de **consenso JARC-EXPeRT (Joint Action on Rare Cancers-EXPeRT)** celebrada en noviembre de 2017, donde se presentaron los datos epidemiológicos de niñas/os (0-14 años) y adolescentes (15-19 años) registrados en el RETI-SEHOP, desde 1980 hasta 2016 inclusive, dentro los grupos XI y XII de la *ICCC-3-2017*. En este análisis, algo más del 2% de todos los cánceres infantiles eran muy raros (2,7% en nuestro trabajo), en comparación con solo el 5% en la adolescencia. Esto sugería una baja cobertura de registro en adolescentes en España, como lo muestra el análisis del presente trabajo (1990-2021) en el que son el 6,8%. Se defendió los beneficios de los registros poblacionales; pero no se debe pasar por alto las ventajas de los registros clínicos. De dicha reunión de consenso y con el análisis de la base de datos *RARECAREnet* (vigilancia de los cánceres raros en Europa) fue posible elaborar y publicar un nuevo listado de TMR en la edad pediátrica <sup>(57)</sup>, que también es de referencia para este trabajo.

El **proyecto PARTNER** (2018-2021) se estableció para apoyar nuevos registros de enfermedades raras, en nuestro caso tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes (Figura 49). Conocida la existencia de registros nacionales dedicados a recoger datos epidemiológicos, clínicos y de tratamiento en cuatro países

Europeos como eran Francia, Alemania (incluidos pacientes austriacos), Italia y Polonia, el objetivo de este proyecto era crear un registro europeo de tumores raros pediátricos que se conectara con los registros nacionales existentes, y a su vez pudiera dar soporte a otros países europeos, incluidos los *LEHAR* (*Low Health Expenditure Average Rate*) o España, donde no se disponía de tal recurso que además sería único para todos los países europeos interesados. El *PARTNER* también estaría conectado a un sistema de consulta virtual (*VCS*), a la web de tumores muy raros y al desarrollo de recomendaciones diagnóstico/terapéuticas. El proyecto contaba con siete paquetes de trabajo <sup>(4,61)</sup>.

Desde la coordinación del grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares” de la SEHOP, al igual que en el *ExPO-r-Net*, se participó activamente con diferentes aportaciones en diferentes *WP*. La aportación más directa fue en el *WP6* denominado “Recomendaciones estándar para la atención de niños con tumores muy raros (TMR) *EXPeRT/PARTNER*”. De la lista de TMR que teníamos, se votó el orden de interés para la elaboración de cuatro documentos de recomendación durante el proyecto. En consecuencia, se prepararon y publicaron cuatro nuevos (melanoma cutáneo, carcinoma nasofaríngeo, tumores adrenocorticales y carcinomas de glándulas salivares) <sup>(82,190,191,194)</sup>. El coordinador del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” fue uno de los tres encargados del documento dedicado al melanoma cutáneo <sup>(82)</sup>. También se revisaron y publicaron otros cuatro documentos (pancreatoblastoma, tumores del estroma gonadal, tumores tímicos y blastoma pleuropulmonar) <sup>(74,188,192,193)</sup>. Para su elaboración se decidió adoptar los procedimientos operativos estándar de las conferencias de consenso del comité de las guías de la *ESMO* (*European Society for Medical Oncology*), clasificando los niveles de evidencia de I a V, y las recomendaciones de A al E [**ANEXO XII**]. De hecho, falta evidencia de nivel I o II en esta área debido a la rareza de estos tumores y a la falta de ensayos aleatorizados y metaanálisis. Por lo tanto, las recomendaciones para TMR se basaron en la evidencia de estudios prospectivos (nivel III) y, más comúnmente, en estudios retrospectivos (nivel IV), informes de casos (nivel V), y experiencia individual (nivel V). Mucha literatura

reconoce que las recomendaciones están sujetas a cambios a medida que se dispone de nueva evidencia científica. Por lo tanto, debido a esta evidencia científica limitada, los médicos locales siguen siendo responsables de la toma de decisiones y la atención de sus pacientes <sup>(61)</sup>. Todas estas publicaciones se difundieron a los miembros de la SEHOP, y también se distribuyó al Grupo Español de Melanoma (GEM) la publicación sobre melanoma cutáneo <sup>(82)</sup> como guía en el manejo de nuevos casos en la edad pediátrica. Estas recomendaciones se actualizarán a medida que se consoliden nuevos avances <sup>(61)</sup>.



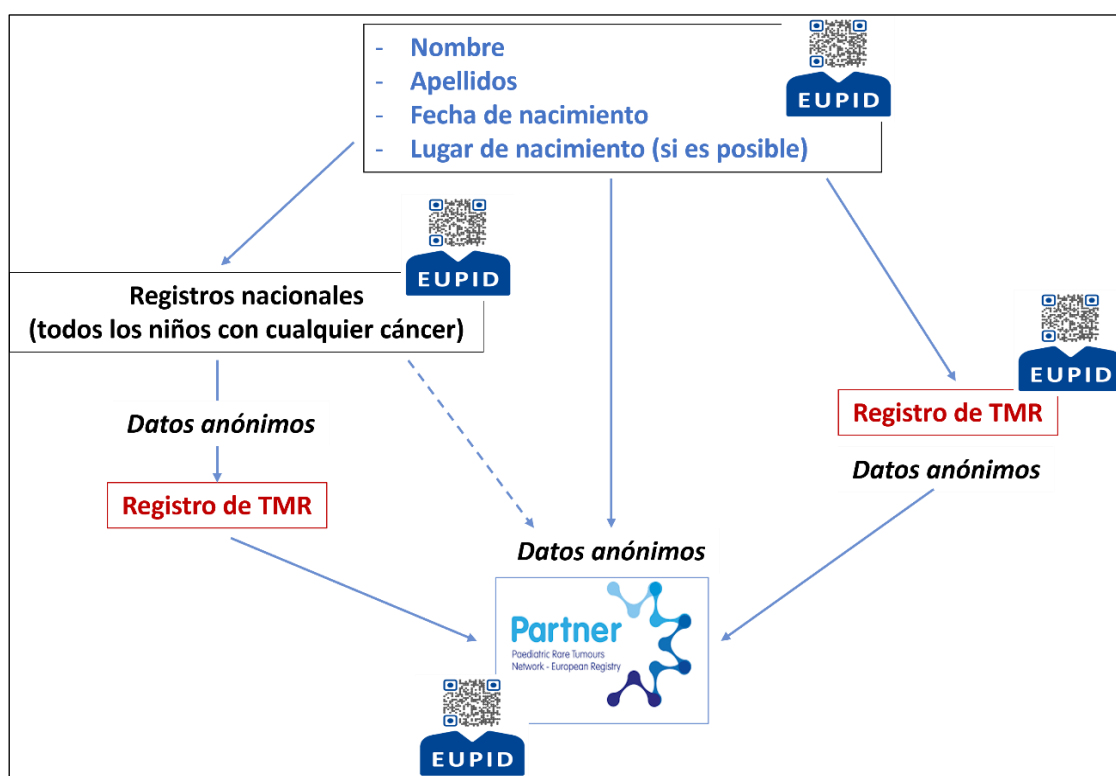
**Figura 49.** Estructura del registro *PARTNER* (adaptada/traducida con el permiso del Prof. Bisogno).

Abreviaturas: *JRC* (*Joint Research Centre*; Centro Común de Investigación). TMR Tumores muy raros)

También se participó en el proceso de armonización del futuro registro *PARTNER* mediante la identificación de los TMR de interés, la selección de variables, y el uso de definiciones y procedimientos comunes para el manejo de



datos <sup>(61)</sup>, particularmente facilitado por nuestra experiencia en tumores vasculares raros. Se discutieron los temas regulatorios relevantes para los diferentes países. Se notificó que para su apertura en España se exige de una tramitación como registro, a nivel de los comités éticos de investigación clínica (CEI). Dada la reconocida importancia de la ley de protección de datos, se trabajó en la vinculación de los registros existentes mediante la adopción del *EUPID* (Gestión Europea de la Identidad del Paciente), un sistema versátil, seguro y de preservación de la privacidad para el registro de pacientes seudonimizados y que permite vincular diferentes registros <sup>(61)</sup>, como lo llevado a cabo por *SIOPEN* (*European SIOP Neuroblastoma Group*) con estudios de neuroblastoma <sup>(277)</sup>. Quedó pendiente la incorporación definitiva del *EUPID* al registro *PARTNER* (Figura 50).



**Figura 50.** Esquema de las posibilidades de integración (interconexión) del *EUPID* (*European Patient Identity Management*) asegurando una seudonimización con diferentes registros nacionales (poblacionales) de cáncer, o registros de los países que disponen de uno específico para Tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes, y con el registro *PARTNER*

Todo este proyecto, durante sus cuatro años de recorrido, fue parte de la red europea de referencia **ERN PaedCan** (<https://paedcan.ern-net.eu/>) para ayudar a los sistemas de salud nacionales a reducir las desigualdades en la supervivencia del cáncer infantil, tanto en general como específicamente en los tumores muy raros, tratando de proporcionar una atención médica transfronteriza de alta calidad, accesible y rentable para niños y jóvenes con cáncer, independientemente de dónde vivan <sup>(3,4,61)</sup>.

### 1.3. CONTACTO-COLABORACIÓN CON OTROS GRUPOS DE TUMORES RAROS NACIONALES E INTERNACIONALES

Además de los oncólogos y cirujanos pediátricos, otros especialistas a nivel del territorio **nacional** fueron y en muchos casos aún lo son, responsables del cuidado y tratamiento de ciertos tumores raros. Estos incluyen a endocrinólogos pediátricos que se ocupan de varios tumores endocrinos (especialmente los carcinomas de tiroides), a dermatólogos (pediátricos) y melanomas, y a otros especialistas quirúrgicos (cirujanos pediátricos, otorrinolaringólogos, cirujanos maxilofaciales, etc.).

En 2007 hubo varios contactos y conversaciones con el grupo de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) que tenía abierta una encuesta nacional (registro clínico) para el cáncer de tiroides, para tratar de que se compartieran los nuevos casos con sus equipos de Oncología pediátrica. Así se podría lograr registrar en el RNTI (Registro Nacional de Tumores Infantiles) el mayor número de casos españoles (datos epidemiológicos), que habitualmente no pasaban por ningún equipo de oncología pediátrica. Al final no se llegó a un acuerdo concreto, pero sí que se trató de que esa propuesta fuera implementándose. En nuestro trabajo se recoge que los cánceres de tiroides fueron el tumor muy raro más frecuente (0,75% del total de cánceres) e incidente (1,35 casos nuevos al año/millón) en la población infantil residente en España entre 1990 y 2021. También fue el cáncer muy raro más frecuente (2,42%) en adolescentes durante el mismo periodo de tiempo. Según lo reflejado en la

literatura <sup>(32,57)</sup> (Tablas 1 y 5), estas cifras son inferiores en los menores de 20 años, sobre todo entre 15 y 19 años. No se analizó la cobertura/exhaustividad (casos observados/casos esperados) de esos datos en este trabajo, sabiendo que desde 2010 se acerca al 100% <sup>(23)</sup>. El grupo de la SEEP no ha publicado los datos que pudo haber recopilado y el registro ha perdido aceptación con el tiempo. Los tumores asociados con síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN), en concreto los MEN2A, también tuvieron un registro en la SEEP (recogida de datos clínicos) desde 2008; pero sucedió lo mismo que con los tumores tiroideos. Por lo tanto, no ha sido posible comparar los datos epidemiológicos presentados en este estudio en relación con carcinomas de tiroides en general, ni de CMT y FEO en el contexto de un MEN2A.

El grupo de “Investigación en Genética y Control de Diabetes y Enfermedades Endocrinas” del IIS Biocruces Bizkaia sí que llevó a cabo un proyecto de investigación para caracterizar clínica y molecularmente 235 adenomas hipofisarios (223 de España y 12 de Chile) en población pediátrica y adultos jóvenes ( $\leq 30$  años), de los cuales 130 eran  $< 19$  años con una edad media que fue de 14,1 años (rango: 11-16) <sup>(278)</sup>. En el trabajo con datos del RETI-SEHOP, se estudiaron únicamente niñas/os de 0 a 14 años, que fueron un total de 56 a lo largo de 32 años. No se dispone de datos más concretos sobre su morfología, sabiendo que el tipo más frecuente fue el prolactinoma (16%), teniendo en cuenta que el 82% se incluyeron como *SAI* (*Sine Altero Inscriptio* en latín o sin otra especificación en castellano). También el prolactinoma es el subtipo más frecuente reflejado en la literatura <sup>(230,279)</sup>, y en el trabajo del grupo de Biocruces <sup>(278)</sup>. Todo esto apoya la importancia del intercambio de datos epidemiológicos y clínicos para conocer más sobre todos estos raros tumores.

En cuanto a los contactos y colaboración con grupos de adultos de España, el primero fue a partir de noviembre de 2016 con el Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETTHI) donde participamos en ponencias en su simposio anual (invitación), concurso de casos clínicos y comités de tumores organizados por dicho grupo. La segunda fue, a partir de octubre de 2018, con el

Grupo Español de Melanoma (GEM) de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) al que como pediatras tratamos de recordar que algunos niños y adolescentes también presentan melanomas, y que en todos esos raros casos se debería presentar y discutir su abordaje/manejo considerando su edad pediátrica en un “comité hospitalario de melanoma”. Un destacado miembro del GEM fue invitado y aceptó como uno de los revisores externos de las “Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de los grupos *EXPeRT/PARTNER* para Melanoma cutáneo” publicada en 2021 <sup>(82)</sup>. Después de su publicación, se hizo partícipe de la misma a todos los socios del GEM a través de su divulgación por correo electrónico y en la página web del grupo.

En el siguiente subapartado (1.4 de la Discusión) se comenta el estado de los registros de pacientes pediátricos con entidades específicas en el GETTHI y en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo (RNMC).

A nivel **internacional**, además de la colaboración en los inicios del grupo español con expertos del *COG* de los EE.UU. y todo el recorrido de la mano con el grupo *EXPeRT* en Europa, cabe destacar que desde julio de 2021 el grupo *SEHOP* de “Tumores raros y Lesiones vasculares”, se incorporó como consultor en el Comité de tumores/Reunión mensual virtual del *Cure4Kids Working Group (C4K-WG)* denominada “Tumores raros y hereditarios”. Ésta es una iniciativa del Grupo Latinoamericano de Oncología Pediátrica (*GALOP*) que se inició en septiembre de 2013. El *C4K* es un recurso web (<https://www.cure4kids.org/>) para los profesionales de la salud dedicados a mejorar la atención de los niños con cáncer y otras enfermedades hematológicas potencialmente mortales en países de todo el mundo, promovido y desarrollado desde el Departamento de Medicina pediátrica global del Hospital St. Jude de Memphis en los EE.UU. Proporciona herramientas de aprendizaje *online* a través de una variedad de contenido (seminarios sobre diferentes enfermedades y tratamientos, artículos, e imágenes), clases en vivo y virtuales, y la disponibilidad del recurso en varios idiomas. A nivel colaborativo promueve el intercambio de conocimientos y la colaboración al proporcionar espacios gratuitos de reunión *online* para diferentes grupos de trabajo (*C4K-WG*).

Los usuarios registrados pueden unirse a reuniones y grupos existentes o crear nuevos grupos para compartir sus experiencias y aprender de los expertos en tiempo real <sup>(280)</sup>. En un trabajo presentado por el *C4-WG* “Tumores raros y hereditarios” en el año 2022 en el congreso de la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica), se demuestra la viabilidad y utilidad de haber establecido un comité de tumores internacional para países de ingresos bajos y medios (*LMIC*), centrado en cánceres raros donde la experiencia disponible era limitada. Además, se justificaba la necesidad de una evaluación adicional sobre cómo esto se traduce en el manejo final del paciente <sup>(281)</sup>.

#### 1.4. REGISTRO DE TMR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN ESPAÑA

En general, los tumores muy raros (TMR), a menudo sufren problemas de validación, clasificación e incluso codificación debido a su baja frecuencia <sup>(209)</sup>. Antes de este estudio, no había información específica sobre la incidencia estimada y la tasa de supervivencia observada de los tumores sólidos raros fuera del SNC, especialmente los tumores muy raros en la población infantil española.

Como se mencionó anteriormente, en nuestro país, el oncólogo pediatra suele ser la principal fuente de datos del **RETI-SEHOP** en la población pediátrica <sup>(23,24)</sup>. Los tumores raros muchas veces pueden ser tratados solo por otros especialistas (cirujanos, endocrinólogos pediátricos, dermatólogos, etc.), sin el conocimiento de los oncólogos pediátricos, obviando su inclusión en el registro, que aún es más valioso en ausencia de registros clínicos específicos. Desde el grupo SEHOP, se apostó desde un principio el que no se llevaran a cabo registros clínicos para cada uno de estos tumores o al menos para la mayor parte de ellos (TCG extracraneales, carcinoma adrenocortical, carcinoma nasofaríngeo, blastoma pleuropulmonar, GIST o tumores neuroendocrinos, entre otros) manejados en cada centro con recomendaciones dadas para cada entidad sin disponer de protocolos únicos y exclusivos para cada tumor. Por tanto, faltan muchos datos clínicos sobre diagnóstico, estadio, grupo de riesgo, tratamiento recibido, efectos secundarios y seguimiento, que no se pueden comparar con muchas series de estos tumores, que

tienen diferentes grupos nacionales de países europeos, que apostaron por ese modelo de registro <sup>(3)</sup>. Sin embargo, realizado el estudio epidemiológico de frecuencias de 1990 a 2021, de la incidencia estimada de 2000-2021, y de las tasas de supervivencia a 3 y 5 años en todos los tumores sólidos raros excepto los del SNC, divididos en distintos “grupos”, subgrupos y subgrupos extendidos de la *ICCC-3-2017*, sí que se ha podido aportar una panorámica más general, pero sin duda muy valiosa. Lo mismo ocurrió con el análisis epidemiológico de los tumores rabdoideos y endocrinos que incluyeron algunos tumores raros del SNC o con todos los TNE, en todos los casos de 0-14 años con unas coberturas de registro cada vez más cercanas al 100% en todos los lugares de España, no así con los registros en adolescentes <sup>(23)</sup>.

Como se comentó en el subapartado 1.1 de esta Discusión, los diferentes **registros internacionales** conocidos (Tabla 10), como el registro *IPACTR* para tumores adrenocorticales, el *PPB/DICER1* para blastomas pleuropulmonares asociados o no al síndrome DICER1, el *OTST* para tumores del estroma gonadal/cordones sexuales de ovario y testículo, y el *NMC* (carcinoma NUT), se han dado a conocer en las diferentes participaciones en mesas de protocolos en los congresos anuales o en sesiones monográficas de puestas al día de protocolos de la SEHOP. Además, se recomendó el envío de muestras a los centros coordinadores de estos registros, todos ellos ubicados en EE.UU. En el subapartado 2.2 de esta Discusión, se refleja el número y cobertura de casos pediátricos que han sido incluidos en estos cuatro registros.

Conocer el número de casos y sus características en pacientes menores de 18 años incluidos en registros de **grupos de adultos** como el del GEM y algunos del GETTHI, no fue posible por cuestiones metodológicas o para evitar duplicidades. A nivel epidemiológico, en un subanálisis que se realizó para la reunión del proyecto *PARTNER* el 14 de septiembre de 2018, los casos de melanoma maligno (XId de la *ICCC-3-2017*) incluidos en el RETI-SEHOP de 1990 a 2017 por grupos de edad y por cohortes de incidencia, llamaba la atención el escaso número de casos registrados en adolescentes (6 frente a 77 pacientes < 15 años). Sabiendo que la cobertura del

RETI-SEHOP no es representativa del cáncer en el adolescente, no se pueden hacer comparaciones con otros registros epidemiológicos. A modo informativo, el registro estadounidense *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)* para el periodo 1990-2009 (20 años) recolectó 645 casos de melanomas en menores de 19 años, con una tasa de incidencia de 15,1 casos nuevos al año/millón <sup>(63)</sup>, y refleja el hecho de que a estas edades el melanoma no cumple con la definición epidemiológica de cáncer muy raro, aunque sí en el concepto clínico debido a la limitada experiencia que tenemos los pediatras en este tipo de tumores <sup>(57,173)</sup>. En el GCCR (Registro Alemán de Cáncer Infantil) que recogía a pacientes menores de 18 años y presentaba una cobertura > 95%, de 2001-2010 (10 años) incluyó solo a 7 pacientes de 15-17 años con melanoma maligno <sup>(122)</sup>. Esta misma falta de cobertura en melanoma y también en otros muchos tumores en adolescentes la observó el grupo italiano en un trabajo que recogía la proporción de casos observados/esperados de 15-19 años y que fue del 10% (frente al 77% para los menores de 15 años). Esta proporción aumentó del 5% al 18% durante tres períodos de estudio sucesivos (1989-1994, 1995-2000 y 2001-2006), donde los melanomas registrados en 16 años fueron 6 (1% del total de casos de cáncer en esas edades, con un IC del 95% de 0-1) <sup>(282)</sup>.

Ante la falta de datos precisos sobre el melanoma pediátrico en España, especialmente en adolescentes, se intentó ver si este “vacío de registro” en el RETI-SEHOP podría solucionarse con los datos recopilados en el RNMC. Según los datos recogidos en la literatura, se sabe que es un tumor poco frecuente en Pediatría (2-7% del total de cánceres en adolescentes y menos del 1% en menores de 15 años) <sup>(10,32,130,283)</sup>. No fue posible obtener datos del RNMC para el melanoma pediátrico porque, dentro de los criterios de inclusión, los pacientes de nuevo diagnóstico tenían que ser mayores de edad. Otra forma de poder obtener datos sobre la epidemiología de este tumor en este grupo de edad era a través de los datos extraídos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), formada en 2010, de la que el RETI es miembro. El problema es que fuera del RETI-SEHOP, como ya se mencionó, los registros autonómicos y provinciales cubren no mucho más del 40%

de toda la población infantil española. A partir de los 15 años la cobertura en el RETI es limitada con un déficit de notificación cuanto más mayores son los pacientes, sobre todo si no son atendidos en Unidades de Oncología pediátrica <sup>(23)</sup>, como puede ser el caso de muchos melanomas.

Sobre la opción de registrar casos pediátricos en el registro *ICARO (Iberian Registry of Adrenocortical Cancer)* del GETTHI, no se difundió entre los centros SEHOP, esperando a la apertura del registro *PARTNER* en España, y evitar así duplicidades. Sin embargo, esta posibilidad no está cerrada.

## 2. ¿DONDE ESTAMOS?

Llegados a este punto, utilizando todo el trabajo previo desarrollado, a partir de ahora trataremos la mayor parte de los resultados epidemiológicos de los tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes según la definición establecida para este trabajo por ser la más aceptada a día de hoy <sup>(57,71)</sup>, con sus ventajas e inconvenientes con respecto a registros clínicos de TMR de otros países, los casos incluidos desde España en registros internacionales de tumores concretos, las consultas recibidas por el grupo de la SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, y el mantenimiento de colaboraciones abiertas a nivel nacional e internacional.

### 2.1. VALIDACIÓN TEÓRICA DE LA DEFINICIÓN Y REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS TUMORES MUY RAROS EN PEDIATRÍA

Teniendo en cuenta que el cáncer infantil está definido como una enfermedad rara <sup>(13,54,209)</sup>, un tumor muy raro (TMR) en la edad pediátrica se define desde el punto de vista epidemiológico como aquel con menos de 2 casos nuevos al año por millón de habitantes hasta los 19 años <sup>(57)</sup>. En este trabajo se excluyeron a algunos subgrupos de tumores que epidemiológicamente también podrían considerarse raros, como a todas las neoplasias mieloproliferativas, los síndromes mielodisplásicos, las neoplasias de células histiocíticas y dendríticas, algunos

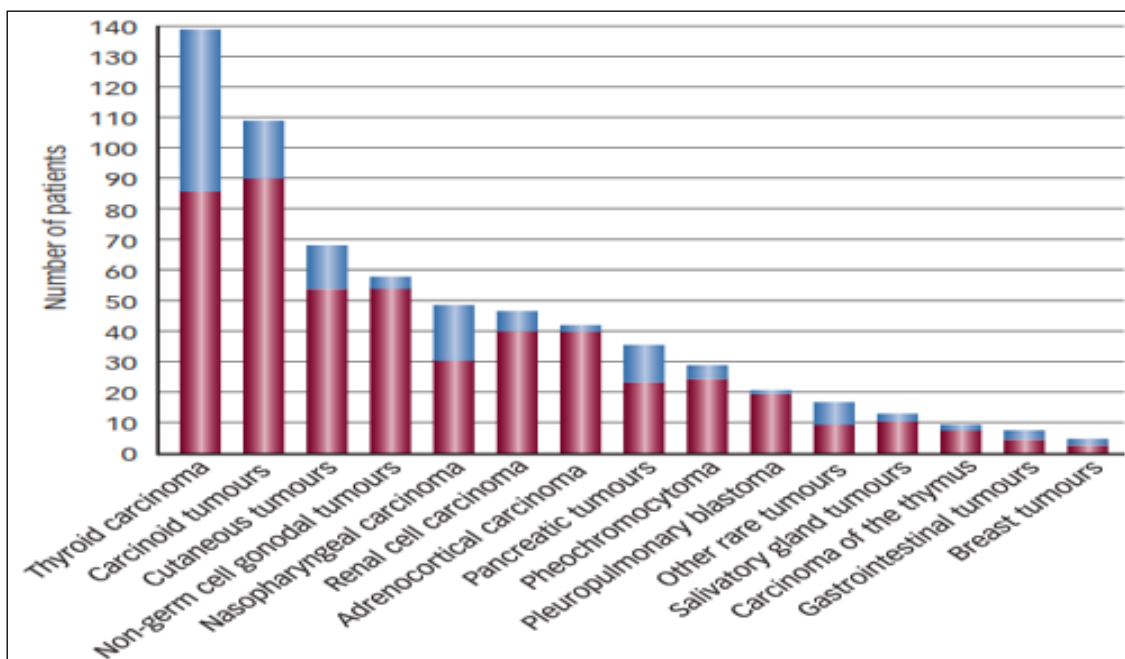


linfomas, retinoblastomas, hepatoblastomas, varios subgrupos extendidos del grupo principal III de la *ICCC-3-2017* (tumores del SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales) y el subgrupo Xa de la *ICCC-3-2017* (TCG intracraneales e intraespinales) <sup>(57)</sup>. Finalmente nos quedamos con un variado grupo de tumores sólidos extracraneales raros para los diferentes análisis y comparaciones planteadas. Este conjunto de tumores incluye los TCG extracraneales, y otros tumores sólidos raros como “tumores renales raros”, “tumores hepáticos raros”, “tumores óseos raros”, y “sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos no rhabdomiomas” (STB-NR), y la mayoría no cumple con la **DEFINICIÓN** más aceptada de tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes <sup>(2,3,57,65,71)</sup> y la definición adoptada en este trabajo, basada no solo en la epidemiología sino también en la práctica clínica habitual, en relación a que los TMR deberían ser cánceres no incluidos en protocolos y estudios de tratamiento. La definición de TMR para este estudio, se adapta al listado de cánceres muy raros publicada tras el consenso de *JARC-EXPeRT* <sup>(57)</sup> (Tablas 5 y 13) e incluye a todos los tumores que están a cargo del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, excluyendo a los TCG extracraneales. Con esta definición se pueden identificar dos subgrupos de TMR correlacionados a nivel epidemiológico con la *ICCC-3-2017*: TMR típicos de la infancia, como por ejemplo el blastoma pleuropulmonar o el pancreatoblastoma, ambos incluidos en el grupo XII, y los típicos de la edad adulta que ocurren muy raramente en la población pediátrica, como por ejemplo diferentes tipos de carcinomas y melanomas, incluidos en el grupo XI <sup>(57,63,71)</sup>.

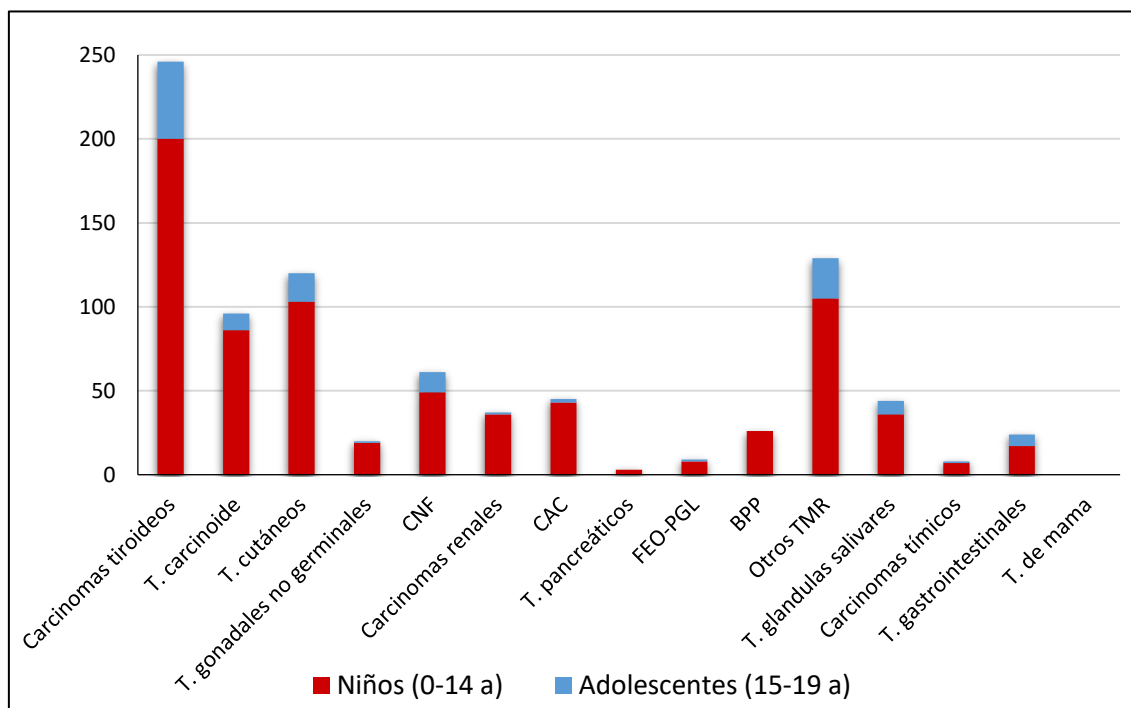
En cuanto a la definición original del **grupo italiano (TREP)** <sup>(60)</sup>, entre 2000 y 2011 se registraron en su base de datos 652 pacientes menores de 18 años de 38 centros con TMR. La mediana de pacientes reclutados por año fue de 54. Los TMR más "comunes" fueron el carcinoma de tiroides, los tumores carcinoides del apéndice, los cánceres cutáneos (melanoma y carcinomas), y los tumores gonadales no germinales (Figura 51). En el registro *TREP* se registraron el 85% del total de TMR esperados en niñas/os (0-14 años) de Italia, en comparación con su registro de base poblacional. Esta cifra fue similar a la obtenida para cánceres

pediátricos más comunes por otros grupos cooperativos nacionales que comenzaron a funcionar mucho antes. La proporción de adolescentes (15-18 años) que se registraron fue solo del 19%<sup>(64)</sup>. En España, hasta que se implante el registro *PARTNER*, solo podemos obtener datos de TMR a través del RETI-SEHOP o encuestas dirigidas a los diferentes centros de la SEHOP.

Si hacemos una comparativa de los datos recogidos del RETI-SEHOP de este primer listado de TMR del grupo *TREP* con sus datos nos encontramos que se notificaron en nuestro registro nacional un total de 868 casos en menores de 20 años (738 en pacientes < 15 años, y 130 entre 15 y 19 años). Sabemos de antemano que en adolescentes la cobertura es mucho menor a la observada, como pasa en la serie del *TREP*. Los carcinomas tiroideos fueron el tipo tumoral más frecuente en ambos registros (el *TREP* clínico y el del RETI-SEHOP epidemiológico) y en ambos grupos de edad. En segundo lugar, en la serie del RETI-SEHOP, se encuentran “otros tumores muy raros”, tanto en niños como en adolescentes. Estos incluyen a parte de los subgrupos extendidos del Xf de la *ICCC-3-2017* y a todos los del grupo XII salvo los blastomas pulmonares y pleuropulmonares, por lo que no es equiparable a lo que el grupo *TREP* denominó “otros tumores raros”. En tercer lugar en España fueron los tumores cutáneos (melanomas y carcinomas cutáneos) también en niños y adolescentes, y en cuarto lugar los tumores carcinoides apendiculares en la población infantil (2º en la serie italiana). Se registraron 36 casos de carcinomas renales en menores de 15 años y solo un caso en adolescentes. La distribución de carcinomas nasofaríngeos, carcinomas adrenocorticales, tumores de glándulas salivares, tumores gastrointestinales (carcinomas y GIST), y carcinoma tímico fueron similares entre ambos registros. En España en comparación a Italia tuvimos menos casos de feocromocitomas y paragangliomas (en RETI-SEHOP solo se incluyen los casos malignos a diferencia del registro del grupo *TREP*), y de tumores pancreáticos. En el RETI-SEHOP no tuvimos casos de tumores de mama, que incluyen solo a los carcinomas. Los datos de la casuística de España se presentan en la Figura 52.

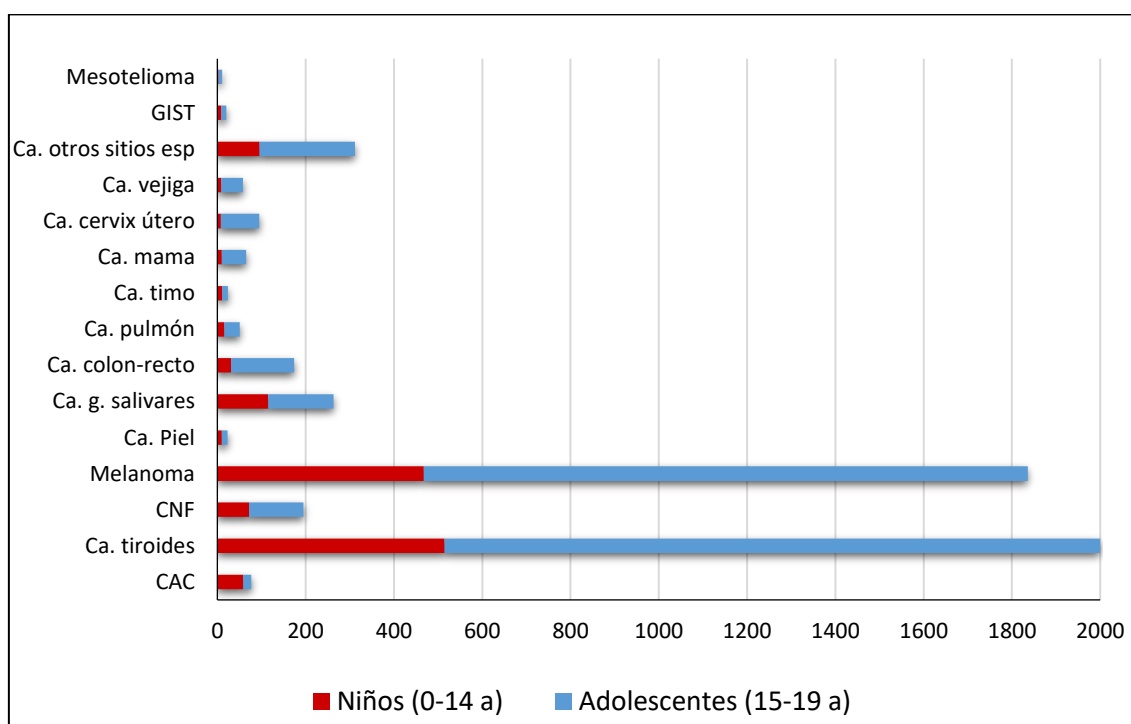


**Figura 51.** Número de pacientes registrados en el “*Tumori Rari en el Progetto Età Pediatrica*” (TREP) por tipo de tumor. 2000-2011 <sup>(64)</sup>. N = 652  
 Los adolescentes (15-18 años) se muestran en azul y los niños (0-14 años) en rojo



**Figura 52.** Número de pacientes (niños y adolescentes) registrados en RETI-SEHOP por tipo de Tumor muy raro según la lista del grupo TREP. 1990-2021. N = 868

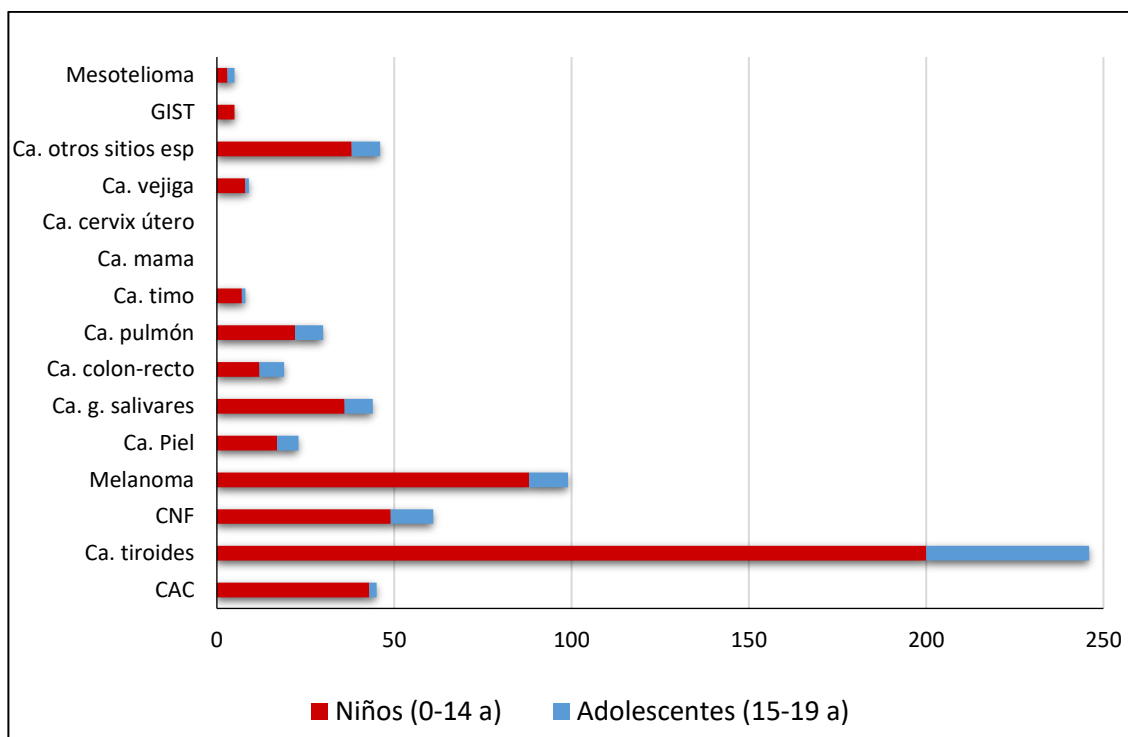
Si se compara el número de casos de **cáncer del adulto en niños y adolescentes** registrados en la **base de datos SEER en los EE.UU.** entre 1973 y 2006 <sup>(63)</sup> (Figura 53 y Tabla 47) con los datos recogidos en este estudio, es posible comprobar (se sabía de antemano) que el registro en España fue deficitario para la población adolescente. En la población infantil de los EE.UU. el TMR más frecuente fue el carcinoma de tiroides, seguido del melanoma maligno y el carcinoma de glándulas salivares. En el RETI-SEHOP, los dos primeros siguieron el mismo orden y el tercero fue el carcinoma nasofaríngeo como se puede ver en la Figura 54 y en la Tabla 47. En esta serie del SEER, no presentaron datos sobre carcinomas del apéndice, principalmente tumores carcinoides (generalmente de bajo grado de malignidad), sabiendo que los métodos de codificación varían entre los registros de cáncer <sup>(20)</sup>. Por lo tanto, los tumores epiteliales del apéndice en su conjunto quizás deberían excluirse si hacemos comparaciones geográficas.



**Figura 53.** Número de pacientes (niños y adolescentes) registrados en la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de los EE.UU. por tipo de tumor (Tumores del adulto en la edad pediátrica). 1973-2006. Adaptada de <sup>(63)</sup>

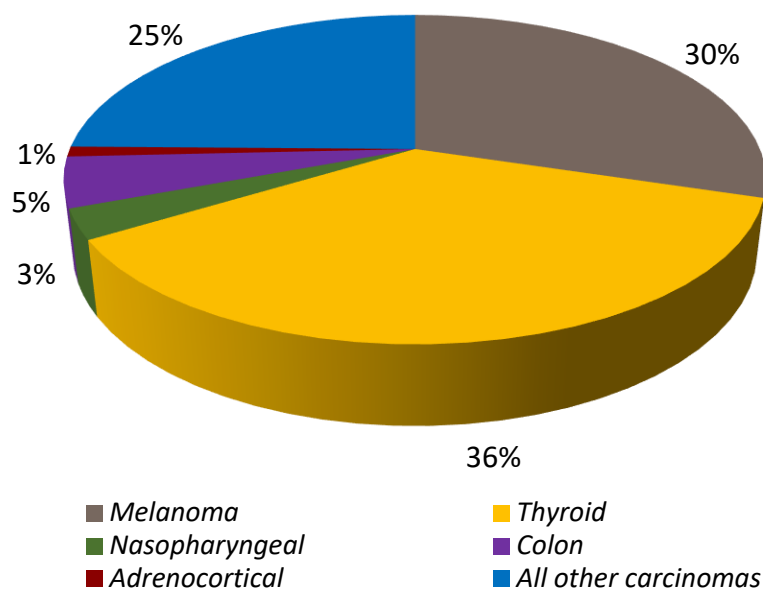
**Tabla 47.** Número de pacientes (niños y adolescentes) registrados en la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de los EE.UU. de 1973-2006 <sup>(63)</sup> y en el RETI-SEHOP de 1990-2021 por tipo de tumor (Tumores del adulto en la edad pediátrica)

Tumores tipo adulto	Niños (0-14 a)		Adolescentes (15-19 a)	
	SEER (1973-2006)	RETI-SEHOP (1990-2021)	SEER (1973-2006)	RETI-SEHOP (1990-2021)
Carcinoma adrenocortical (CAC)	59	43	18	2
Carcinoma de tiroides	515	200	1.485	46
Carcinoma nasofaríngeo (CNF)	72	49	123	12
Melanoma	468	88	1.368	11
Carcinoma de piel	10	17	13	6
Carcinoma de glándulas salivares	115	36	148	8
Carcinoma de colon-recto	31	12	143	7
Carcinoma de pulmón	16	22	35	8
Carcinoma de timo	11	7	13	1
Carcinoma de mama	10	0	55	0
Carcinoma de cervix uterino	8	0	87	0
Carcinoma de vejiga	9	8	49	1
Carcinoma de otros sitios especificados	96	38	216	8
Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)	9	5	11	0
Mesotelioma	3	3	8	2
Carcinoma renal	72	36	84	6
Hepatocarcinoma (HCC)	101	40	86	9
<b>TOTALES</b>	<b>1.605</b>	<b>604</b>	<b>3.942</b>	<b>127</b>

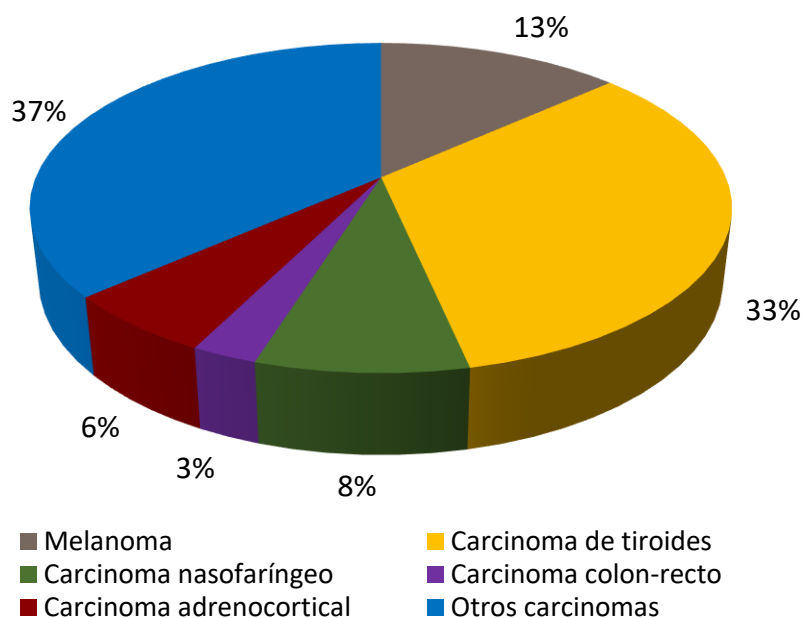


**Figura 54.** Número de pacientes (niños y adolescentes) registrados en RETI-SEHOP por tipo de tumor (tumores del adulto en la edad pediátrica). 1990-2021

Si consideramos lo que históricamente el *Children's Oncology Group (COG)* definió como cáncer muy raro en la población pediátrica (< 20 años), refiriéndose a todos los incluidos en el grupo XI de la *ICCC-3-2017* <sup>(66)</sup>, y hacemos una comparativa con sus frecuencias extraídas de la base de datos *SEER*, se muestra que en el RETI-SEHOP de 1990 a 2021 predominaron los “Otros carcinomas ” (tercero en los EE.UU.), seguidos por los carcinomas tiroideos (primero en EE.UU.). Los melanomas ocuparon el tercer lugar, y el segundo en los EE.UU. donde eran más del doble de frecuentes que en toda la población española (30% frente a 13%). La casuística del RETI-SEHOP mostró una mayor proporción de carcinomas adrenocorticales (6% frente a 1%), y de carcinomas nasofaríngeos (8% frente al 3%). La proporción de cáncer colorrectal fue similar en ambos registros (3% frente a 5%). Toda esta información queda reflejada en las Figuras 55 y 56.



**Figura 55.** Frecuencia de los subgrupos del grupo XI de la *ICCC-3-2017* (Otras neoplasias epiteliales y Melanomas) en < 20 años de la base de datos *SEER* (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), estandarizada según la población de los EE.UU. del año 2000 <sup>(66)</sup>

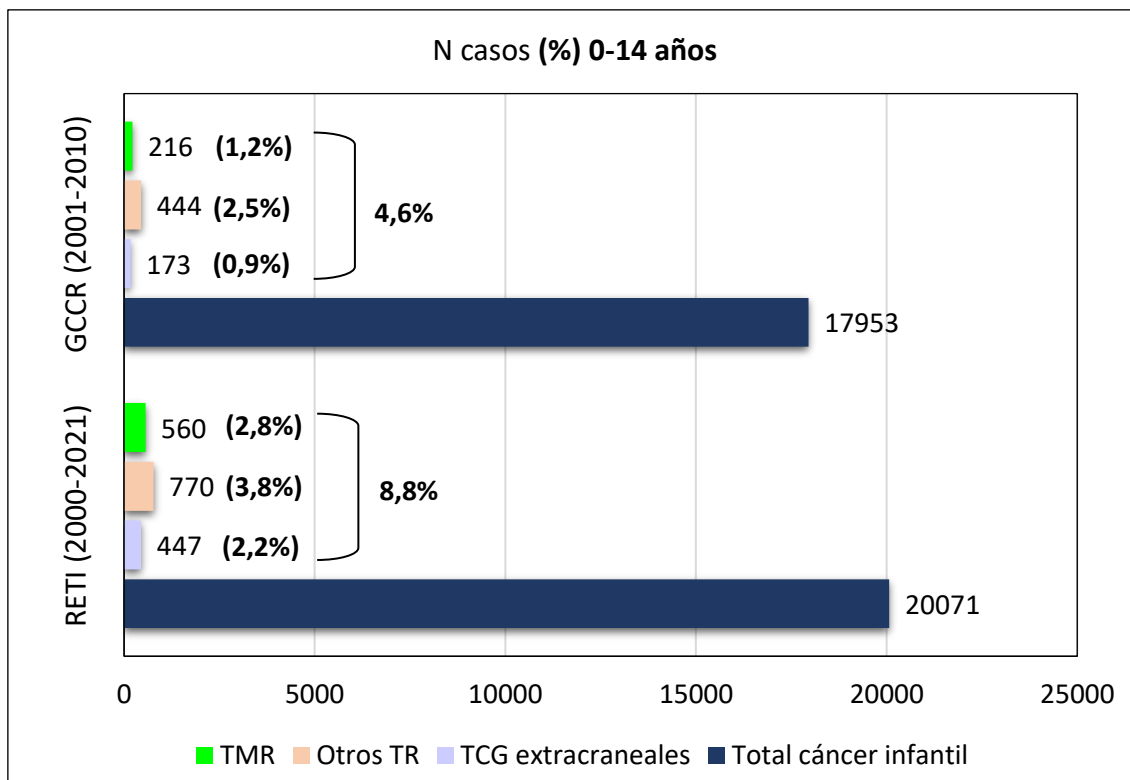


**Figura 56.** Frecuencia de los subgrupos del grupo XI de la *ICCC-3-2017* (Otras neoplasias epiteliales y Melanomas) en < 20 años del RETI-SEHOP; 1990-2021. N = 740

La definición que adoptó el *COG* excluyó a otros cánceres muy raros que se observan casi exclusivamente en niños, como por ejemplo los pancreatoblastomas y blastomas pleuropulmonares <sup>(66,67)</sup>, que están incluidos en el grupo principal XII de la *ICCC-3-2017* (“Otras neoplasias malignas y no especificadas”). Los casos de este grupo notificados al RETI-SEHOP son en realidad muy raros, representando un total de 0,2% de todos los cánceres infantiles en pacientes de 0-14 años, y se presentaron con mayor frecuencia de 1-4 años (Tabla 16 y Figura 17). En nuestra serie 26 casos fueron blastomas pulmonares y pleuropulmonares (0,1% de todos los cánceres infantiles, 3,6% de todos los TMR, con < 1 caso nuevo al año), y solo 3 pancreatoblastomas (0,01% de todos los casos de cáncer infantil, 0,4% de todos los TMR, con aproximadamente un caso nuevo cada 10 años).

Si se comparan los resultados recogidos del RETI-SEHOP (número de casos y frecuencias) entre 2000 y 2021 en niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años) con los datos del **Registro alemán del cáncer infantil (GCCR)** entre 2001 y 2010 <sup>(122)</sup> se observó que todos los tumores sólidos extracraneales raros, respecto al total del cáncer infantil (neoplasias hematológicas y tumores sólidos), eran casi dos veces más en el registro nacional español (8,8%) respecto al alemán (4,6%). Para TMR recolectados con la misma definición, fueron el 2,8% para el RETI-SEHOP y 1,2% para el GCCR, sabiendo que su estudio no reflejaba datos de carcinomas de tiroides (no hay comentarios en el texto del artículo sobre el porqué) pudiendo haber sobreelevado este porcentaje; sin embargo por debajo al del registro español (Figura 57). Cada año, el GCCR registra alrededor de 2000 nuevos casos de neoplasias malignas en menores de 18 años con una tasa de cobertura de registro > 95%. Como en nuestro trabajo, el GCCR para dar sus resultados, utilizó la *ICCC-3* combinada con la *CIE-O-3*. Definieron los tumores raros a todos los que representaron menos del 0,3% de todas las neoplasias malignas (equivalente a < 2 casos nuevos por millón por año). Usando esta definición, encontraron que el 18,2% de todos los tumores sólidos extracraneales eran raros <sup>(122)</sup>.

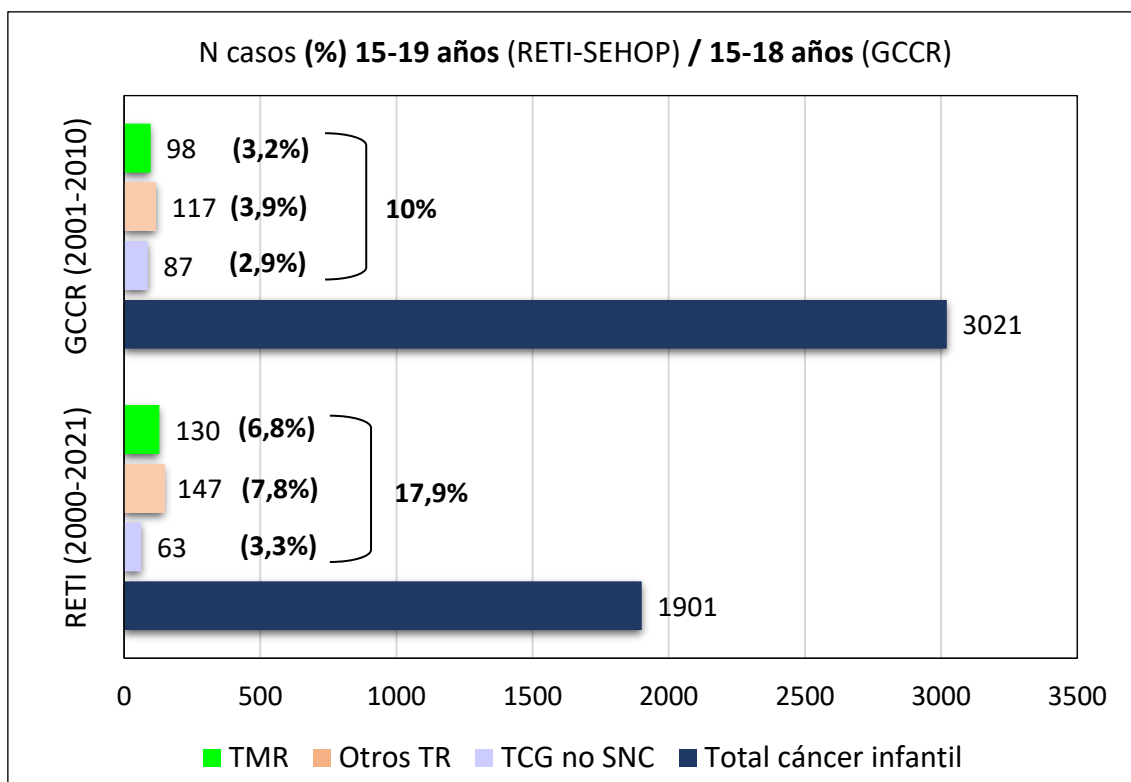




**Figura 57.** Número de casos y frecuencias relativas de los Tumores sólidos raros (“TCG extracraneales”, “Otros tumores raros” y “Tumores muy raros”) en población infantil (0-14 años) registrados en el GCCR (2001-2010); datos recogidos de la referencia <sup>(122)</sup> y en el RETI-SEHOP (2000-2021).

Abreviaturas: TMR (Tumores muy raros). TR (Tumores raros) TCG (Tumores de células germinales). GCCR (Registro Alemán del Cáncer Infantil). RETI (Registro Español de Tumores Infantiles)

Para los adolescentes, sabiendo que la cobertura en el RETI-SEHOP era inadecuada, se realizó una comparación idéntica a la población de los menores de 15 años. El matiz es que el registro alemán incluye pacientes  $\leq 18$  años y el registro español  $\leq 19$  años, por lo que no son comparables en un principio. Sin embargo, los porcentajes de tumores sólidos raros agrupados (17,9% frente a 10% del todos los cánceres en adolescentes) y tumores muy raros (6,8% frente a 3,2%) fueron superiores en el registro español respecto al alemán (Figura 58). El trabajo señala que hasta 2009 los adolescentes ( $\geq 15$  años) solo se registraban ocasionalmente, lo que conlleva a que no esté reflejada la verdadera incidencia de estas entidades <sup>(122)</sup>, situación similar a la que ocurre en el RETI-SEHOP.

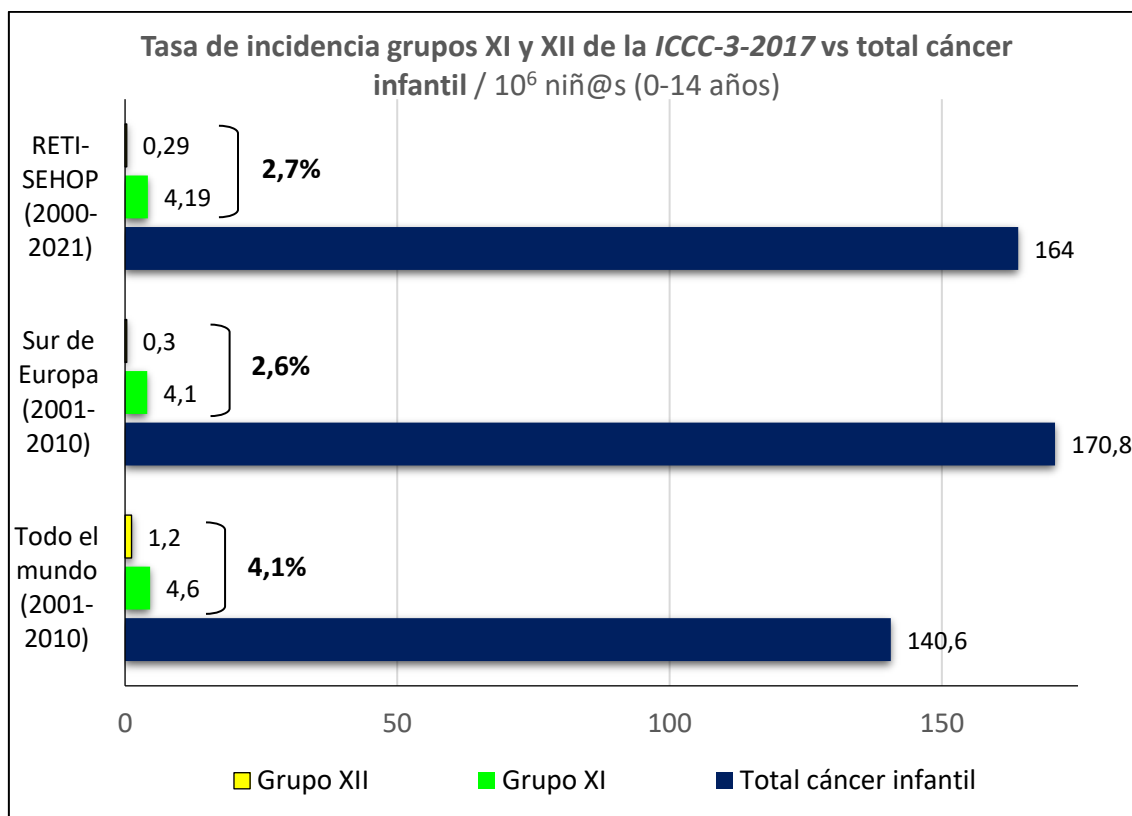


**Figura 58.** Número de casos y frecuencias relativas de Tumores sólidos raros (“TCG extracraneales”, “Otros tumores raros” y “Tumores muy raros”) en adolescentes registrados en el GCCR (15-18 años; 2010-2021); datos recogidos de la referencia <sup>(122)</sup> y en el RETI-SEHOP (15-19 años; 2000-2021).

Abreviaturas: TMR (Tumores muy raros). TR (Tumores raros) TCG (Tumores de células germinales). GCCR (Registro Alemán del Cáncer Infantil). RETI (Registro Español de Tumores Infantiles)

Al comparar las tasas de **INCIDENCIA ESTIMADA** en diferentes poblaciones, existen muchas dificultades en cuanto a los grupos o tipos de tumores sólidos (TS) recogidos en cada serie, según la definición adoptada. En general, todos los grupos y/o países toman la epidemiológica de < 2 casos/año/1.000.000 en grupos de edad < 15 años y/o < 20 años excluyendo o no a tumores incluidos en protocolos o ensayos clínicos establecidos <sup>(2,3,64-66)</sup>. Además de la variabilidad de los tumores recogidos dentro de cada serie o publicación, se encontró que en muchas ocasiones los grupos de edad no estaban idénticamente establecidos a los de este trabajo.

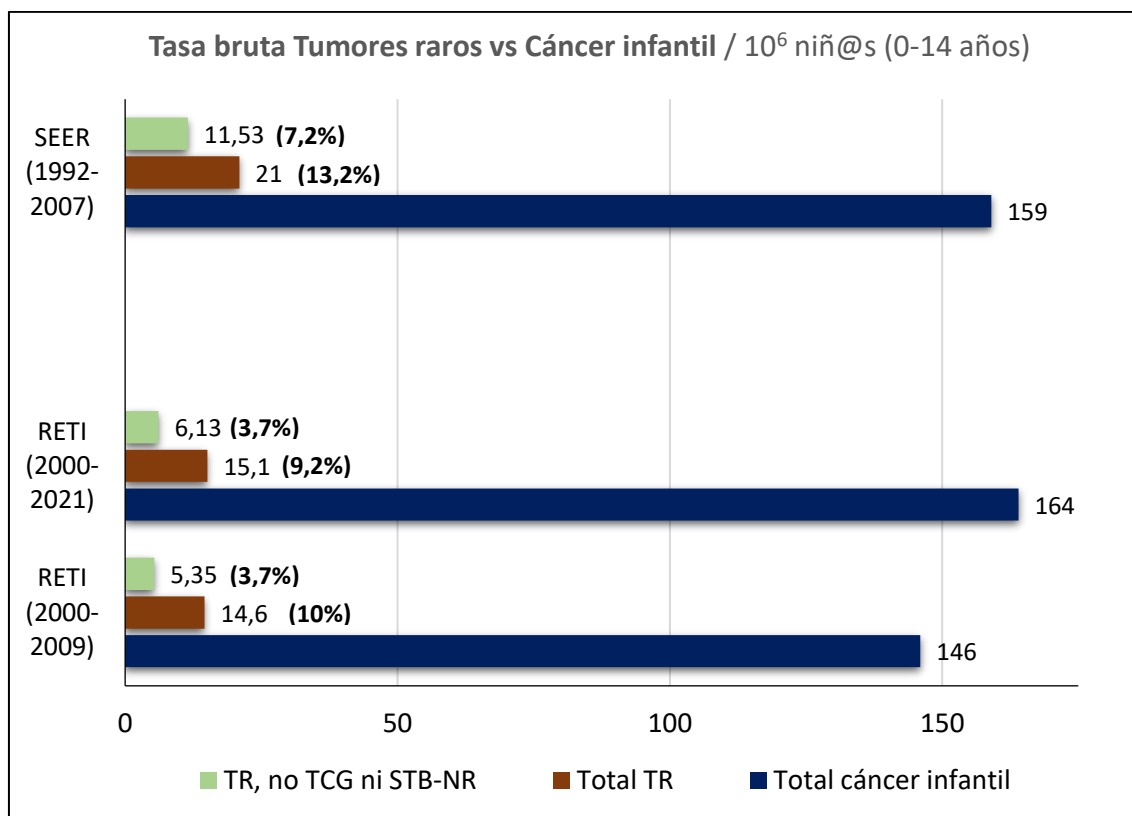
Los datos del RETI-SEHOP (España) son de base poblacional (5 áreas de alta cobertura) para la población infantil (0-14 años) entre 2000 y 2021. Se puede hacer una estimación desde el punto de vista exclusivamente epidemiológico **a nivel mundial y en diferentes poblaciones alrededor del mundo** haciendo referencia a los grupos XI y XII de la *ICCC-3-2017* según los datos de la publicación titulada *“International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study”* <sup>(13)</sup>. En el caso de España, si comparamos los datos de nuestro estudio para la población infantil de las 5 áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) con las del Sur de Europa o Europa meridional de las que forma parte España, y con el conjunto de la población mundial (en ambos casos se presentan las tasas de incidencias estandarizadas para la población mundial), fueron muy similares las de España y el Sur de Europa (4,19/millón frente a 4,1/millón en el grupo XI, y 0,29/millón frente a 0,3/millón en el grupo XII), y por debajo de las estimadas para la población infantil mundial, especialmente en el grupo XII (0,29/millón frente a 1,2/millón). En el estudio con los datos del RETI-SEHOP, el porcentaje de estos dos grupos, que incluyeron a la mayor parte de los TMR en niños, supuso el 2,7% de todos los cánceres infantiles, el 2,6% el total de casos en Europa meridional, y el 4,1% de la población infantil mundial. La incidencia de todos los cánceres infantiles recogidos en diferentes registros poblacionales a nivel mundial fue inferior a la de los registros del Sur de Europa y al de España. Todos estos datos se reflejan en la Figura 59. De hecho, a nivel epidemiológico, están reconocidas diferencias en la incidencia del cáncer infantil en general y dentro de los grupos principales de la *ICCC-3* en particular, tanto entre diferentes poblaciones dentro de un mismo continente y entre diferentes continentes. También se sabe que hay diferencias entre los diferentes periodos de tiempo <sup>(13,16,17)</sup>. Esto también se confirmó en este trabajo, al comparar las tasas de incidencias calculadas dentro de los subgrupos de grupo XI de la *ICCC-3-2017* para diferentes periodos (2000-2009, 2010-2014, 2015-2019 y 2020-2021), como quedó reflejado en la Figura 27.



**Figura 59.** Incidencia estimada del Cáncer Infantil y de los grupos principales XI y XII de la *ICCC-3-2017* por millón de niñas/os (0-14 años) de registros poblacionales a nivel mundial y Europa meridional (2001-2010); datos recogidos de la referencia <sup>(13)</sup> y de áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) en RETI-SEHOP (2000-2021). Los porcentajes reflejados en la figura (Frecuencia relativa) son sobre el total de cánceres infantiles de cada serie y periodo.

Con referencia a los resultados de la **base de datos SEER estadounidense** (1992-2007) se puede decir que la incidencia anual de cáncer infantil fue de 152,19 casos/ $10^6$  de habitantes menores de 15 años <sup>(63)</sup>. En comparación con los datos del RETI-SEHOP se observó variabilidad entre diferentes intervalos temporales siendo de 146/ $10^6$  entre 2000 y 2009, que es el intervalo más equidistante con la serie del *SEER*, y de 164/ $10^6$  entre 2000 y 2021, que es periodo completo de nuestro estudio. La incidencia de los tumores sólidos (TS) definidos por el *SEER* como raros fue de 21 casos nuevos al año/ $10^6$ , lo que correspondió al 25% de todos los TS malignos extracraneales <sup>(63)</sup>, y al 13,2% de todos los cánceres infantiles. Este grupo de TS

raros se aproxima más a los que en este trabajo han sido agrupados como tumores raros y que incluyen a los “TCG extracraneales”, “Otros tumores raros” y a los “Tumores muy raros”. En la población infantil española las tasas de incidencia estimadas (tasas brutas) fueron de  $14,6/10^6$  de 2000-2009 y de  $15,1/10^6$  para el periodo completo de 22 años (2000-2021); lo que se correspondió al 20% del total de TS malignos extracraneales. La tasa de incidencia de todos los tumores sólidos raros excluyendo los tumores de células germinales (TCG) y los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas (STB-NR) fue de  $11,53/10^6$  en el SEER<sup>(63)</sup>. En la serie del RETI-SEHOP, si se hace una agrupación similar, teniendo en cuenta que en la serie española no se incluyen a todos los tumores del subgrupo VIIa de la *ICCC-3-2017* (“Hepatoblastomas y Tumores mesenquimales hepáticos”) que presentan una tasa de incidencia de  $2,36/10^6$  en el SEER, ni a los sarcomas de Ewing y Askin óseos con incidencia en el SEER de  $1,66/10^6$ ; la tasa bruta (TB) fue de 5,35 casos nuevos/año/ $10^6$  de 2000-2009 y de  $6,13/10^6$  de 2000-2021, respectivamente, como se refleja en la Figura 60. Si nos limitamos a los que en el SEER define como tumores muy raros, es decir, todos los tumores sólidos raros excepto los TCG extracraneales y los STB-NR, estos tumores representaban el 7,2% de todos los cánceres infantiles en los EE.UU. y en ambos intervalos (2000-2009 y 2000-2021) aproximadamente el 3,7% en España. Cabe señalar que en la serie del RETI-SEHOP no se incluyeron el hepatoblastoma (alrededor del 1% de todos los cánceres infantiles en España), ni el sarcoma de Ewing y los tumores de Askin óseos (alrededor del 3%) según los datos del último informe anual del RETI-SEHOP<sup>(23)</sup>. Se han demostrado las dificultades para realizar comparaciones fiables con definiciones heterogéneas, teniendo en cuenta que el hepatoblastoma (HB) dentro del subgrupo VIIa de la *ICCC-3-2017*, en niñas/os menores de 15 años, no cumple con los criterios epidemiológicos de un tumor muy raro al presentar una incidencia  $> 2$  nuevos casos por millón de niñas/os al año. Lo mismo ocurre con el sarcoma de Ewing y los tumores de Askin óseos, a diferencia del resto de los tumores analizados en este estudio, como se puede observar en las Tablas 48, 49, 50 y 51.

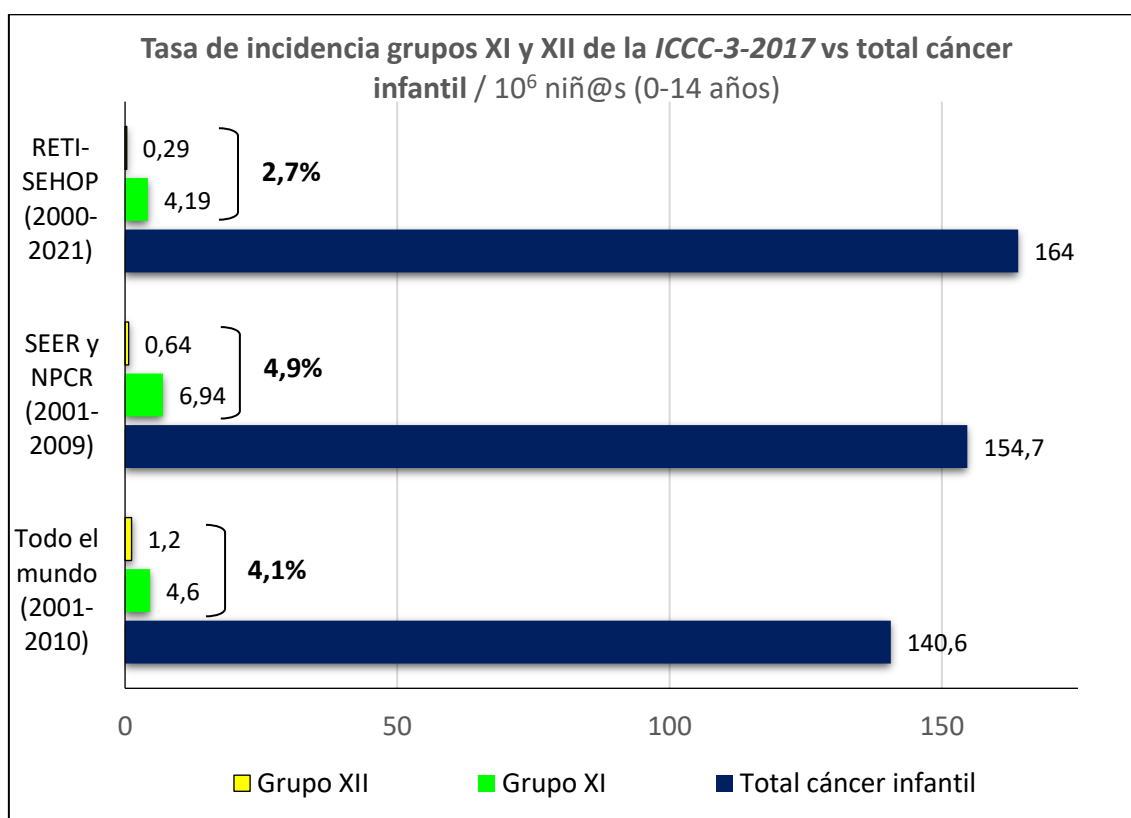


**Figura 60.** Incidencia anual estimada del Cáncer Infantil, de todos los Tumores sólidos raros y de los Tumores sólidos raros excluyendo a los Tumores de células germinales y a Sarcomas de tejidos blandos raros (en España no se incluyen los Hepatoblastomas ni los Sarcomas de Ewing y tumores de Askin óseos) por millón de la población infantil (0-14 años). Datos del SEER de los EE.UU (1992-2007) <sup>(63)</sup> y RETI-SEHOP (2000-2009 y 2000-2021). Los porcentajes reflejados en la figura (Frecuencia relativa) son sobre el total de cánceres infantiles de cada serie y/o periodo.

Abreviaturas: SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). RETI (Registro Español de Tumores Infantiles). TR (Tumores raros) TCG (Tumores de células germinales). STB-NR (Sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas)

Si se hace la misma comparación entre las cifras recogidas del trabajo publicado en 2014 titulado “Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009” <sup>(284)</sup> con el previo referido a nivel mundial/diferentes partes del mundo <sup>(13)</sup> y nuestros datos en relación con los grupos XI y XII de la ICC3-2017, para 0-14 años, se comprueba que en los EE.UU. hubo una mayor proporción de estos dos grupos principales de cánceres muy

raros, a expensas del grupo XI (“Otras neoplasias epiteliales y Melanomas malignos”) (Figura 61). Hay que tener en cuenta que sus datos provienen de registros de cáncer poblacionales que participan en el *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)* o en el *NPCR (National Program of Cancer Registries)* y que las tasas estaban ajustadas por edad a la población estadounidense estándar de 2000 (19 grupos de edad, censo P25-1130). Los datos incluyeron solo tumores malignos con una cobertura del 94,2% de la población de los EE.UU. <sup>(284)</sup>.



**Figura 61.** Incidencia estimada del Cáncer Infantil y de los grupos principales XI y XII de la *ICCC-3-2017* por millón en niñas/os (0-14 años) de registros poblacionales a nivel mundial y de los programas *SEER* y *NPCR* (2001-2009); datos recogidos de las referencias <sup>(13,284)</sup> y de áreas de alta cobertura (Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra) en RETI-SEHOP (2000-2021). Los porcentajes reflejados en la figura (Frecuencia relativa) son sobre el total de cánceres infantiles de cada serie y periodo. Abreviaturas: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)*. *NPCR (National Program of Cancer Registries)*. RETI (Registro Español de Tumores Infantiles).

Comparando las tasas brutas (TB) por “grupos” de tumores establecidos, subgrupos y subgrupos extendidos de la serie del *SEER* con la cohorte del RETI-SEHOP más próxima temporalmente (2000-2009) y todo el periodo (2000-2021; RETI-22 a partir de ahora), se observaron los siguientes detalles:

### A) Tumores de células germinales extracraneales (Tabla 48):

Exceptuando el subgrupo de *TCG extracraneales/extragonadales* a expensas de una mayor incidencia de teratomas (principalmente sacrococcígeos o cervicales) en las estadísticas del *SEER*, los demás (subgrupos extendidos del Xb de la *ICCC-3-2017*, *TCG gonadales* como subgrupo principal y sus subgrupos extendidos) fueron muy similares. Los *TCG gonadales*, la ubicación reconocida más común (50%) de todos los TCG <sup>(253)</sup>, tampoco cumplieron con el criterio epidemiológico para TMR en los EE.UU como subgrupo con una TB de 2,39/10<sup>6</sup>.

### B) Otros tumores raros:

- **Tumores renales raros** (Tabla 49): La incidencia de los sarcomas renales fue ligeramente superior en la serie del *SEER* que en la del RETI-22, y la incidencia de los carcinomas renales fue mucho mayor que la observada en el RETI-SEHOP entre 2000 y 2009.
- **Tumores hepáticos raros** (Tabla 49): El *SEER* incluye al HB y la incidencia analizada se refiere para todo el subgrupo VIIa de la *ICCC-3-2017*, y por lo tanto no fue comparable con nuestros datos. La incidencia de carcinoma hepatocelular fue muy similar a la de la población infantil española, incluso idéntica a la del RETI-22.
- **Tumores óseos raros** (Tabla 49): La incidencia de condrosarcomas fue mayor en el *SEER* que en el RETI-22 años (0,19/millón *versus* 0,08 o 0,1/millón) según el periodo. En nuestro estudio, no se incluyeron a los sarcomas de Ewing y a los tumores de Askin óseos, que en el *SEER* sí que cumplían el criterio epidemiológico de tumor raro (1,66/millón) <sup>(284)</sup>. Se observaron tasas de incidencia similares para los demás subgrupos



extendidos, excepto para los cordomas (0,15/millón en el *SEER* versus < 0,1/millón en ambos periodos en el RETI-SEHOP).

- **STB-NR** (Tabla 50): Algunos tumores tuvieron mayor incidencia en el *SEER* que en ambos periodos del RETI-SEHOP, como los tumores fibroblásticos y miofibroblásticos (0,8/millón versus 0,65/millón), tumores fibrohistiocíticos, leiomiomas (0,94/millón versus 0,34/millón), STB alveolares y la miscelánea de STB. Los tumores malignos de vainas nerviosas periféricas (TMVNP) tuvieron tasas brutas similares en ambos registros durante el periodo más equidistante, pero diferente del periodo de 22 años. En España fueron más incidentes otros tipos de tumores, como los de la familia Ewing de partes blandas (el doble en el periodo de 22 años), los PNETp de tejidos blandos (mucho más elevados en el periodo 2000-2009) y el sarcoma sinovial, este último en ambos periodos (0,97 y 0,85/millón, respectivamente en el RETI-SEHOP frente a 0,59/millón en el *SEER*).

#### C) Tumores muy raros (Tabla 51):

- **Tumores del SNP raros:** Todos estos tumores son muy raros tanto en niños como en adultos, mostraron incidencias similares en ambas poblaciones.
- **Tumores gonadales no germinales:** Los carcinomas gonadales y los tumores gonadales malignos no especificados (*SCTS* u *OTST* malignos) presentaron una mayor incidencia en la población infantil estadounidense.
- **Carcinomas y Melanomas:** Se observaron unas tasas de incidencia que se correlacionan con la distribución del grupo XI de la *ICCC-3-2017* (TMR para el grupo *COG*) del *SEER* comparado con el RETI-22, siendo superiores en los niños estadounidenses el carcinoma de tiroides (1º), seguido del melanoma (2º), y los carcinomas de glándulas salivares (3º). En España se objetivó mayores incidencias de carcinoma de piel, carcinoma de vejiga en el periodo 2000-2009, y especialmente carcinomas de apéndice (0,73/millón en 22 años o 0,34/millón de 2000-2009 frente a < 0,1/millón en el *SEER*). Como se mencionó anteriormente, en el *SEER* no se incluyeron los carcinoides de bajo grado histológico. En España, las mayores incidencias

## DISCUSIÓN

fueron para los carcinomas tiroideos (1º), seguidos del melanoma (2º), y los carcinomas apendiculares (3º), a expensas de todos los tumores carcinoides en dicha localización.

- **Otras neoplasias especificadas:** Hubo poca diferencia entre el SEER y el RETI-SEHOP en la incidencia de estos cánceres.

**Tabla 48.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población < 15 años) de Tumores de células germinales (TCG) extracraneales en el SEER de EE.UU. (1992-2007) [adaptada de <sup>(63)</sup>] y RETI-SEHOP (áreas de alta cobertura: Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra; 2000-2009 y 2000-2021)

ICCC-3-2017 (adaptada)	SEER (EE.UU.)		RETI-SEHOP			
	1992-2007		2000-2009		2000-2021	
	N	TB	N	TB	N	TB
<b>X_ "TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES EXTRACRANEALES"</b>						
Xb_TCG EXTRACRAN/EXTRAGONADALES	220	1,82	38	1,6	76	1,38
Xb1_Germinomas	11	0,08	3	0,12	5	0,09
Xb2_Teratomas	130	1,09	15	0,63	32	0,58
Xb3_Carcinomas embrionarios	0	0	2	0,08	2	0,01
Xb4_Tumor del saco vitelino (TSE)	65	0,54	17	0,72	35	0,63
Xb5_Coriocarcinomas	3	0,02	1	0,04	1	< 0,01
Xb6_Otros y no especificados	11	0,09	0	0	1	< 0,01
Xc_TCG GONADALES	328	2,39	49	2,08	132	2,41
Xc1_Germinomas	55	0,37	4	0,17	18	0,32
Xc2_Teratomas	121	0,85	19	0,8	46	0,83
Xc3_Carcinomas embrionarios	8	0,06	2	0,08	2	0,03
Xc4_TSE	95	0,77	17	0,72	42	0,76
Xc5_Coriocarcinomas	1	0,01	2	0,08	3	0,05
Xc6_Tumores mixtos gonadales	48	0,33	5	0,21	21	0,38
Xc7_Gonadoblastomas	0	0	0	0	0	0

Abreviaturas: TB (Tasa bruta). SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*)

**Tabla 49.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población < 15 años) de “Tumores renales raros”, Tumores hepáticos y “Tumores óseos raros” en el SEER de EE.UU. (1992-2007) [adaptada de <sup>(63)</sup>] y RETI-SEHOP (áreas de alta cobertura: Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra; 2000-2009 y 2000-2021)

ICCC-3-2017 (adaptada)	SEER (EE.UU.)		RETI-SEHOP			
	1992-2007		2000-2009		2000-2021	
	N	TB	N	TB	N	TB
<b>VI_“TUMORES RENALES RAROS”</b>						
Vla2_Rabdoides renales	24	0,2	6	0,25	9	0,16
Vla3_Sarcomas renales	34	0,28	5	0,21	13	0,23
Vlb_Carcinomas renales	36	0,25	2	0,08	11	0,2
Vlc_Tumores renales no especificados	0	0	1	0,04	1	0,01
<b>VII_TUMORES HEPATICOS</b>						
VIIa_HB y T. mesenquimales hepáticos	282	2,36	-	-	-	-
VIIb_Carcinomas hepáticos	52	0,36	8	0,34	20	0,36
VIIc_T. hepáticos no especificados	3	0,03	0	0	0	0
<b>VIII_“TUMORES ÓSEOS RAROS”</b>						
VIIIb_Condrosarcomas	29	0,19	2	0,08	6	0,1
VIIIc1_Ewing y Askin óseos	239	1,66	-	-	-	-
VIIIc2_PNETp óseos	15	0,1	3	0,12	5	0,09
VIIIId1_Neoplasias óseas fibrosas	5	0,04	1	0,04	1	0,01
VIIIId2_Cordomas	21	0,15	2	0,08	4	0,03
VIIIId3_Tumores odontogénicos	2	0,01	0	0	1	0,01
VIIIId4_Miscelánea tum óseos	9	0,06	0	0	3	0,05
VIIIId_Otros óseos no especificados	9	0,06	0	0	0	0

Abreviaturas: TB (Tasa bruta). SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). HB (Hepatoblastomas). PNETp (Tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos)

## DISCUSIÓN

**Tabla 50.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población <15 años) de Sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas (STB-NR) o “Sarcomas raros” en el SEER de EE.UU. (1992-2007) [adaptada de <sup>(63)</sup>] y RETI-SEHOP (áreas de alta cobertura: Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra; 2000-2009 y 2000-2021)

ICCC-3-2017 (adaptada)	SEER (EE.UU.)		RETI-SEHOP			
	1992-2007		2000-2009		2000-2021	
	N	TB	N	TB	N	TB
<b>IX_ "SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS Y OTROS SARCOMAS EXTRAÓSEOS"</b>						
IXb1_Tum fibroblást y miofibroblásticos	102	0,8	15	0,63	36	0,65
IXb2_TMVNP	63	0,44	10	0,42	14	0,25
IXb3_Otras neoplasias fibromatosas	1	0,01	0	0	0	0
IXc_Sarcoma de Kaposi	3	0,02	0	0	3	0,05
IXd1_Ewing y Askin de tejidos blandos	49	0,35	10	0,42	39	0,71
IXd2_PNETp de tejidos blandos	36	0,26	23	0,97	32	0,58
IXd3_Rabdoides extrarenales	27	0,22	8	0,34	18	0,32
IXd4_Liposarcomas	18	0,12	1	0,04	8	0,14
IXd5_T. fibrohistiocíticos	133	0,94	8	0,34	19	0,34
IXd6_Leiomiomas	25	0,18	2	0,08	4	0,04
IXd7_Sarcomas sinoviales	88	0,59	23	0,97	47	0,85
IXd8_T. vasos sanguíneos	11	0,08	4	0,17	6	0,1
IXd9_Neo óseas y condromatosas de PB	11	0,08	2	0,08	3	0,05
IXd10_STB alveolares	12	0,08	2	0,08	2	0,03
IXd11_Miscelánea STB	31	0,22	3	0,12	12	0,11
IXd_STB no especificados	108	0,77	18	0,76	42	0,76

Abreviaturas: TB (Tasa bruta). SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). STB (Sarcomas de partes blandas). TMVNP (Tumores malignos de vainas nerviosas periféricas). PNETp (Tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos). PB (Partes blandas)

**Tabla 51.** Incidencia estimada (Tasa bruta: casos nuevos al año por millón de población < 15 años) de “Tumores muy raros” (incluye subgrupos IVb, Xd y Xe, y grupos XI y XII de la ICCC-3-2017) en el SEER de EE.UU. (1992-2007) [adaptada de <sup>(63)</sup>] y RETI-SEHOP (áreas de alta cobertura: Aragón, Cataluña, Euskadi, Madrid y Navarra; 2000-2009 y 2000-2021)

ICCC-3-2017 (adaptada)	SEER (EE.UU.)		RETI-SEHOP			
	1992-2007		2000-2009		2000-2021	
	N	TB	N	TB	N	TB
<b>IV_ "TUMORES DE CÉLULAS NERVIOSAS PERIFÉRICAS (SNP) RAROS"</b>						
IVb_Otros tumores del SNP	26	0,19	4	0,17	9	0,16
<b>X_ "TUMORES GONADALES NO GERMINALES"</b>						
Xd_Carcinomas gonadales	10	0,07	0	0	1	0,01
Xe_Gonadales no especificados	12	0,09	0	0	3	0,05
<b>XI_ OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIALES Y MELANOMAS</b>						
XIa_Carcinomas adrenocorticales	31	0,24	4	0,17	9	0,16
XIb_Carcinomas tiroideos	262	1,75	30	1,27	74	1,35
XIc_Carcinomas nasofaríngeos	31	0,2	2	0,08	9	0,16
XId_Melanomas	229	1,59	20	0,85	41	0,74
XIe_Carcinomas de piel	9	0,06	5	0,21	9	0,16
XIf_Otros carcinomas y no especificados	199	1,35	26	1,1	88	1,6
XIf 1_Carcinomas glándulas salivares	64	0,43	6	0,25	14	0,25
XIf 2_Carcinomas colon y recto	18	0,12	0	0	5	0,09
XIf 3_Carcinomas apéndice	9	0,06	8	0,34	40	0,73
XIf 4_Carcinomas pulmón	16	0,11	4	0,17	6	0,1
XIf 5_Carcinomas timo	6	0,04	0	0	4	0,03
XIf 6_Carcinomas mama	6	0,04	0	0	0	0
XIf 7_Carcinomas cervix uterino	3	0,02	0	0	0	0
XIf 8_Carcinomas vejiga	3	0,02	5	0,21	5	0,09
XIf 9_Carcinomas ojo	3	0,02	0	0	2	0,03
XIf 10_Carci otros sitios especificados	58	0,4	3	0,12	10	0,18
XIf 11_Carci sitios no especificados	13	0,09	0	0	2	0,03

ICCC-3-2017 (adaptada)	SEER (EE.UU.)		RETI-SEHOP			
	1992-2007		2000-2009		2000-2021	
	N	TB	N	TB	N	TB
<b>XII_OTRAS NEOPLASIAS Y NO ESPECIFICADOS</b>						
XIIa_Otros tumores especificados	27	0,22	2	0,08	14	0,25
XIIa1_GIST	5	0,04	1	0,04	2	0,03
XIIa2_Pancreatoblastoma	5	0,04	0	0	0	0
XIIa3_BP y BPP	12	0,1	1	0,04	8	0,14
XIIa4_Otras neo mixtas y estromales	4	0,03	0	0	3	0,05
XIIa5_Mesoteliomas	0	0	0	0	1	0,01
XIIb_Otros tumores malignos no especific	1	0,01	2	0,08	2	0,03

(continua Tabla 51)

Abreviaturas: TB (Tasa bruta). SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). GIST (Tumor del estroma gastrointestinal). BP (Blastoma pulmonar). BPP (Blastoma pleuropulmonar)

Comparar las tasas de incidencia con otros estudios publicados en esta área es muy difícil. En los siguientes apartados se comentan los resultados de diferentes registros:

En un estudio basado en el registro de cáncer del estado alemán de Baviera y del cáncer infantil de Alemania (GCCR), los datos provienen de la población pediátrica de 0 a 17 años, dividida en menores de 10 años y 10-17 años, y analizaron el número de casos, proporción y tasa de incidencia anual de 2002-2014 utilizando la definición del grupo EXPeRT. Compararon sus datos como registro poblacional con los del GCCR. El 6,3% de todos los cánceres infantiles fueron TMR en el **registro de Baviera**, que además aporta el 17% de estos al GCCR. El TMR más frecuente fue el melanoma seguido del carcinoma de piel y los tumores gonadales no germinales. No incluyeron a los carcinomas de tiroides. Llegaron a la conclusión de que la frecuencia de TMR en Alemania estaba subestimada en el GCCR, y que su estudio fue el primero en Alemania calculando tasas de incidencia. Para adquirir mayor conocimiento sobre estos

cánceres, se propugna que debe mejorar el registro de TMR mejorando el intercambio de datos entre el GCCR, el Registro Nacional (alemán) de Cáncer y el Registro Clínico del grupo *STEP* <sup>(68)</sup>.

El grupo francés de TMR pediátricos (***FRACTURE***) publicó en 2022 la serie de casos dentro de su registro iniciado en 2012. Esta serie recogió los casos de TMR incluidos en dicho registro desde 2012 hasta 2018, comparándolos con los casos contenidos en su Registro Nacional de Cáncer Infantil (*RNCE*) en 2012-2015, con el fin de evaluar toda la documentación y entender cualquier discrepancia. En la base de datos *FRACTURE* se registraron un total de 447 pacientes con TMR, representando a 97 tipos histológicos diferentes. De los 14 tumores más comunes registrados en el *RNCE* (772 pacientes), solo el 19% también estaban registrados en la base de datos del grupo. Los autores concluyeron que los TMR en la edad pediátrica abarcaban a una variedad heterogénea de entidades (TNE, carcinomas tiroideos, CNF, tumores pancreáticos, tumores de pulmón y pleura, FEO-PGL, tumores cutáneos, tumores adrenocorticales, tumores de glándulas salivares, hemangioendoteliomas, tumores no germinales de ovario, carcinomas gastrointestinales, carcinomas renales, tumores de células gigantes y tumores tímicos), que representan el 10% de todos los cánceres diagnosticados anualmente en niños y adolescentes. La colaboración entre las bases de datos del grupo *FRACTURE* y el *RNCE* ayuda a obtener una imagen más exhaustiva de estos TMR y garantiza la integridad de la investigación para algunos grupos de pacientes específicos <sup>(163)</sup>. Nuevamente, la lista de TMR en cada país no fue exactamente la misma que en otros; lo que dificulta la comparación. Se apoya la idea de complementar los datos epidemiológicos del registro nacional con datos del registro clínico de TMR, pudiendo ser la opción ideal para España una vez que se ponga en marcha el registro *PARTNER*.

Algo similar pasa en otros países no europeos. En 2019, se publicaron los datos sobre cánceres raros en la Infancia y la adolescencia diagnosticados de 2005-2015 en **Brasil**, en base a la definición clínico-epidemiológica del *EXPeRT*, a partir del primer informe de **19 registros poblacionales de cáncer** que incluyeron al 23% de la población brasileña. Los tumores incluidos fueron: PBL, tumores gonadales no germinales, BPP,

tumores tímicos, GIST, FEO-PGL, tumores epiteliales del apéndice, tumores de mama, tumores carcinoides, carcinomas adrenocorticales (CAC), tumores de glándulas salivares, carcinomas renales, CNF y tumores cutáneos <sup>(69)</sup>. Inicialmente, los resultados que proporcionaron eran difíciles de comparar con la población pediátrica española, por su lista de tumores, además de no disponer de datos de incidencia de TMR en adolescentes españoles por su falta de registro. En la serie brasileña, la incidencia de dos cánceres (cánceres de tiroides y de piel) superó los 2 casos nuevos al año/millón solo en adolescentes. Algunos tumores mostraron variaciones en la incidencia entre las regiones brasileñas. El CAC tuvo una alta tasa de incidencia (4 casos/millón) en la región sur en niños menores de 10 años. Los cánceres de tiroides y de piel tenían tasas más altas en regiones del medio oeste, sureste y sur, y los investigadores llegaron a la conclusión de que, debido a la extraordinaria rareza de estos tipos de tumores, la creación de redes se hace fundamental para mejorar la investigación básica, estudios clínicos y ensayos. Así mismo, planteaban que la centralización del diagnóstico es la única forma de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los niños afectados con estas enfermedades raras. En este sentido, el registro y la vigilancia de los cánceres pediátricos raros son cruciales desde el punto de vista de la salud pública; concluyendo que se debe mejorar la calidad del registro <sup>(69)</sup>. Con esta idea, se está de acuerdo que el modelo de trabajo en red en TMR en España debería ser una prioridad, además de garantizar el máximo registro de estas entidades en el RETI-SEHOP y en el registro *PARTNER* cuando esté abierto en España.

Hay dos series con la experiencia de un solo hospital, y que al ser unicéntricas no reflejan la realidad poblacional. Ambas utilizaron la definición del grupo *EXPeRT*:

- El trabajo publicado en 2021 del **Hospital Garrahan de Argentina** incluyó a 164 pacientes (0-18 años) con TMR (9,9% de todos los tumores sólidos) de 2007 a 2017, con un promedio de 16 casos nuevos por año. Los TMR fueron: carcinomas de tiroides, CAC, tumores pulmonares (BPP, carcinomas y tumores miofibroblásticos), tumores de las glándulas salivares, tumores del tracto gastrointestinal (cáncer de colon, GIST y GANT), tumores gonadales no germinales, tumores pancreáticos (tumor de Frantz y PBL), carcinomas renales,



- CNF y FEO-PGL. Los más frecuentes fueron el carcinoma de tiroides, CAC y melanoma. Un síndrome de predisposición al cáncer asociado estuvo presente en el 5,3% de los pacientes y el 3,5% tenía antecedentes de cáncer. La mediana de seguimiento fue de 34,9 meses (rango: 1-128,5 meses). El 78,7% de los pacientes estaban vivos y solo 10 (6%) se perdieron durante el seguimiento <sup>(170)</sup>.
- Por otro lado, la serie del **Instituto Oncológico del sur de la India** incluyó 133 casos (0-14 años) entre 2000 y 2019, siendo los más frecuentes los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas (STB-NR). Predominó el sexo masculino (F/M = 1/1,8) <sup>(70)</sup> a diferencia de los casos incluidos en el RETI-SEHOP. El 33% de sus casos tenían menos de 10 años y los menores de un año representaron el 15,8% de los casos <sup>(70)</sup>. En España, el 11% eran lactantes y el 47% menores de 10 años. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico de los cánceres raros en general fue de 29 días, el 12% tenía una enfermedad metastásica al diagnóstico, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años (107 pacientes) fue de 58,3% <sup>(70)</sup>. Estos datos no se recogieron en el estudio con los datos del RETI-SEHOP.

Si se comparan las series de **TUMORES MUY RAROS ESPECÍFICOS** estudiadas por diferentes **grupos europeos fundadores del EXPeRT** por separado (Italia, Polonia, Alemania y Francia), excluyendo el Reino Unido, con las frecuencias de casos recogidos en nuestra serie de base epidemiológica (RETI-SEHOP), nos encontramos dificultades porque para muchas de las comparaciones no se dispone de datos clínicos o incluían tumores no malignos. El grupo *TREP* (Italia), que fue el primero en recopilar series de casos de TMR, también ha sido el más prolijo <sup>(3,285)</sup>. Se comparan y discuten diferentes series de gran parte de TMR en niños y adolescentes de grupos nacionales europeos consolidados y los recogidos del RETI-SEHOP:

- **Blastoma pleuropulmonar (BPP):**
  - **Grupo TREP (2000-2014):** En 2019 publicaron una serie de 37 casos (7 tipo I, 13 tipo II, 17 tipo III). La mediana de seguimiento fue de 8,7 años con una supervivencia observada (SG) a 5 años para todo el grupo del 61,3% (IC95%:

43,5-75,1%) y una SLE a 5 años del 59,2% (IC95%: 41,7-73,1%). El Registro del *TREP* demostró una excelente capacidad para registrar casos de BPP. Después de iniciado el proyecto *TREP*, todos los pacientes recibieron un tratamiento uniforme. Los resultados a largo plazo fueron excelentes para el tipo I e insatisfactorios para los tipos II y III. La invasión tumoral y el estadio *IRS* fueron de valor pronóstico <sup>(132)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2015): Recogimos 21 casos (13 BPP y 8 BP). No hay datos sobre tratamiento recibido, ni de sus tipos histológicos. La supervivencia global a los 5 años, independientemente del tipo, fue del 57% (IC95%: 39-83%), más baja que la del grupo italiano. Si tomamos los datos clínicos de casos diagnosticados desde 2000 hasta 2014 para las colaboraciones con el grupo *EXPeRT*, finalmente se recopilaron 13 casos (3 tipo I, y 10 tipo II y/o III), de los cuales 9 se incluyeron dentro de los dos estudios colaborativos <sup>(126,233)</sup> y 7 (54%) también estaban notificados al RETI-SEHOP (Figura 37). La supervivencia global a 5 años de toda la serie fue del 61,5% (Tabla 44), ligeramente superior a la del grupo *TREP*. Cinco casos recayeron o progresaron, ninguno de ellos de tipo I, y un BPP tipo II presentó otras 3 neoplasias diferentes en su evolución. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 54%, inferior a la del grupo italiano. En nuestro caso, el tratamiento no fue uniforme entre los centros, ya que el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” no planteó ni sugirió un protocolo único (se dio la opción de tratamiento con las recomendaciones del registro internacional, esquemas europeos establecidos para el tratamiento de rhabdomyosarcomas u otros según el criterio cada centro). Todos estos datos están reflejados en el punto 8.1 de los Resultados.

- **Tumores pancreáticos:**

- **Grupo *TREP*:** En 2010 publicaron una serie de 21 pacientes menores de 18 años diagnosticados entre 2000 y 2009. Sus histiotipos fueron: 4 pancreatoblastomas, 2 carcinomas pancreáticos, 3 neoplasias del páncreas endocrino (un tumor maligno de células de los islotes, un gastrinoma y un

tumor bien diferenciado), y 12 tumores pseudopapilares sólidos <sup>(133)</sup>. En 2019 publicaron una serie exclusiva sobre tumores pseudopapilares de páncreas (tumor de Frantz) diagnosticados entre 2000 y 2018, en la que observaron una recidiva en un paciente con rotura tumoral en la cirugía. El 100% estaban vivos <sup>(134)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Se notificaron 3 pancreatoblastomas (2/3 vivos y libres de enfermedad a 5 años), 3 carcinomas pancreáticos (un adenocarcinoma, un carcinoma SAI y un carcinoma pseudopapilar sólido; 100% supervivientes y libres de enfermedad a 5 años), y 5 TNE-GEP (un tumor carcinoide, un carcinoma neuroendocrino, un gastrinoma y 2 tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes). Como se mencionó en el punto 8.3 de los Resultados, no tenemos datos sobre los tumores de Frantz, porque no se incluyeron ni se incluyen en el RETI-SEHOP por ser tumores no malignos o de comportamiento incierto.
- **Tumores estromales (SCSTs) del testículo:**
  - **Grupo TREP** (2000-2008): Serie publicada en 2010 de 11 pacientes (4 TCSSL, 4 TCGJ, un tumor de células de Sertoli, un SCST incompletamente diferenciado y otro SCST mixto). Todos estaban vivos en primera remisión completa <sup>(135)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): Podemos aportar 4 casos de SCST de histología maligna (2 carcinomas de células de Sertoli, un TCSSL maligno y otro de células de Leydig). No se puede dar la supervivencia global a 5 años al ser menos de 10 casos, pero según los datos analizados todos seguían vivos.
- **Tumores estromales (SCSTs) del ovario:**
  - **Grupo TREP:** En 2011 publicaron una serie de 23 casos (2000-2009), 9 de los cuales tenían signos de secreción hormonal (pubertad precoz, telarquia y/o menarquia niñas pequeñas). En relación con su histología se diagnosticaron como TCGJ 12, TCSSL 6, fibrotecomas 3 y tumores esclerosantes del estroma 2. El 96% sobrevivieron y la quimioterapia con cisplatino demostró ser eficaz en tumores localmente avanzados <sup>(136)</sup>. Otro trabajo un año después

incluyó 15 casos, en su mayoría de la serie previa (6 TCGJ, 6 TCSL, un fibroma, un tumor de células de la teca y un tumor esclerosante del estroma). Se estudió la expresión de *GATA-4* y *FOG-2*, y se demostró que la alta expresión de *GATA-4* no estaba asociada con el comportamiento agresivo de estos tumores observado en adultos <sup>(137)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Como se comentó para los tumores estromales testiculares, todos los casos en el ovario también fueron de histología maligna (3 TCSL pobremente diferenciados y 3 tumores de células de la granulosa tipo adulto o malignos). No hay datos disponibles de supervivencia. Nuevamente, al igual que con este tipo de tumores a nivel testicular, teniendo en cuenta que el RETI-SEHOP no es un registro puramente clínico, nuestra limitación fue la imposibilidad de registrar a todos los casos independientemente de su histología para poder hacer comparaciones. La presencia del síndrome DICER1 debe descartarse en todos los tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSL) de ovario, independientemente del grado de malignidad <sup>(94)</sup>. Esta información no se reflejó en ninguno de los trabajos publicados del grupo *TREP* <sup>(136,137)</sup>.
- **Tumores epiteliales del timo:**
  - **Grupo *TREP*** (2000-2009): En 2011 publicaron una serie de 9 casos (4 timomas y 5 carcinomas). Todos los pacientes con carcinomas tímicos recibieron quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), pero fallecieron <sup>(138)</sup>.
  - **Grupo *PPRTSG*** (1992-2008): El grupo polaco publicó en el año 2010 una serie de 9 niños con carcinomas tímicos. El trabajo comenta que son también considerados tumores muy raros en la edad adulta (0,2-1,5% de todos sus cánceres). Se estadiaron según el sistema *Masoka-Koga*. La mayoría fueron inoperables en el momento del diagnóstico, lo que se tradujo en un mal pronóstico (dos sobrevivieron, uno de ellos con secuelas) <sup>(155)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): Recoge 8 casos (7 niños y un adolescente), de los cuales 4 fueron diagnosticados en 2015-2019, todos ellos incluidos en el

subgrupo extendido XIf5 de la *ICCC-3-2017*. Según la clasificación de la OMS, un caso fue un timoma B1, 3 casos fueron B2, 3 casos fueron B3 y otro fue un carcinoma tímico. Según los datos recopilados por el RETI, sabemos que el carcinoma falleció y 3 casos anteriores a 2015 estaban vivos libres de enfermedad (VLE).

- **Carcinoma nasofaríngeo (CNF):**

- **Grupo TREP** (2000-2009): El trabajo publicado en 2012 incluyó a 46 pacientes menores de 18 años; 45 tenían afectación ganglionar en el momento del diagnóstico (N1-3), de los cuales 5 tenían enfermedad metastásica (M1). El tratamiento recibido fue de 3 ciclos de QT de inducción con cisplatino/5-fluorouracilo seguido de RT (dosis hasta 65 Gy) con cisplatino. Se observó una tasa de respuesta del 90% a la QT de inducción. La supervivencia global a los 5 años fue del 80,9%, aunque el 65% de los pacientes presentaron secuelas a largo plazo. El uso de dosis de radiación más bajas que en adultos no se tradujo en mayores tasas de fracaso locoregional <sup>(139)</sup>.
- **Grupo FRACTURE** (1990-2015): El grupo francés estudió a 95 pacientes diagnosticados de CNF con una mediana de edad de 15 años (rango: 7-23) con el objetivo de estudiar retrospectivamente la supervivencia y la morbilidad con el tratamiento recibido (QT de inducción basada en platino y RT-QT simultánea). La dosis total de RT se ajustó según la respuesta a la QT neoadyuvante. El 60% recibió RT de intensidad modulada (*IMRT*) y el resto de los pacientes recibieron RT conformada. La supervivencia global a los 3 años fue del 94% (85-97%). La tasa de fracaso locoregional fue del 6%, y el 50% presentó secuelas. La odinofagia se redujo significativamente en los tratados con *IMRT*. Después de una respuesta tumoral favorable, el uso de dosis reducidas de RT (59,4 Gy, 54 Gy y 45 Gy, respectivamente), en los ganglios linfáticos cervicales primarios, afectados y no afectados, no se asociaron con un aumento de la tasa de fracaso locoregional. Estos hallazgos respaldan el uso de regímenes de RT adaptados a la respuesta del

tumor a la quimioterapia neoadyuvante para mejorar la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo <sup>(158)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Se registraron 49 casos en menores de 15 años y 12 casos entre 15 y 19 años. No se dispone de datos sobre el tratamiento recibido ni de secuelas. La supervivencia observada a 5 años en 37 niños con carcinoma nasofaríngeo fue del 86% (IC del 95%: 75-98%). No se tienen datos del estadiaje, ni cifras de supervivencia en los adolescentes. Tampoco se evaluó, al no disponer del dato, el protocolo terapéutico que recibieron los pacientes, donde en España se recomendaba el ARAR0331 adaptado del COG de los EE.UU. <sup>(168)</sup>, aunque a decisión de cada centro se podían utilizar otros esquemas de tratamiento como los del grupo alemán <sup>(286)</sup>. Las secuelas a largo plazo tampoco pudieron evaluarse fuera de un registro clínico o un ensayo.
- **Neuroblastoma olfatorio (Estesioneuroblastoma):**
  - **Grupo TREP** (1980-2008): En un trabajo de colaboración de este grupo con otros (Neuroblastoma y STB) a nivel de la Sociedad Italiana de Oncología y Hematología pediátrica, en 2012 publican una serie de 9 casos de los que 6 son de sexo masculino. La mediana de edad al diagnóstico fue de 9,9 años (rango: 0,9-18). Se observó respuesta a la QT en 5 casos de 7. Ocho de 9 pacientes sobrevivieron (7 en primera remisión y uno en segunda). Todos los supervivientes presentaron secuelas relacionadas con el tratamiento (disfunciones endocrinas, alteraciones del crecimiento craneofacial) <sup>(140)</sup>.
  - **Grupo FRACTURE** (1990-2015): Recogieron 18 casos ( $\leq$  18 años) publicados en 2020, de los que 10 eran de sexo masculino. Después de una mediana de seguimiento de los supervivientes de 7,6 años (rango: 3,8-17,9), 10 pacientes tuvieron una progresión neuromeningea y ninguno presentó recurrencia ganglionar cervical. Ocho pacientes sobrevivieron. La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 44,4% ( $\pm$  11,7%) <sup>(160)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): En España los neuroblastomas olfatorios, se abordan dentro del grupo SEHOP "Tumores raros y Lesiones vasculares". Se

recogieron 5 casos (3 varones), con una mediana de edad al diagnóstico de 5 años (rango: 3-16), y un 100% de supervivencia en la actualidad.

- **Tumores adrenocorticales:**

- **Grupo TREP:** Un primer estudio (casos de 2000-2007) fue publicado en 2012 y recogió a 20 pacientes con una media de edad de 7,28 años (0-17,5 años), predominio femenino (F/M = 2/1), y un seguimiento medio de 64,4 meses. Para su clasificación, se aplicó el sistema de puntuación de *Weineke* siendo 7 malignos, 12 benignos, y uno con “comportamiento impredecible”. La *metaloproteinasa de matriz 2* se expresó en todos los tumores malignos y en la mayoría de los benignos. La inmunorreactividad al antígeno HLA de clase II estuvo ausente en todos los tumores benignos y se restringió a células raras aisladas en la mayoría de los tumores malignos. A diferencia de los adultos, la *metaloproteinasa 2* o la pérdida de antígenos HLA de clase II no discriminó entre tumores benignos y malignos en niños <sup>(141)</sup>. Otro estudio del grupo, publicado en 2014, recogió a 58 pacientes (1982-2011) con un rango de edad de 2 a 210 meses de edad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico fueron manifestaciones endocrinas por hiperfunción hormonal. Por estadios del COG, 35 casos fueron estadio I, 17 estadio II (todos tratados con mitotano), uno estadio III, y 5 estadio IV (estos 6 últimos tratados con mitotano y quimioterapia). La supervivencia global fue del 77,6% (45/58). De los pacientes fallecidos, 12 fueron por su cáncer y uno se asoció a una miocardiopatía. La mutación *p53* se encontró presente a nivel somático en 7 casos, y 2 tumores adrenocorticales benignos fueron diagnosticados de un síndrome de Li-Fraumeni <sup>(142)</sup>.
- **Grupo FRACTURE** (2000-2018): Estudiaron 95 casos (55 estadios I, 16 estadios II, 17 estadios III y 5 estadios IV, y 2 sin datos del estadio). El 27% (N = 25) tuvieron una histología desfavorable. En el 90% de los casos se logró una resección inicial del tumor. Las terapias sistémicas incluyeron mitotano en 20 casos y quimioterapia en 13 casos. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años para todos los casos fue del 82% (IC95%: 73-91%)

frente al 44% (22-87%) de los estadios III. Este estudio se publicó en el 2020 <sup>(157)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Nuevamente, para la comparación con otras series, solo podemos proporcionar datos sobre los tumores malignos o carcinomas adrenocorticales (CAC). Se incluyeron 43 casos de 0-14 años y 2 casos de 15-19 años. De los 33 casos recopilados entre 1990 y 2015, la supervivencia global a 5 años fue del 72% (IC95%: 58-89%), pero sin poder ponerla en correlación con el estadio al diagnóstico, dado que la casuística del RETI-SEHOP fue independiente del estadio. Tampoco se evaluó el protocolo de tratamiento que recibieron los pacientes, sabiendo que el grupo de la SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” recomendó el protocolo ARAR0332 del COG <sup>(167)</sup>. Por ello, para obtener estos datos, sería necesario realizar una encuesta o un estudio retrospectivo solicitando la colaboración de los diferentes centros SEHOP. Se espera que en un futuro, gracias al registro *PARTNER*, podamos disponer de todos esos datos y comparar el número de casos registrados en el RETI-SEHOP con los que se incluyan en el registro clínico.
- **Carcinomas de glándulas salivales:**
  - **Grupo TREP** (2000-2012): Serie de 17 pacientes menores de 18 años, publicada en 2018, que se correspondió al 19% de los casos esperados según las estimaciones epidemiológicas en Italia. Cuatro de los 17 casos fueron una segunda neoplasia. Catorce de ellos eran de la glándula parótida, y otros tantos de grado bajo. Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, con márgenes libres en 9 de 17 de los casos. Seis pacientes recibieron RT adyuvante. La supervivencia libre de enfermedad fue del 94% <sup>(143)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): Se notificaron 44 casos (36 en población infantil y 8 en adolescentes). Entre los 25 casos en menores de 15 años diagnosticados entre 1990 y 2015, la supervivencia global a 5 años fue del 88% (IC95%: 75-100%).



- **Carcinoma mioepitelial:**
  - **Grupo TREP** (2005-2012): Evaluó 7 casos de este cáncer tan raro, con un rango de edad al diagnóstico entre 0,5 y 9,2 años. El manejo quirúrgico inicial fue de una biopsia en 3 casos y la resección tumoral en 4. Todos recibieron quimioterapia tipo ICE (ifosfamida, cisplatino y etopósido), además de radioterapia. La supervivencia libre de enfermedad en primera remisión completa fue del 85,7% (6/7), con una mediana de seguimiento de 2,5 años (rango: 0,9-5). Se concluye que la estrategia de tratamiento que recibieron los pacientes parece clínicamente útil. Este estudio se publicó en 2014 <sup>(144)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): Para conocer datos de este cáncer tan raro en nuestro registro epidemiológico, la única forma es a través de su búsqueda por morfología. Se recogieron 3 casos a lo largo de 32 años, dos eran mujeres y un varón (F/M = 2/1), con una edad al diagnóstico mayor (11, 15 y 17 años, respectivamente) que en el estudio italiano.
- **Melanoma cutáneo/Melanoma maligno:**
  - **Grupo TREP** (2000-2014): Esta serie, también publicada en 2014, incluyó a 54 pacientes menores de 18 años. Según la incidencia anual en Italia, los casos registrados representaron el 30% de los casos esperados en niños y el 10% en adolescentes. Clínicamente, el 47% de los melanomas eran amelanóticos y el 81% eran nodulares, el 39% tenían un grosor > 2 mm y el 36% tenían afectación de los ganglio linfáticos (N+) en el momento del diagnóstico. La supervivencia observada a 5 años fue del 84,6%. Se concluye que las variables que influyeron en la supervivencia en este grupo de pacientes fueron las mismas que en los adultos (estadio y ulceración de la lesión) <sup>(145)</sup>.
  - **Registro central alemán de melanoma maligno** (1983-2011): Recogió datos de 443 pacientes ≤ 18 años con melanoma malignos. Los datos, publicados en 2015, no eran exclusivos del grupo STEP y si del registro nacional de melanoma. En 276 casos pediátricos con un seguimiento mayor a 3 meses

evaluaron las probabilidades de supervivencia y los factores pronósticos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 16 años (rango: 3 meses-18 años), con ligero predominio en el sexo femenino (F/M = 1,18/1). La mayoría de los melanomas se localizaron en el tronco y las extremidades inferiores. La supervivencia global a 5 años fue del 94,8% (98,5% para estadios I, 91,1% para estadios II, y del 53% para estadios III/IV), y llegando a conclusiones similares que en el estudio del grupo *TREP*, o sea que las características de los pacientes y del tumor en los casos de melanoma pediátrico no eran significativamente diferentes de los casos de melanoma en la edad adulta y deberían seguir el mismo enfoque clínico que en los adultos <sup>(179)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Todos los casos fueron melanomas malignos independientemente de su localización. En nuestra serie se recogieron un total de 99 pacientes (88 de 0-14 años, y 11 de 15-19 años). La mayoría fueron morfológicamente *SAI* (sin otra especificación) y se localizaron a nivel cutáneo. Cuatro casos, todos ellos en menores de 15 años, tuvieron una localización ocular (melanomas uveales). La supervivencia global a 5 años en la población infantil (66 casos en el periodo 1990-2015) fue del 85% (IC95%: 77-95%). Como se mencionó anteriormente, se observaron menos casos de melanomas en adolescentes de los esperados debido a una menor cobertura en este grupo de edad; pero los casos en niños más pequeños fueron más del 90% de los casos esperados. Esto respalda el hecho de que los registros epidemiológicos como el RETI-SEHOP recogen más casos que los registros clínicos nacionales, a pesar de la necesidad de estudiar otros datos clínicos pronósticos que no se ofrecen en los registros de cáncer. No logramos obtener datos de pacientes ≤ 18 años en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo (RNMC), al no estar incluidos; por tanto, no pudimos realizar un estudio retrospectivo dentro de un registro nacional de casos pediátricos de melanoma, como hizo el grupo alemán.

- **Tumores de Spitz atípicos:**

- **Grupo TREP:** Analizaron los parámetros histológicos relacionados con 50 casos de tumores de Spitz atípicos sobre nevus de Spitz. La media y mediana de edad fueron de 8,3 y 8,5 años, respectivamente con un rango de 1 a 18 años, y predominio en varones (F/M: 1/1,63). Se observó que este tipo de tumores tienen un potencial letal mínimo; por lo tanto, no hay datos que respalden el beneficio clínico de la biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía terapéutica. Este estudio fue publicado en 2015 <sup>(149)</sup>.
- **RETI-SEHOP (1990-2021):** No tenemos datos para este tipo de morfología, que no es maligna (comportamiento indeterminado).
- **Tumores neuroendocrinos (TNE) del apéndice o Carcinoides apendiculares:**
  - **Grupo TREP (2000-2013):** Esta serie se publicó en 2014 e incluyó a 113 pacientes menores de 18 años, de los cuales el 100% eran tumores histológicamente bien diferenciados ( $108 \leq 2$  cm). Fueron más frecuentes en el sexo femenino (F/M = 72/41), y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 12 años (rango: 9 meses-17 años). El margen de resección estuvo libre en 111 pacientes. Al resto (N = 3) se les realizó una re-excisión, en un caso se encontró tumor residual. El 100% estaban libres de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 41 meses. Se concluyó que la apendicectomía debería considerarse curativa en la mayoría de los pacientes y se justifica un enfoque quirúrgico más agresivo para los tumores que se extirpan de manera incompleta <sup>(146)</sup>.
  - **RETI-SEHOP (1990-2021):** Nuestra serie recogió 90 casos de tumores carcinoides del apéndice (excluidos los carcinomas neuroendocrinos), de los cuales 84 eran niños (< 15 años) y 8 adolescentes. En la población infantil, representaron el 79% de todos los carcinoides en cualquier parte del cuerpo (Tabla 43 y Figura 34). En adolescentes, el 75% eran apendiculares. Entre los menores de 15 años, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 11 años con un rango intercuartil de 9-14 años, predominando en niñas; pero con un *ratio* menor que en la serie italiana (F/M = 1,3/1 en el RETI-SEHOP *versus* 1,75/1 en el TREP). Esta casuística confirma que los

carcinoides apendiculares son los tumores epiteliales gastrointestinales más frecuentes en la infancia y la adolescencia, como también afirmaba el estudio del grupo *TREP* <sup>(146)</sup>. Así mismo, la tasa de supervivencia observada en nuestra serie de los casos diagnosticados entre 1990 y 2015 en niños como en adolescentes fue del 100%. Los datos de supervivencia pueden extrapolarse a los datos de un registro clínico solo quirúrgico, suponiendo que todos los casos notificados al RETI-SEHOP también recibieron un tratamiento idéntico (resección quirúrgica).

- **TNE extra-apendiculares:**

- **Grupo *TREP* (2000-2020):** En 2020, el mismo primer autor (C. Virgone) del trabajo de los TNE del apéndice publicó un estudio sobre el heterogéneo grupo de TNE no apendiculares. Incluyeron a 27 pacientes, sin predominio en referencia al sexo, con una edad media de 13,5 años (rango: 5,8-17,6) y una mediana de edad de 14,4 años. Las localizaciones primarias fueron: páncreas (12 casos), pulmón (10 casos), hígado, divertículo de Meckel y timo (uno cada uno). En dos pacientes con tumores mediastínicos y gastrointestinales, no se pudo determinar el origen exacto del tumor primario. Trece (48%) de los tumores se extendieron más allá del órgano de origen. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue mejor en los casos localizados que en los pacientes con enfermedad metastásica (66% frente al 33%), y mejor en 17 casos en los que se pudo realizar una resección completa. Un total de 16 niños no presentaron evidencia de enfermedad durante el seguimiento y uno estaba vivo con enfermedad, 5 fallecieron y en 5 se perdió su seguimiento. Llegaron a la conclusión de que la enfermedad localizada y la resección quirúrgica completa eran los principales factores pronósticos de una buena evolución <sup>(147)</sup>.
- **RETI-SEHOP (1990-2021):** Si de todos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y resto de localizaciones en menores de 15 años a lo largo de 32 años (1990-2021) quitamos los apendiculares, nos quedamos con 30 pacientes de los que 10 estaban localizados en otras

áreas del aparato digestivo (3 en intestino delgado, uno en colon, uno en vía biliar y 5 en páncreas), 17 a nivel pulmonar (14% del total de carcinoides), y 3 en otras localizaciones (peritoneo, pelvis y piel, respectivamente) (Tabla 43 y Figura 34). No se calculó la tasa de supervivencia a 5 años en sitios distintos al apéndice en los casos diagnosticados entre 1990-2015, porque cada localización por separado presentaba menos de 10 casos. Lo que sí se puede decir es que si unimos a todos los TNE apendiculares y extra-apendiculares (N = 71) la supervivencia observada a 5 años fue del 97% (IC95%: 92-100%); con lo que se estima que la mayor parte de los casos fueron localizados (Tabla 42) a diferencia de la serie del grupo *TREP*.

- **Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia:**

- **Grupo *FRACTURE*** (1986-2016): Se trata de un tipo de tumor muy raro que se localiza en cabeza y cuello, de comportamiento clínico incierto. La resección quirúrgica radical es el tratamiento recomendado, sin embargo, esto puede causar graves secuelas estéticas y funcionales. En este estudio publicado en 2018, incluyeron a 11 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 3,18 meses (rango: 0-6 meses). La localización más frecuente fue el área maxilar. La cirugía primaria se realizó en 10 pacientes, con margen libre en la resección quirúrgica en dos pacientes. La tasa global de recurrencia fue del 27% con una supervivencia en el momento del seguimiento del 100%. Tras estudiar la correlación entre los diferentes factores pronósticos planteados en la casuística, propusieron un abordaje quirúrgico conservador para evitar secuelas funcionales y estéticas <sup>(161)</sup>.
- ***RETI-SEHOP*** (1990-2021): No se ha registrado ningún caso recogido con esta denominación morfológica, por tratarse de una neoplasia benigna o de comportamiento incierto. Nuevamente, para tener datos sobre este tumor tan raro, se debería plantear a los diferentes centros españoles una encuesta o mejor un estudio retrospectivo de colaboración, con revisión de la anatomía patológica y/o el registro clínico en una base de datos para tumores muy raros pediátricos (por ejemplo el registro *PARTNER*).

- **Tumores epiteliales del ovario:**
  - **Grupo TREP** (2000-2014): En 2015 publicaron una serie de 16 niñas, con edades comprendidas entre los 22 y 206 meses (mediana de 153 meses). La histología de los tumores fue: 8 benignos (7 cistoadenomas mucinosos y un cistoadenoma seroso) y 8 “borderline” (2 serosos y 6 mucinosos). En 15 de las 16 pacientes, la remisión completa se mantuvo con solo el tratamiento quirúrgico. Las 15 supervivientes fueron estadios I. El caso que falleció (estadio III), fue a consecuencia de un tumor de Wilms sincrónico, en el contexto de un síndrome de Proteus <sup>(148)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): Nuevamente no se pueden dar datos de tumores benignos, ni siquiera “borderline” (o de comportamiento incierto según los criterios epidemiológicos internacionales y *por ende* del RETI-SEHOP). Como aportación, los 10 casos registrados en pacientes de 0-14 años dentro del subgrupo extendido Xd de la *ICCC-3-2017* (carcinomas gonadales), fueron todos de ovario. No hubo casos notificados en adolescentes. No se han dado cifras de supervivencia a 5 años, dado que los casos recogidos en el periodo 1990-2015 fueron menos de 10, sabiendo que de la serie completa hubo dos fallecimientos.
- **Neoplasias uroteliales de la vejiga:**
  - **Grupo TREP** (2008-2013): La serie se publicó en 2015 con 12 pacientes con una mediana de edad al diagnóstico de 12 años (rango: 6-16 años). Siete de ellos eran varones. La mayoría (11 de 12) presentaron enfermedad de bajo grado (G1). Todos los tumores se extirparon por completo mediante resección transuretral. En 9 casos, no se realizó ningún tratamiento adicional. En los casos restantes recibieron quimioterapia (QT) intravesical. Solo un paciente tuvo una recaída. Todos los pacientes estaban en remisión completa con una mediana de seguimiento de 30 meses (rango: 4-112 meses). Cabe señalar que el papel de la QT intravesical fue y es controvertido, y puede no ser necesario <sup>(150)</sup>.

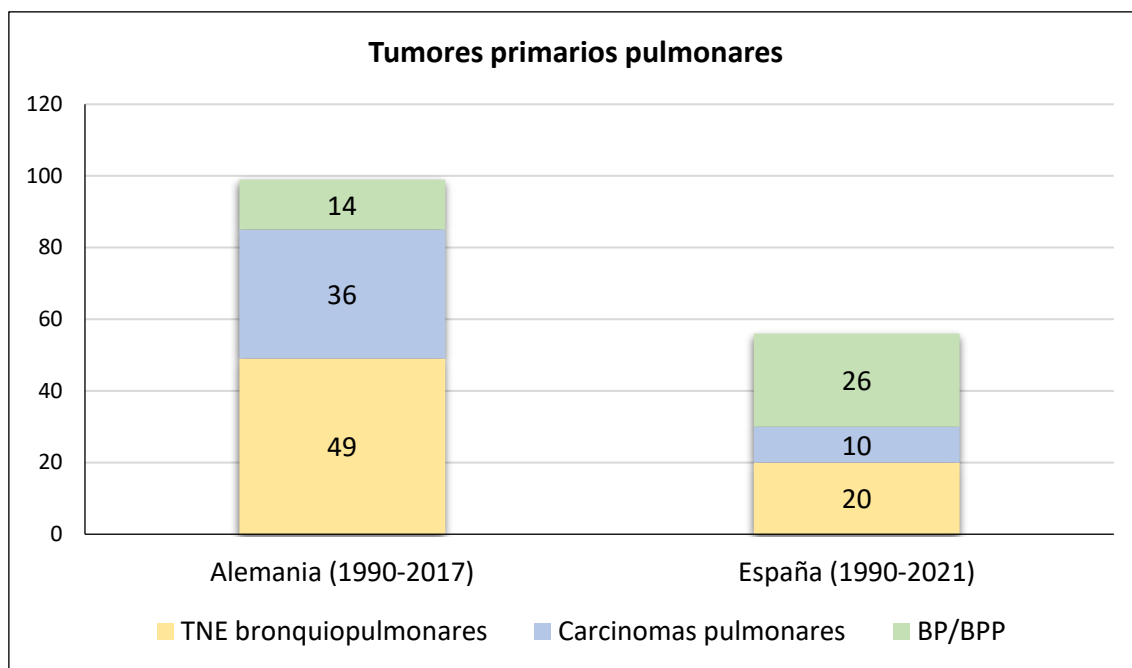
- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Se recogieron 9 casos (8 niños menores de 15 años y un adolescente). Hubo un ligero predominio en el sexo masculino (F/M = 1/1,25). La edad media al diagnóstico fue de 12 años (rango: 6-17 años). Todos los pacientes (< 10) estaban vivos. No disponemos de datos sobre el grado histológico de cada carcinoma vesical (subgrupo extendido Xif8 de la *ICCC-3-2017*) o el tratamiento recibido.
- **Carcinoma papilar de tiroides (CPT):**
  - **Grupo TREP** (2000-2014): Una serie retrospectiva del grupo italiano de tumores raros recogió datos de 250 pacientes menores de 18 años (41,6% con 16-18 años, 32,4% con 13-15 años y 26% fueron menores de 12 años). El 46% tenían afectación ganglionar al diagnóstico (N1) y el 4% enfermedad metastásica (M1). Se realizó una tiroidectomía total en el 90% de los casos, y lobectomía en el resto. Algunas complicaciones quirúrgicas (hipoparatiroidismo y/o parálisis de las cuerdas vocales) ocurrieron en el 21% de los pacientes, todas ellas después de una tiroidectomía total. Se observó recaída en el 12%, con una supervivencia global del 100%. La conclusión de este trabajo, publicado en 2016, señaló que era probable que los pacientes pediátricos pudieran beneficiarse de una estrategia quirúrgica individualizada de cara a evitar una tiroidectomía total que podría ser en algunos casos un enfoque demasiado radical <sup>(151)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): De los 246 casos de carcinomas de tiroides recogidos en el RETI, 200 correspondieron a niñas/os menores de 15 años y el resto a adolescentes. Entre los casos en la población infantil, 150 fueron CPT presentando una supervivencia global a 5 años del 100%, datos idénticos a la serie italiana. No podemos reflejar el estadio tumoral, el tipo de tratamiento recibido o las complicaciones quirúrgicas porque no disponíamos de estos datos.
- **Carcinomas del tracto gastrointestinal:**
  - **Grupo TREP** (2000-2016): En 2017 publicaron una serie de 15 casos (12 carcinomas colorrectales) en pacientes ≤ 18 años con una mediana de edad

al diagnóstico de 15 años, con un rango de 9-18 años. Dos pacientes tenían antecedentes familiares de carcinoma colorrectal. Todos menos uno, presentaron una enfermedad en estadios avanzados (III o IV), y la mayoría fueron subtipos histológicos agresivos. Nueve casos estaban vivos (3 con muy poco seguimiento) y 6 habían fallecido a causa de la enfermedad <sup>(152)</sup>.

- **Grupo STEP** (1990-2012): Realizaron un estudio sobre **el carcinoma colorrectal y los síndromes de predisposición al cáncer (SPC) asociados**, que fue publicado en 2016. Se recogieron 31 casos en pacientes  $\leq 18$  años. El rango de edad fue de 9 a 18 años (mediana de 13,5 años). La mediana de seguimiento fue de 43,9 meses, con un rango de 1-124 meses. El 84% de los pacientes (N = 26), se sometieron a pruebas para detectar un SPC, y de estos en 11 casos (35% del total) se confirmó (8 con síndrome de Lynch, uno con una poliposis adenomatosa familiar, y 2 un síndrome de deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento o *CMMRD syndrome*). Presentaron una histología desfavorable el 55% de los casos y un alto grado histológico en el 68%. La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 65,6% (100% para estadios II y III, y 12,9% para estadios IV). La SG a 5 años fue del 100% en aquellos casos con un SPC asociado en comparación con el 36,5% los que no tuvieron esa asociación <sup>(102)</sup>.
- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Se recogieron 11 casos de carcinomas de colon y recto en niños cuya edad al diagnóstico osciló entre 8 y 14 años (media 11,5 años) de los cuales el 82% eran varones, y 7 en adolescentes (86% varones) diagnosticados entre 15 y 18 años (media 16,5 años). De los 8 casos diagnosticados en menores de 15 años entre los años 1990 y 2015, el 50% fallecieron. No están disponibles en el RETI datos sobre la asociación de estos carcinomas con síndromes de predisposición al cáncer gastrointestinal. Es posible que esta información se incorpore a una nueva hoja de recogida de datos del RETI-SEHOP que se vaya a elaborar en un futuro y/o que se informe después de que se haya registrado un nuevo caso de cáncer, si se confirma la asociación.



- **Tumores primarios pulmonares (Figura 62):**
  - **Grupo SETP (1990-2017):** Publicaron en 2022 los datos de 168 pacientes menores de 19 años diagnosticados de neoplasias pulmonares primarias, identificadas con la clasificación CIE-O en dos registros poblacionales (el registro alemán del cáncer y el registro alemán del cáncer infantil). La mediana de edad al diagnóstico fue de 13 años. Las entidades más frecuentes fueron tumores neuroendocrinos (TNE) bronquiopulmonares (mayoritariamente carcinoides), carcinomas de pulmón y blastomas pleuropulmonares (BPP). Se observó una acumulación inesperada de casos de cáncer de pulmón durante el primer año de vida sin un diagnóstico histopatológico bien definido. Se encontró una discrepancia significativa en el número de casos de neoplasias pulmonares primarias entre los dos registros, con menos casos de los esperados, que probablemente no se notificaron, concluyendo que para una mejor comprensión y tratamiento óptimo de estas entidades, era necesario mejorar el registro del cáncer en todos sus registros, principalmente en los nacionales <sup>(156)</sup>.
  - **RETI-SEHOP (1990-2021):** En el pulmón, como localización primaria, se notificaron un total de 56 casos en menores de 20 años (48 en menores de 15 años y 8 de 15-19 años). Las entidades registradas fueron TNE pulmonares (18 carcinoides y 2 carcinomas neuroendocrinos), carcinomas de pulmón (N = 10) y blastomas pulmonares/pleuropulmonares (N = 26). No se ha realizado un análisis de la tasa de registro en nuestro registro nacional de cáncer infantil; pero se sabe que su cobertura/exhaustividad de 0-14 años es del 94% de la incidencia, no así en adolescentes <sup>(23)</sup>.



**Figura 62.** Casos de Tumores primarios pulmonares recogidos en registros nacionales de cáncer en Alemania (1990-2017; < 19 años) y en el RETI-SEHOP (1990-2021; ≤ 19 años)

Abreviaturas: TNE (Tumores neuroendocrinos). BP/BPP (Blastomas pulmonares y pleuropulmonares)

- **Feocromocitoma-Paraganglioma (FEO-PGL):**
  - **Grupo FRACTURE** (2000-2016): Incluyeron a 113 pacientes menores de 18 años con FEO-PGL, a partir de 4 bases de datos diferentes, de los que se analizaron 81 niños con datos disponibles (41 FEO y 40 PGL). En el momento del diagnóstico 11 tenían metástasis síncronas. La SLE a 3 y 10 años fueron del 80% (IC95%: 71-90%) y 39% (20-57%), respectivamente con una mediana de seguimiento de 53 meses. Se sometieron a despistaje de un síndrome de predisposición al cáncer 68 pacientes de los que en el 77% se identificó una mutación germinal (25 *SDHB*, 21 *VHL*, 2 *RET*, 2 *HIF2A*, 1 *SDHC*, 1 *SDHD* y 1 *NF-1*). La resección incompleta y las metástasis sincrónicas se asociaron con un mayor riesgo de eventos; pero no así la presencia de una mutación en línea germinal. Este estudio publicado en 2018 concluyó que la

mayoría de los casos estaban asociados a mutaciones germinales motivo por el que requieren un seguimiento específico dado su alto riesgo de recidiva tumoral <sup>(159)</sup>.

- **RETI-SEHOP** (1990-2021): Como ya se comentó en el subapartado “Tumores endocrinos” (5.2 de Resultados), solo disponemos de datos de los FEO y PGL malignos, más frecuentes en la edad pediátrica que en adultos <sup>(84)</sup>. En total fueron 9 casos en  $\leq 19$  años (6 FEO y 2 PGL en menores de 15 años, junto a un PGL en una adolescente mujer de 17 años). En relación con la supervivencia global a 5 años ( $< 10$  casos), se sabe que 2 feocromocitomas malignos fallecieron. Para este tipo de tumores sería beneficioso que existiera un registro clínico, que podría ser compartido con endocrinólogos pediatras y de adultos, y el GETTHI (Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes).
- **Carcinoma NUT:**
  - **Grupo FRACTURE**: Esta serie retrospectiva, publicada en 2017, incluyó a 12 niños y adultos (10 fueron tratados en Francia, uno en Bélgica y uno en Quebec). La mediana de edad de inicio de los síntomas clínicos fue de 18,1 años (rango: 12,3-49,7 años). Un paciente tenía antecedentes de leucemia mieloide aguda (LMA). Ocho casos se localizaron en el tórax, 3 en cabeza y cuello y uno fue multifocal, todos ellos en la línea media corporal. Nueve pacientes presentaron afectación linfoganglionar locoregional y 8 metástasis a distancia. El anticuerpo *NUT* específico, fue positivo en todos los casos analizados. Se observó una respuesta transitoria a la quimioterapia en 4 de 11 casos. Solo dos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y 5 recibieron radioterapia con intención curativa. Solo un paciente mantuvo la remisión completa durante más de 12 años después del diagnóstico. La mediana de supervivencia global fue de 4,7 meses con un IC del 95% que osciló entre el 2,1 y el 17,7% <sup>(162)</sup>.
  - **RETI-SEHOP** (1990-2021): Encontramos un solo caso registrado en niños y adolescentes, incluido dentro del subgrupo extendido Xlf4 de la *ICCC-3-*

2017 (carcinomas pulmonares). El paciente falleció por progresión de su enfermedad neoplásica. Se recomienda registrar todos los casos, tanto pediátricos como de adultos, en el registro internacional *NMC* ([www.nmcregistry.org](http://www.nmcregistry.org)) con el fin de recopilar el mayor número posible de casos para poder estudiarlos a fondo y descubrir nuevas terapias que cambien su mal pronóstico. Se trata de un cáncer extremadamente raro en el que pueden colaborar a nivel nacional el grupo de la SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” y el GETTHI.

Si se comparan las series de algunos tumores muy raros de **diferentes estudios del grupo *EXPeRT*** <sup>(4,285)</sup>, con los datos de esos mismos tumores recogidos en el RETI-SEHOP durante 32 años (1990-2021) incluyendo las supervivencias observadas (SG) a 5 años de los casos diagnosticados de 1990 a 2015, se observan los siguientes resultados (Tabla 52):

- Las tasas de supervivencia para el **pancreatoblastoma** serían comparables; pero son datos de menos de 10 pacientes.
- Las supervivencias para los **blastomas pleuropulmonares** no están divididas por tipos; pero en el análisis realizado para los 13 casos recogidos entre 2000-2014 (Tabla 44) se sabe que para los tipo I (3 casos) fue del 100% y para los tipo II/III (10 casos) del 50%.
- Del total de **tumores tímicos**, 3 timomas (subclases histológicas B1, B2 y B3 respectivamente) seguían vivos y el carcinoma falleció.
- No hay datos para comparar a los **tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSL) de ovario**, por cifras (solo 3, que fueron malignos) y porque el grupo *EXPeRT* incluyó a todos los casos, incluidos los de bajo potencial de malignidad (indeterminados) que no entran en el RETI-SEHOP.
- En cuanto a los **carcinomas adrenocorticales (CAC)** tuvimos una supervivencia global (SG) a 5 años que no se ha podido comparar con la recogida por el grupo *EXPeRT*, ya que la calculan a 3 años en vez de a 5 años en la serie del RETI-SEHOP. La SG a 3 años que observaron para CAC localizados (estadios I/II) fue

del 73% <sup>(129)</sup>, por lo que se podría suponer que en la serie del RETI-SEHOP con una SG a 5 años del 72% predominan los casos localizados, sin poder confirmarlo (no se dispone del dato).

- Para trazar una comparación con los **melanomas cutáneos**, pasó lo mismo que con los CAC ya que en la serie del *EXPeRT* calculó SG a 3 años. Además, en los datos de número de casos, en el RETI-SEHOP se agrupan a todos los melanomas malignos independientemente de su localización; aunque se puede confirmar que el 96% de los casos eran cutáneos (95/99 de 0-19 años y 84/88 de 0-14 años).
- En el trabajo de los **mesoteliomas**, se colaboró desde el grupo español aportando 3 casos en el periodo de estudio establecido, con el matiz que ya se comentó en el subapartado 8.3 de Resultados, respecto que en este estudio recoge tanto a mesoteliomas malignos (que si se pueden incluir en el RETI-SEHOP) como a mesoteliomas multiquísticos, que son tumores no malignos (de comportamiento incierto). De los casos malignos, la mitad permanece vivo libre de enfermedad (VLE).

Para todas las comparaciones que se han tratado de establecer, no se han calculado tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el RETI-SEHOP por la dificultad de la actualización de este dato por parte de los centros informantes a tiempo real.

## DISCUSIÓN

**Tabla 52.** Comparación de las series (número de casos y supervivencia) de diferentes Tumores muy raros en niños y adolescentes publicadas por el grupo *EXPeRT* con los datos recogidos del RETI-SEHOP (1990-2021 para frecuencias y 1990-2015 para supervivencias)

Tipo de tumor muy raro (referencia de la publicación); año de la publicación	Grupo EXPeRT				RETI-SEHOP		
	N	Edad	Periodo del estudio	SG	N total (0-14 + 15-19 años) (1990-2021)	SG a 5 años; 0-14 años (1990-2015)	
				SLE			
Pancreatoblastoma; 2011 <sup>(124)</sup>	20	< 18 años	2000-2009	79,4% a 5 años	3 (3 + 0)	2/3 VLE	
				58,8% a 5 años			
Blastoma pleuropulmonar; 2013 <sup>(125)</sup>	65	< 18 años	2000-2009	Tipo I	26 (26 + 0)	57% (N = 21)	
							91,7% a 5 años
							83,3 % a 5 años
				Tipo II/III			57,5% a 5 años
				42,9% a 5 años			
Tumores tímicos; 2015 <sup>(128)</sup>	36	< 18 años	2000-2012	Timomas: 14/16 VLE Carcinomas: 21% a 5 años		8 (7 + 1)	3/4 VLE
TCSL de ovario; 2015 <sup>(127)</sup>	44	< 18 años	1993-2008	87% a 5 años	3	Sin datos	
				70% a 5 años			
Carcinomas adrenocorticales; 2015 <sup>(129)</sup>	82	< 18 años	2000-2013	54,7% a 3 años	45 (43 + 2)	72% (N = 33)	
				38,8% a 3 años			
Melanoma cutáneo; 2018 <sup>(130)</sup>	219	< 18 años	2002-2012	91,4% a 3 años	<b>Melanomas (todos)</b>		
				84% a 3 años	99 (88 + 11)	85% (N = 66)	
Mesotelioma; 2020 <sup>(131)</sup>	33	< 21 años	1987-2018	82,3% a 5 años	5 (3 + 2)	1/2 VLE	
				45,1% a 5 años			

*Abreviaturas:* N (Número total de pacientes). SG (Supervivencia observada). SLE (Supervivencia libre de enfermedad). VLE (Vivo libre de enfermedad). TCSL (Tumor de células de Sertoli-Leydig)

Un tipo concreto de tumores raros fueron los TUMORES RABDOIDES que se dividieron en los localizados en el SNC (AT/RT), los localizados en el riñón, y los extrarenales/extracraneales (EMRT). En relación con la frecuencia de cada tipo, el 65% suelen ser AT/RT y el resto extracraneales; de los que los rabdoides renales habitualmente son menos frecuentes que en otras localizaciones fuera del SNC <sup>(229)</sup>. Estos datos son muy similares a los que se han visto en nuestro estudio en el que el 61% fueron AT/RT, 26% de rabdoides de partes blandas y el 13% restante rabdoides renales (Figura 30). Si se toman las cifras del *SEER* estadounidense en su serie de 1986-2005, en la que presentaron a 229 pacientes, el 35% fueron AT/RT, 45% rabdoides extracraneales/extrarrenales y 20% rabdoides renales <sup>(287)</sup>. Es probable que estas diferencias en la distribución de frecuencias en este periodo, sea porque el AT/RT se describe por primera vez como un tipo distinto de tumor rabdoide que se localizaba en el SNC en 1987 y con más detalle en 1996 <sup>(288,289)</sup>. En el RETI-SEHOP también se observó que había muy pocos casos de tumores rabdoides (menos de 10) diagnosticados entre 1990 y 1999. La pequeña cantidad de casos en este período de tiempo más distante y la presentación de los datos por cohortes durante 32 años (Figura 31), sugieren que el aumento posterior del número de este tipo de tumores en el RETI-SEHOP y otros registros, ha sido el reflejo de su mayor conocimiento, mejor diagnóstico y clasificación.

El AT/RT comúnmente afecta a lactantes y niños pequeños, especialmente  $\leq 3$  años (30% de los tumores del SNC a estas edades), y el pronóstico generalmente es malo <sup>(288)</sup>. Lo mismo sucede con los tumores rabdoides renales y los de tejidos blandos <sup>(229,268,290)</sup>. Los mismos hallazgos se observan en la serie del RETI-SEHOP en la que la edad media es de un año con un rango intercuartil de 0-3 años.

En relación con el predominio del sexo masculino en diferentes series y en todas las localizaciones <sup>(268,288,289)</sup>, es comparable a los datos que se presenta en nuestro trabajo.

Existe un Registro Europeo de tumores rabdoides (*EU-RHAB*) que se estableció para generar una base de datos europea común y establecer un régimen de tratamiento estandarizado como base para ensayos de fase I/II <sup>(290,291)</sup>. Los

pacientes con tumores rabdoideas de partes blandas también podían incluirse y tratarse bajo las directrices del grupo europeo de Sarcomas de partes blandas <sup>(268)</sup>.

No se han analizado las tasas de incidencia de los AT/RT en España. En los EE.UU. (datos del registro americano de tumores del SNC cotejados con los del *SEER*) entre 2001 y 2010 reflejaron que la incidencia ajustada por edad fue de < 0,01 casos nuevos/millón (en concreto 0,007/millón), siendo más alta en los menores de un año (0,05/millón, con un intervalo de confianza del 95% de 0,47-0,62%) y en niños de un año (0,04/millón, con un IC95% de 0,35-0,48%) <sup>(288)</sup>. Previamente, desde el *SEER* (1973-2010) muestran unas cifras similares, con tasas de incidencia que también van disminuyendo a raíz de que aumenta la edad de los niños <sup>(289)</sup>.

De los rabdoideas extracraneales en el Reino Unido y Alemania, las tasas de incidencia estandarizadas por edad fueron de 5 a 5,7 casos nuevos al año/millón en menores de un año y disminuyó hasta 0,1-0,2/millón a la edad de 5 años <sup>(229)</sup>. En nuestro trabajo, no se analizaron las incidencias por diferentes grupos de edad; pero si se sabe que entre 0-14 años la tasa bruta a lo largo de un periodo de 22 años fue de 0,16 casos nuevos al año/millón para los tumores rabdoideas renales y 0,32/millón para los EMRT.

Respecto al mal pronóstico de este tipo de tumores vista en la serie del RETI-SEHOP con unas supervivencias observadas (SG) a 5 años muy pobres (25% para AT/RT, 23% para rabdoideas renales y un 32% para el resto) fueron muy similares a la de otras series/localizaciones. El *SEER* arroja una SG a 5 años del 33% (no hay datos de SLE) para todos los tumores rabdoideas, independientemente de su localización y sin apenas diferencias significativas entre ellas <sup>(229,287)</sup>. En las estadísticas de los EE.UU. para AT/RT (2001-2010) las tasas de SG a los 6 meses, un año y 5 años independientemente de la edad fueron del 65%, 46,8% y 28,3%, respectivamente <sup>(288)</sup>. En el grupo de tumores renales de la SIOP observan una SG y una SLE a 5 años del 26% y 22%, respectivamente para los rabdoideas renales <sup>(229,268)</sup>. Desde *EU-RHAB* se aportaron cifras de SG y SLE a 5 años del 45,8% y 35,2%, respectivamente, para todos los EMRT <sup>(229,268)</sup>. Dentro de este último grupo, si se



toman a los más incidentes, que fueron los menores de un año o lactantes (100 pacientes de 13 países europeos desde 2005 hasta 2020 inclusive), se observó que la SG y la SLE a 5 años de toda la serie fue del 23,5% y 19%, respectivamente. Se evaluaron factores pronóstico en los que se vio que la SG fue peor en el sexo masculino que en el femenino (11% *versus* 35,8%), si presentaban metástasis a distancia al diagnóstico (6,1% *versus* 36,2%), la presencia de otros tumores síncronos (7,1% *versus* 26,6%) y la presencia de un síndrome de predisposición al cáncer subyacente (7,7% *versus* 45,7%) <sup>(290)</sup>. Los datos recogidos del RETI-SEHOP no nos han permitido plantear ninguna de estas correlaciones en relación con los factores pronóstico.

En relación con la serie de los TUMORES ENDOCRINOS en niños de 0-14 años del trabajo, se han incluido comentarios en diferentes comparaciones con series de diferentes grupos nacionales fundadores del grupo *EXPeRT*, para el carcinoma adrenocortical, feocromocitoma, paraganglioma, y carcinoma papilar de tiroides (CPT) como el tipo más frecuente dentro de los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT), que a su vez son los más frecuentes dentro del cáncer de tiroides en niños y adolescentes <sup>(84)</sup>.

- Los tumores endocrinos localizados en el SNC (**craneofaringiomas y tumores hipofisarios**), como ya se pudo comprobar con los AT/RT, todos fueron raros epidemiológicamente hablando:
  - Los **craneofaringiomas** tienen una incidencia de 0,5-2 casos nuevos al año por millón de toda la población. Se demuestra una distribución de edad bimodal, con tasas de incidencia máximas en niños de 5 a 14 años (33-35% de todos los craneofaringiomas) y adultos de 50 a 74 años. Son alrededor del 6-9% de los tumores del SNC en la edad pediátrica. No hay un claro predominio en relación con el sexo <sup>(292,293)</sup>. Las supervivencias observadas (SG) a 5 y 10 años del diagnóstico, en la edad pediátrica, oscilan entre el 85 y el 92% <sup>(292)</sup>. La SG a 20 años depende de que exista o no afectación hipotalámica, siendo del 84% (IC95%: 62-92%) o del 95% (87-100%), respectivamente. Se ha demostrado que la supervivencia no depende del

mayor o menor grado de resección quirúrgica, sino de si el tumor +/- los tratamientos utilizados estén causando secuelas visuales, hipotalámicas y/o hipofisarias, lo que ensombrece el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes <sup>(293)</sup>.

En nuestra serie, el craneofaringioma es el tumor endocrino más frecuente (36%) (Figura 32). Representan el 3,9% de los tumores del SNC notificados al RETI a lo largo de 32 años en todos los menores de 15 años. No se analizaron frecuencias por grupos de edad, predominio en función del género, ni tasas de incidencias de base poblacional. Tampoco se dan datos sobre los adolescentes. La SG a 5 años de los craneofaringiomas en la población infantil española fue del 94% (IC95%: 91-98%) (Tabla 41).

- La mayor parte de los **tumores hipofisarios o pituitarios (PitNET)** son adenomas. Éstos, en la edad pediátrica representan a menos del 3% del total de los tumores del SNC en este grupo de edad y del 2,6 al 8,5% de los tumores hipofisarios en la población en general. En comparación con los adenomas en adultos, los pediátricos son más frecuentemente funcionantes (80-97%). Los adenomas secretores de ACTH son los más comunes antes de los 12 años, seguidos de los secretores de prolactina (prolactinomas). Los prolactinomas predominan en niños mayores y adolescentes, siendo los más frecuentes en su conjunto (48-68% del todos los adenomas hipofisarios) <sup>(279)</sup>. La mortalidad en niños con este tipo de tumores es baja; pero puede haber una morbilidad significativa debido a complicaciones quirúrgicas o al hipopituitarismo <sup>(84)</sup>.

En nuestra serie, los adenomas hipofisarios representaron el 8% de todos los tumores endocrinos (Figura 32) y el 0,9% de todos los tumores cerebrales en niñas/os, sin ofrecer datos de adolescentes. Por cómo se encuentran clasificados morfológicamente en el RETI, en función de los datos que se envían desde cada centro informante, solo podemos saber que el 16% son prolactinomas; ya que la mayoría restante aparecen como adenomas SAI (sin otra especificación). No tenemos datos de cuantos están

relacionados con un síndrome de predisposición al cáncer (mayormente el síndrome de DICER1), teniendo en cuenta la importancia del impacto clínico de los hallazgos moleculares en este tipo de tumores <sup>(278,294)</sup>. La SG a 5 años de los tumores pituitarios en la población infantil española fue del 100% (Tabla 42).

- Con respecto a los **carcinomas tiroideos**, como enfermedad rara en la infancia, se añade que según las estadísticas del *SEER* (1984-2010) más del 90% fueron carcinomas diferenciados de tiroides (CDT), más frecuentes en el sexo femenino (F/M = 5/1) <sup>(80,84)</sup>. La tasa de incidencia estandarizada por edad varió de 0,04 casos nuevos/millón/año de 0-4 años, hasta 15,16/millón en adolescentes (15-19 años). Esta incidencia se ha visto que fue aumentando desde 2004 <sup>(295)</sup>. Este aumento de la incidencia, también se ha visto en Europa; pero para todos los cánceres tiroideos sin diferenciar su morfología. Sobre todo aparece una incidencia creciente en la población de 10 a 19 años inclusive, principalmente en el sexo femenino <sup>(296)</sup>. Los carcinomas medulares de tiroides (CMT) representan el 1-2% del total del cáncer de tiroides <sup>(110)</sup> y su incidencia es menor a 0,5 casos nuevos al año por millón durante toda la infancia, sin predominio de sexo <sup>(84)</sup>. En nuestra serie el 86% fueron CDT y el resto (14%) CMT (Figura 33), siendo la proporción de CMT superior a la que se vio en la serie del *SEER* de los EE.UU. Con respecto al aumento de su incidencia en el tiempo, para la población infantil (0-14 años) española sí que se observó esa misma tendencia a partir de 2015, siendo más del doble de la observada de 2010 a 2014 (Figura 27 y Tabla 35).

El pronóstico reportado en la literatura para el CDT en niños y adolescentes es excelente, independientemente del estadio, con tasas de supervivencia a 15 años mayores al 95% <sup>(80,84)</sup>. En un país europeo como Holanda fue del 99,4% <sup>(297)</sup>. En relación con el CMT, lo publicado sí que refiere diferencias en relación con la supervivencia global (SG) en función del estadio tumoral, aparte de su asociación o no a un síndrome MEN2. La SG para pacientes pediátricos con CMT en estadios I, II, III y IV es del 100%, 93%, 71% y 21%, respectivamente <sup>(110)</sup>. En

nuestra serie (1990-2015), la SG a 5 años fue del 100% para todos los tipos de carcinomas tiroideos en su conjunto (Tabla 39) y en función de su tipo (Tablas 41 y 42). Esta excelente supervivencia en los CMT hace suponer que la mayor parte han sido estadios localizados, sin poder afirmarlo con certeza al no disponer de los datos de su estadiaje. Tampoco se sabe cuántos carcinomas de tiroides estaban asociados a un síndrome de predisposición al cáncer.

- Del resto de tumores neuroendocrinos (TNE), que no son tumores pituitarios, CMT, FEO, PGL, o carcinomas de células de Merkel (no hay ningún caso notificados en el RETI de este último), se corresponden a los denominados **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) y de otras localizaciones**, que ya se han discutido en buena parte en la comparativa de nuestros datos con las series del grupo italiano (TNE apendiculares y extra-apendiculares) <sup>(146,147)</sup>, y del grupo alemán (tumores carcinoides pulmonares) <sup>(156)</sup>. Es reconocido que los datos específicos de la epidemiología de los TNE pediátricos es limitada debido a que se trata de un tumor muy raro en esta población <sup>(231)</sup>. Otras series como la del *SEER* de los EE.UU. (1975-2006) en la que recogen casos de 0 a 29 años de edad, solo recogieron a los tumores carcinoides de alto grado de malignidad y a los carcinomas neuroendocrinos (CNE), aparte de carcinomas medulares de tiroides y a carcinomas de células pequeñas *SAI* de ovario y cérvix <sup>(298)</sup>.

Se hace referencia a la serie de los Países Bajos (1991-2013) con 483 pacientes de 0-18 años, en la que la mayor parte fueron apendiculares (91,3%). La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 15 años (rango: 1-18) predominando en el sexo femenino (F/M = 1,78/1). En 4 de los 5 casos que presentaron TNE pancreáticos se diagnosticó un síndrome de predisposición al cáncer (enfermedad de Von Hippel-Lindau en 2 casos, y MEN1 en 2 casos). En un paciente con un TNE apendicular se diagnosticó de una poliposis adenomatosa familiar (PAF) <sup>(299)</sup>.

Como ya se comentó, en el punto 5.2 de Resultados, en nuestra serie, el 90,5% de fueron tumores carcinoides, el 6% CNE y el resto otras histologías

(Tabla 43). Los carcinoides apendiculares fueron los más frecuentes (79%) (Figura 34) como en la mayor parte de las series publicadas <sup>(84,231,299)</sup>. También fueron más frecuentes en el sexo femenino. No disponemos de datos para conocer si los 5 TNE-GEP localizados a nivel pancreático (un tumor carcinoide, un CNE, un gastrinoma y 2 TNE malignos no funcionantes) (Tabla 43) se asociaban con algún síndrome de predisposición al cáncer. Con el registro clínico *PARTNER*, seguramente podamos disponer de ese dato, con tanta trascendencia clínico-epidemiológica.

Es bien sabido que los tumores del SNC, las leucemias agudas y los neuroblastomas representan el 60% de las muertes por cáncer en Europa entre los niñas/os de 0 a 14 años; pero los datos sobre tumores muy raros son escasos <sup>(34)</sup>. De hecho, los resultados de base poblacional en relación a la **SUPERVIVENCIA** a 5 años, como los del *EUROCORE-5* (incluye diagnósticos de 2000 a 2007) y *EUROCORE-6* (incluye diagnósticos de 2000 a 2013), además de mostrar datos para todo el conjunto del cáncer infantil, solo muestran resultados de lo que denomina “entidades más relevantes” de la *ICCC-3* <sup>(36,38)</sup>, entre las que no se encuentra ninguno de los tumores raros fuera del SNC. Así, solo se dispone de datos de supervivencia para diferentes entidades dentro de los registros de grupos europeos fundadores del grupo *EXPeRT* <sup>(3,268,285)</sup>, en series multicéntricas del propio *EXPeRT* <sup>(4,285)</sup>, en series hospitalarias unicéntricas <sup>(70,170)</sup>, las referidas para tumores rabdoideos en todas sus localizaciones <sup>(229,268,287,288)</sup>, de craneofaringiomas <sup>(293)</sup> o de tumores hipofisarios <sup>(84)</sup>. Los datos de la supervivencia observada para los tumores sólidos muy raros han sido calculados y recogidos por primera vez a nivel de España en este trabajo, lo que ha permitido hacer diferentes comparaciones con lo reportado en la literatura a nivel de Europa y Estados Unidos.

Tras comentar las series publicadas más relevantes de tumores muy raros en niños y adolescentes, parece que las mejores **FUENTES DE DATOS** para su estudio en la población infantil son los **registros nacionales de cáncer pediátrico**, como el RETI-SEHOP. Se sabe que se registran un mayor número de casos que los registros

regionales, brindan estimaciones de incidencia y supervivencia más completas y menos sesgadas, y están mejor preparados para estudios de investigación nacionales e internacionales. Dichos registros deberían convertirse en la norma para que las estadísticas regionales, nacionales e internacionales precisas puedan proporcionar una base sólida para la investigación, la práctica clínica y las estrategias de salud pública <sup>(25)</sup>.

Como se ha podido comprobar en cánceres raros como son todos los pediátricos en general, pero más aún en aquellos tumores definidos como muy raros, es muy importante disponer de datos epidemiológicos sobre la combinación de morfología y topografía. El uso de la morfología se considera fundamental, por lo que se desarrolló la clasificación *ICCC-3* (actualmente versión *ICCC-3-2017*) para reflejar mejor el espectro diagnóstico de los cánceres infantiles <sup>(13,20,21,209)</sup>. Además, para cánceres de origen epitelial (carcinomas), el uso de la topografía sola puede ser aceptable; pero en estos casos es extremadamente útil usar la morfología para distinguir cánceres con una historia natural completamente diferente entre sí; por ejemplo, en cabeza y cuello los carcinomas tiroideos, carcinomas nasofaríngeos o carcinomas de glándulas salivares. La notificación de datos duplicados es posible y más informativa <sup>(209)</sup>. Teniendo en cuenta todos estos argumentos, el uso de la *ICCC-3-2017* está justificado incluso en tumores muy raros; ya que es la estándar para registros poblacionales en todos los cáncer infantil <sup>(20,21,300)</sup>. La fuente de datos RETI-SEHOP, utilizada para la parte epidemiológica del trabajo, se ha tomado como la estándar. Es cierto, que también se deben realizar estudios de TMR no malignos o de comportamiento incierto, pero esto no se puede realizar utilizando registros nacionales de cáncer infantil como el RETI-SEHOP. En cualquier caso, se debería disponer de otro tipo de registros para estos tumores.

A nivel epidemiológico, se sabe que los distintos indicadores de ocurrencia (tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia) y de resultado (supervivencia neta o relativa), son los indicadores poblacionales más utilizados; pero hasta la fecha no se han estudiado lo suficiente sus propiedades estadísticas y su rendimiento en el entorno del cáncer raro, sabiendo que están expuestas a una alta variabilidad de

muestreo debido a sus bajos números. El uso de intervalos de confianza <sup>(209)</sup>, tal como se ha realizado en nuestros análisis de la supervivencia observada, reduce esta variabilidad. Se dispone de poca evidencia del análisis de cohortes con menos de 200 pacientes, como ocurre en gran parte de los tumores raros estudiados en este trabajo, a sabiendas que ir más allá de ese tamaño muestral es inviable para la mayoría de los cánceres raros <sup>(209)</sup>, y más aún en la edad pediátrica. No existe un consenso de cuantos casos registrados ni cuantos años se necesitan para hacer estimaciones confiables <sup>(209)</sup>. Los periodos de tiempo elegidos para la parte epidemiológica de este trabajo (32 años para frecuencias, 22 años para incidencias y 26 años para supervivencias observadas a 5 años), han sido superiores al de otras series <sup>(63,68,69,122,163)</sup>. Otros tipos de análisis estadístico que podrían plantearse en el análisis de datos de enfermedades raras, como los métodos bayesianos o enfoques de modelado estadístico <sup>(56,209)</sup>, no se consideraron para esta parte del estudio dentro del trabajo.

Sobre la base de la experiencias con el proyecto de vigilancia de los cánceres raros en Europa y su red de información (*RARECAREnet*), las discusiones dentro de la acción conjunta sobre los cánceres raros (*JARC*) y un estudio piloto sobre la capacidad de los registros de cáncer para recopilar el estadio del cáncer infantil de acuerdo las pautas del estadiaje de Toronto, se ha sugerido que los registros de cáncer deberían recopilar información clínica adicional, incluido al menos el estadio simplificado, el tipo de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia, otros), el hospital donde se realiza el diagnóstico y el hospital donde se realiza el tratamiento <sup>(26,49,209)</sup>. En las diferentes versiones del Registro Español de Tumores Infantiles (*RETI*), sí que se recoge la modalidad de tratamiento en los centros informantes, pero los datos son incompletos e insuficientes para reflejarlos en el estudio realizado. Además, la gran parte de los diferentes tumores raros, en concreto todos los del grupo XI y XII de la *ICCC-3-2017*, otros tumores de células nerviosas periféricas (subgrupo IVb de la *ICCC-3-2017*) y los carcinomas renales (subgrupo VIb de la *ICCC-3-2017*), no están incluidos en la última versión del sistema de estadiaje de Toronto <sup>(28)</sup>. Todos estos tumores sólidos raros en la edad pediátrica tienen

diferentes estadios específicos, gran parte de ellos como en la población adulta, basados en la clasificación TNM (Tumor, Ganglios linfáticos, Metástasis a distancia) de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) <sup>(301)</sup>.

El **impacto de los registros incompletos** de tumores muy raros (TMR) en niñas/os y adolescentes, limita el análisis de los diferentes datos epidemiológicos y de resultados clínicos. Por lo tanto, se recomienda firmemente una colaboración activa entre los centros de Oncología pediátrica y los registros nacionales de cáncer para evitar desviaciones importantes en el análisis estadístico y en el cálculo de los datos de supervivencia. La cooperación internacional dentro de los proyectos de la Unión Europea (UE) y la red *ERN PaedCan*, se supone que pueden mejorar el diagnóstico, la gestión y el registro de todos los TMR pediátricos en los países europeos <sup>(210)</sup>. En nuestro estudio, realizado con los datos recogidos en el RETI-SEHOP, se ha podido comunicar con alta fiabilidad la tasa de supervivencia a 5 años para todos los TMR con más de diez casos, gracias a los datos obtenidos de un registro no específico para este tipo de tumores.

Antes vimos que en Italia (2000-2011), desde que ponen en marcha su registro de TMR dentro del proyecto *TREP*, logran incluir el 85% de TMR en niñas/os menores de 15 años; pero no así en adolescentes (15-18 años, en su registro), llegando solo al 19% <sup>(64)</sup>. Para mejorar esta falta de registro en estas edades de la vida en las diferentes bases de registros, se promueve la máxima colaboración entre la asistencia sanitaria de los equipos de adultos con los pediátricos <sup>(11)</sup>.

En Alemania, antes de que dispusieran del registro *STEP* (registro específico para tumores raros en niños y adolescentes), se observó que el 19,5% de ellos no estaban incluidos en protocolos de tratamiento cooperativo (estudios del GPOH) ni en su registro nacional de tumores (GCCR). Se presupone que, a pesar de ser tumores raros en la edad pediátrica, no fueron consultados a equipos de Oncología pediátrica, y por lo tanto no se incluyeron en protocolos abiertos, lo que podría repercutir en una peor supervivencia <sup>(122)</sup>. Esta situación también es comparable a la situación en España, teniendo en cuenta que el grupo de la SEHOP "Tumores raros y Lesiones vasculares" no dispone en la actualidad de un registro clínico ni



protocolos específicos abiertos; aunque sí que existen guías de recomendación diagnóstico-terapéuticas para diferentes entidades en base a todo al trabajo realizado desde el grupo *EXPeRT* y en el proyecto *PARTNER* <sup>(4)</sup>. Puede haber muchos adolescentes con TMR que no están siendo tratados por los equipos de Oncología pediátrica y niños más pequeños atendidos por otros especialistas pediátricos (carcinomas de tiroides y endocrinólogos pediatras) u otras especialidades (melanomas cutáneos no avanzados por dermatólogos), lo que puede conllevar al “no registro” de cada caso nuevo en el RETI-SEHOP o en un futuro registro clínico como el *PARTNER*.

En nuestro entorno cercano, el grupo francés observó una menor tendencia al registro en bases de datos para tumores raros que en registros nacionales, por lo que abogan por la colaboración-interacción entre diferentes registros <sup>(163,302)</sup>. No se puede asegurar que esto será lo que pase cuando se abra el registro *PARTNER* en España, pero se tratará de monitorizar.

Del trabajo realizado, no se pueden sacar datos de la asociación de ciertos tipos tumorales con **síndromes de predisposición al cáncer** dado que no es una variable recogida en el RETI-SEHOP. Esto si lo han hecho distintos grupos que analizan en sus registros clínicos generales esa variable como en las series unicéntricas de Argentina <sup>(170)</sup>, nacionales como la de Lituania <sup>(210)</sup> o en series/registros de tumores concretos como el blastoma pleuropulmonar (BPP), el tumor de células de Sertoli-Leydig (TCSL) de ovario o el ginandroblastoma, asociados al síndrome DICER1 <sup>(93,94,132,177)</sup>, o los tumores adrenocorticales asociados al síndrome de Li Fraumeni <sup>(142)</sup> o al síndrome de Beckwith-Wiedemann <sup>(109)</sup>. Únicamente en la serie de los casos españoles de BPP compartida con el grupo *EXPeRT* (9 casos) unida a otros 3 casos que no entraron en dicho trabajo, se confirmó que el 50% (6 casos) tenían asociado un síndrome DICER1, algo menos a lo referido en la literatura en donde la variante patogénica de línea germinal *DICER1* ha sido reportada en aproximadamente dos tercios de los pacientes analizados con BPP <sup>(14,177)</sup>.

### 2.2. REGISTROS CLÍNICOS INTERNACIONALES Y NACIONALES

El análisis de datos de grandes bases de datos administrativas y registros de pacientes se usa cada vez más para estudiar la atención del cáncer infantil, aunque el valor de estas fuentes de datos sigue sin estar claro para muchos médicos. La interpretación de estas bases de datos requiere una comprensión clara de cómo se diseñó el conjunto de datos, cómo se recopilaron y cómo se evalúa su calidad <sup>(19)</sup>.

Parece evidente que faltan datos epidemiológicos y clínicos de calidad sobre los cánceres raros en general y más aún en la edad pediátrica. Como cualquier otro tipo de cáncer, los cánceres raros se benefician de la recopilación de datos en los registros nacionales de cáncer. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre cánceres raros proporcionados por estos registros a menudo suelen ser de una calidad subóptima, particularmente debido a la alta variabilidad de muestreo asociada al bajo número de pacientes, informes imprecisos, y al registro incorrecto de casos como resultado de un diagnóstico o clasificación erróneos por parte de los registradores. Además, a menudo faltan datos clínicamente relevantes sobre cánceres raros, como datos de su diagnóstico, estadiaje y tratamiento, debido a la escasa recopilación de estos en los registros de cáncer, y a la escasez de vínculos entre dichos registros y los registros clínicos. En este sentido, la *Joint Action in Rare Cancers (JARC)* destacó el potencial de los registros de enfermedades raras dentro de las redes europeas (*ERN*), siguiendo una recomendación previa del Consejo de la Unión Europea (UE) sobre la implementación de registros y bases de datos para enfermedades raras, que en la práctica pudieran estar relacionadas con los registros nacionales de cáncer, con hospitales participantes, redes nacionales sobre cánceres raros, bases de datos administrativas y de investigación, con el fin de fomentar una amplia interoperabilidad de datos <sup>(209)</sup>. No obstante, es razonable complementar los datos obtenidos en este trabajo o en futuros trabajos sobre los diferentes tumores muy raros incluidos en el RETI-SEHOP con un registro clínico diseñado específicamente para este tipo de “enfermedades raras” tan concretas. La justificación y los criterios para la creación y el uso de registros clínicos con fines de investigación biomédica y sus estándares son bien conocidos, y se puede

encontrar en una publicación de 2012 por el grupo de trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) <sup>(303)</sup>. Estas recomendaciones pueden aplicarse a cualquier registro clínico en el que incluyamos pacientes y deben tenerse muy en cuenta antes de utilizarlos.

Por tanto, es evidente que en la SEHOP debería establecerse al menos un registro clínico de tumores muy raros (TMR) que refuerce e incluso incremente toda la información que se aporta en este trabajo. Al considerar este tipo de registro, lo primero que se debe saber es que los registros son bases de datos que contienen datos de pacientes tanto cuantitativos como cualitativos. Así, estos registros recogen información (“números” junto con datos clínicos y terapéuticos) sobre un grupo de pacientes con una enfermedad, en este caso TMR en niñas/os y adolescentes, permitiendo investigar, proporcionar información y consejo clínico (estándares de cuidados) a otros profesionales sanitarios y a las familias/pacientes. Es muy importante tener un enlace de datos comunes (“interrelación”) entre diferentes registros <sup>(19,211)</sup>.

En el campo de las enfermedades raras (EERR), hay registros básicos que recopilan una cantidad muy pequeña de información sobre una amplia gama de enfermedades raras, mientras que otros, como el **registro PARTNER**, cubren todos o la mayoría de los tumores raros en la edad pediátrica bajo una estructura de base de datos comunes (Tabla 53) y otra de base de datos específica según cada entidad o subentidad. Esta base de datos está pendiente de implementarse en la SEHOP a través de la coordinación del grupo “Tumores raros y Lesiones vasculares”. Para todas las entidades incluye características comunes de los registros epidemiológicos, como datos personales (fecha de nacimiento, sexo, estado del paciente, etc.) y otros puramente clínicos (historial de enfermedades, diagnóstico y características del tumor, tratamiento, seguimiento y eventos).

## DISCUSIÓN

**Tabla 53.** Conjunto de elementos comunes para el registro de enfermedades raras. En *European platform on rare disease registration (EU RD platform)*

GRUPO	ELEMENTO Nº	NOMBRE DEL ELEMENTO	DESCRIPCIÓN DEL ELEMENTO	CODIFICACIÓN	OBSERVACIÓN
1. Seudónimo	1.1	Seudónimo	Seudónimo del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Código alfanumérico</li> </ul>	<a href="https://eu-rd-plataform.jrc.ec.europa.eu/erdri/eupid-intro">https://eu-rd-plataform.jrc.ec.europa.eu/erdri/eupid-intro</a>
2. Datos personales	2.1	Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha: (dd.mm.aaaa)</li> </ul>	
	2.2	Sexo	Sexo del paciente al nacer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer</li> <li>• Hombre</li> <li>• Sin determinar</li> <li>• Feto (desconocido)</li> </ul>	
3. Estado del paciente	3.1	Estado del paciente	Estado del paciente vivo o fallecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo</li> <li>• Fallecido</li> <li>• Pérdida de seguimiento</li> <li>• Exclusión voluntaria del paciente</li> </ul>	Si el paciente ha fallecido, responda a la pregunta 3.2
	3.2	Fecha de defunción	Fecha de defunción del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha: (dd.mm.aaaa)</li> </ul>	
4. Proceso asistencial integrado	4.1	Primer contacto con el centro especializado	Fecha del primer contacto con el centro especializado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha: (dd.mm.aaaa)</li> </ul>	
5. Historial de la enfermedad	5.1	Edad al inicio de la enfermedad	Edad a la que aparecieron los primeros síntomas, signos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de nacer</li> <li>• Al nacer</li> <li>• Fecha: (dd.mm.aaaa)</li> <li>• Sin determinar</li> </ul>	
	5.2	Edad a la que fue diagnosticado	Edad a la que se recibió el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de nacer</li> <li>• Al nacer</li> <li>• Fecha: (dd.mm.aaaa)</li> <li>• Sin determinar</li> </ul>	

6. Diagnóstico (continúa Tabla 53)	6.1	Diagnóstico de la enfermedad rara	Diagnóstico realizado por centro especializado	Código Orpha (altamente recomendable, ver enlace) / código Alpha / código CIE-9 / código CIE-9 MC / código CIE-10	<a href="http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product1.inc.php">http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product1.inc.php</a>
	6.2	Diagnóstico genético	Diagnóstico genético realizado por centro especializado	Clasificación internacional de mutaciones de la <i>HGVS</i> (altamente recomendable, ver enlace) / <i>HGNC</i> / código <i>OMIM</i>	<a href="http://www.hgvs.org">http://www.hgvs.org</a>
	6.3	Caso no diagnosticado	Cómo se define el caso no diagnosticado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenotipo (<i>HPO</i>)</li> <li>• Genotipo (<i>HGVS</i>)</li> </ul>	
7. Investigación	7.1	Consentimiento para ser contactado/a con fines de investigación	El/la paciente da su consentimiento para ser contactado/a con fines de investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	
	7.2	Consentimiento para reutilizar los datos	El/la paciente da su consentimiento para que sus datos puedan ser reutilizados para otros investigaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	
	7.3	Muestra biológica	Muestra biológica del paciente disponible para la investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Si su respuesta es afirmativa, responda a la pregunta 7.4
	7.4	Enlace a un biobanco	Muestra biológica almacenada en un biobanco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si (utilícese el enlace si procede)</li> <li>• No</li> </ul>	<a href="https://directory.bbmri-eric.eu">https://directory.bbmri-eric.eu</a>
8. Discapacidad	8.1	Clasificación del funcionamiento/ Discapacidad	Perfil de discapacidad del paciente según la CIF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil de discapacidad / Grado</li> </ul>	<a href="http://www.who.int/classifications/icf/whodasii/en/">http://www.who.int/classifications/icf/whodasii/en/</a>

Abreviaturas: dd.mm.aaaa (día.mes.año). CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión). CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica). CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión) CIF (Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la discapacidad y de la Salud). *HGVS* (*Human Genome Variation Society*). *HGNC* (*HUGO Gene Nomenclature Committee*). *HUGO* (*Human Genome Organisation*). *HPO* (*Human Phenotype Ontology*). *OMIM* (*Online Mendelian Inheritance in Man*)

La lista de tumores raros incluidos en el registro *PARTNER* incluye a 7 categorías y 43 entidades diferentes, entre las que se encuentran algunas subentidades:

1. Tumores de nervios periféricos (neurofibromas, tumores desmoides, tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos).
2. Tumores vasculares de agresividad intermedia.
3. Tumores óseos malignos raros.
4. Tumores gonadales no germinales.
5. Otras neoplasias epiteliales malignas (carcinomas adrenocorticales, carcinomas tiroideos, carcinomas nasofaríngeos, carcinomas cutáneos), y melanomas con sus variantes (*MELTUMP*, melanoma spitzoide).
6. Otros carcinomas y los no especificados.
7. Otras neoplasias malignas (GIST, pancreatoblastoma, otros tumores pancreáticos como el tumor pseudopapilar, carcinoma NUT, blastoma pleuropulmonar, mesotelioma, TNE de apéndice, bronquio, páncreas o tracto gastrointestinal, otros tumores raros “borderline”), y otros tumores raros malignos no especificados.

En los diferentes análisis epidemiológicos del trabajo se desestimó la agrupación de todos los tumores raros estudiados en las 7 categorías en las que se ha dividido el registro *PARTNER*, dado que en el RETI no se registran los tumores “borderline” o inciertos (no estrictamente malignos) fuera del SNC <sup>(23)</sup>, como es el caso de neurofibromas plexiformes, tumores desmoides, tumores melanocíticos de potencial maligno incierto (*MELTUMP*), el tumor pseudopapilar de páncreas o tumor de Frantz, algunos tipos de tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal o diferentes tumores vasculares y otros raros “borderline”. Todos estos tumores sólidos no son malignos según la CIE-O-3.1 y por lo tanto tampoco para la *ICCC-3* como clasificación estándar y validada dentro del cáncer infantil <sup>(20)</sup> cuya última versión es la del 2017 (*ICCC-3-2017*) <sup>(21)</sup> [ANEXO I], que es la utilizada por el RETI-SEHOP y por tanto en nuestro estudio.

Independientemente, el registro *PARTNER* probablemente será útil para incluir otras neoplasias raras que no son estrictamente malignas, pero su manejo puede

plantear dificultades y/o morbilidad e incluso mortalidad. Como ejemplos tenemos a los *MELTUMP* <sup>(304)</sup>, tumores vasculares de agresividad intermedia como los hemangioendoteliomas kaposiformes <sup>(239,305)</sup>, los tumores de mama como el tipo filoides <sup>(306)</sup>, los mesoteliomas multiquísticos <sup>(131,307)</sup>, los tumores de Frantz <sup>(134)</sup>, los tumores raros de tejidos blandos como tumores desmoides/fibromatosis agresiva <sup>(308)</sup>, los tumores neuroectodérmicos melanocíticos de la infancia <sup>(161)</sup> o los neurofibromas plexiformes asociados a la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) <sup>(309)</sup>, entre muchos otros, y que ninguno de ellos se incluyen en los análisis del RETI-SEHOP, ni en ningún otro análisis poblacional de la incidencia del cáncer infantil <sup>(13)</sup>. Muchos de estos tumores se pueden registrar en el registro *PARTNER*; aunque no todas sean neoplasias a cargo del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, y si de otros grupos como el de “Sarcomas de partes blandas” o el de “Tumores óseos”.

A finales de 2021, la coordinación del proyecto *PARTNER*, solicita al grupo de trabajo, la información de cual sería a nivel de España el modelo para la implantación y utilización de este registro clínico único, específico y consensuado. Se plantea que para tal fin, se necesita la creación y puesta en marcha de un estudio clínico observacional. Se solicita el número y nombre de centros españoles que tendrían acceso directo al registro. Se realiza una encuesta abierta a todos los centros españoles con Unidades de Oncología pediátrica. El número final es de 18 centros, incluido el de la coordinación nacional (Figura 63), información confirmada y comunicada a los diferentes centros y a la coordinación del *PARTNER*. En cualquier caso, los centros españoles no incluidos en el listado pueden registrar sus casos en un modelo de registro en red, ya sea desde la coordinación nacional, o desde redes por establecer o ya establecidas en diferentes regiones, comunidades autónomas y centros hospitalarios. Todos los trámites necesarios están a la espera de ser implantados en España, pero también en Europa (ver punto 3.1 en el apartado ¿Hacia dónde vamos? de esta Discusión).

Se están explorando los mecanismos para que este registro pueda estar vinculado a registros de tumores raros de otros países (Italia, Alemania, Francia o

Polonia), o con registros nacionales de base hospitalaria/poblacional como es el RETI-SEHOP, o abrirse directamente a otros países que no dispongan de ningún tipo de registro, mediante la adopción del *EUPID (European Patient Identity Services)* preservando así la privacidad de pacientes seudonimizados <sup>(61)</sup> como se reflejaba en la Figura 50.



**Figura 63.** Hospitales con Unidades de Oncología pediátrica de España con posibilidad de registro directo de casos en el registro *PARTNER*. Promotor nacional: FSEHOP (Fundación de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas). Investigador principal a nivel nacional: Hospital Universitario Cruces de la UCICCI (Unidad Conjunta de Investigación Clínica en Cáncer Infantil) de Euskadi

**Registro de la Práctica Clínica eEstándar Europea (Registro ESCP):**

A nivel europeo, fuera del proyecto *PARTNER*, que era exclusivo para tumores muy raros (cerrado el 31 de diciembre de 2021), están otros relacionados con la Red Europea de Referencia en Cáncer Pediátrico o *ERN PaedCan* con una visión más global en referencia a todos los cánceres en niños y adolescentes. Cabe



destacar que uno de sus objetivos es garantizar la misma o mejor atención y resultados en el cáncer pediátrico, independientemente del lugar de Europa en el que vivan los niños y adolescentes <sup>(34,41)</sup>. La estrecha colaboración entre la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (*SIOPE*), *ERN PaedCan*, los grupos europeos de ensayos clínicos (*ECTG*) y el colectivo de padres y pacientes englobados en *Childhood Cancer International (CCI)* Europa ha dado como resultado el proyecto *European Standard Clinical Practice (ESCP)*. Para monitorizar los resultados de las guías o protocolos *ESCP*, también está planteada la creación y desarrollo de un registro (ver en el punto 3.2 de esta Discusión). Este proyecto está enmarcado en el objetivo número uno del plan estratégico de la *SIOPE (2021-2026)*, y es un paso importante para abordar las desigualdades en muchos aspectos de la atención del cáncer infantil que aún existen en Europa <sup>(41)</sup>, y que son transferibles a España.

#### **Aportaciones a estudios concretos del grupo EXPeRT:**

Teniendo en cuenta que en España disponemos un registro nacional consolidado de cáncer infantil <sup>(24,25)</sup>, se nos catalogó como un país en el que la cobertura en el registro clínico de **blastomas pleuropulmonares (BPP)** fue menor a la esperada (9/11, con un *ratio* de 0,82) <sup>(233)</sup>. Sin embargo, tras cotejar el total casos que no fueron incluidos inicialmente en el registro clínico por no entrar en el plazo dado por los autores principales (casos no incluidos en el análisis del artículo), la relación casos observados/esperados se iguala (11/11, con un *ratio* de 1), sin contar dos casos más que se habían remitido (un blastoma pulmonar -BP- y un BPP sin la confirmación histológica inicial; aunque si posteriormente) y que no fueron incluidos en el trabajo del grupo *EXPeRT*. Finalmente se recogieron datos en el registro clínico de aproximadamente la mitad de BPP/BP incluidos en el RETI-SEHOP y se objetivó que aproximadamente ¼ de los casos registrados clínicamente no estaban notificados en el RETI-SEHOP (Figura 37). Se puede inferir que en el registro nacional de tumores infantiles incluimos más casos de los que se aportan a registros clínicos monográficos, estudios o protocolos multicéntricos, como se ha podido comprobar en un estudio realizado por el grupo de “Neuroblastoma” de la

SEHOP, que es un tumor infantil mucho más prevalente y con ensayos clínicos abiertos en primera línea <sup>(310)</sup>.

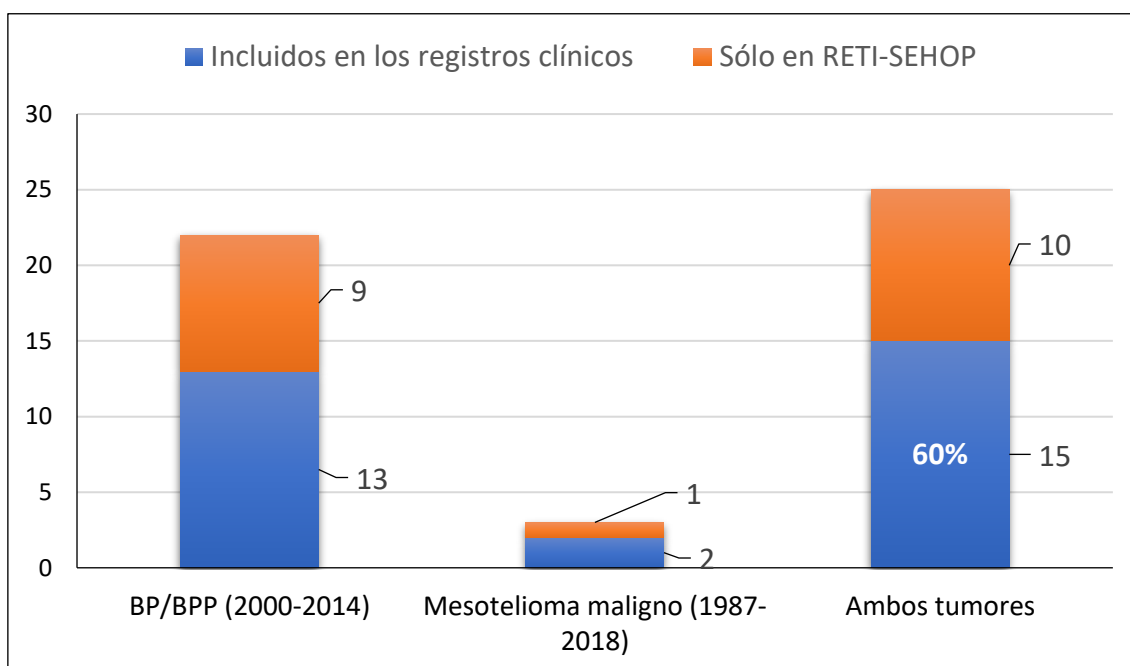
La recopilación y el análisis de los datos clínicos de los BPP/BP que se mandaron desde diferentes centros españoles al grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, ha permitido comunicar en este trabajo los datos epidemiológicos y sobre todo clínicos de los 13 casos diagnosticados a lo largo de 15 años de este tipo de cáncer exclusivamente pediátrico y tan raro en nuestro país .

De hecho, del estudio sobre los BPP en recaída y/o progresión <sup>(126)</sup>, cuya población era la misma que en el que abordaba las desigualdades en el diagnóstico y registro de TMR en Pediatría tomando el BPP como ejemplo, se puede decir que, según el tipo de recaída y el tipo de tratamiento recibido (mejor si recibe una cirugía de rescate), la supervivencia de los cinco casos de pacientes de centros españoles que recayeron/progresaron (14,2% de los aportados al grupo *EXPeRT*) fue del 20%, similar a la reflejada en el total de la serie europea que también incluye a los casos de España y que fue del 25,7% <sup>(126)</sup>.

Para tumores aún más raros en la población pediátrica, como el **mesotelioma**, desde España se aportan tres casos para el estudio del grupo *EXPeRT*, en el que se analizaron 33 pacientes  $\leq 21$  años <sup>(131)</sup>, lo que corresponde al 66,6% de los mesoteliomas malignos notificados al RETI-SEHOP en el mismo periodo de tiempo del trabajo colaborativo (1987-2018). De los 3 casos de mesoteliomas aportados desde los centros españoles, uno es un mesotelioma multiquístico, que como tumor benigno fuera del SNC, no está reflejado en la base de datos del RETI-SEHOP.

No se aportan desde España casos de **tumor de Frantz**, ya que no entra dentro de los criterios de registro en el RETI (tumor de comportamiento incierto, inicialmente no maligno). Para solucionar esta situación, para este u otros casos de tumores muy raros “*borderline*”, se suele solicitar colaboración a los diferentes centros españoles a través del correo electrónico de la SEHOP, considerando que la cobertura de respuesta es voluntaria y no refleja la verdadera epidemiología de este u otro tipo de tumores.

Teniendo en cuenta las tres experiencias con estos dos tumores muy raros y tan diferentes, se puede decir que los oncólogos pediátricos de los centros españoles incluyen, en los registros clínicos con el grupo europeo, el 50% del total de casos que se notificaron al RETI-SEHOP, y el 60% del total de los casos acumulados en los periodos temporales que abarcaban esos dos estudios (Figuras 37 y 64). Los casos incluidos en diferentes registros clínicos dependen del voluntarismo de cada profesional sanitario o equipo de Oncología pediátrica implicados, pero aportan información valiosa y complementaria a la de los registros epidemiológicos, especialmente en este tipo de tumores tan raros. De hecho, uno de los objetivos de estos tres estudios era conocer la experiencia compartida en toda Europa <sup>(126,131,233)</sup> y nos ayudaron a disponer de una mayor información de los casos incluidos desde España.



**Figura 64.** Número de casos y porcentaje de Blastomas pulmonares/pleuropulmonares (BP/BPP) y mesoteliomas malignos en niños y adolescentes (0-19 años) incluidos en los registros de colaboración con el grupo EXPeRT +/- RETI-SEHOP sobre el total de casos nuevos únicamente notificados al RETI-SEHOP en los diferentes intervalos temporales de cada colaboración

Esta observación de un menor número de casos en estos registros clínicos sobre el total de los casos incluidos en el RETI-SEHOP, habría que refrendarla de forma prospectiva cuando se abra el registro *PARTNER* en España, teniendo en cuenta que no es un ensayo clínico, ni exige un protocolo único para el tratamiento de cada tumor registrable. También es cierto que encontramos hasta 5 casos incluidos en el registro del *EXPeRT* para BPP, que no se habían notificado al RETI-SEHOP. Como precedente, tenemos la experiencia del grupo español de Neuroblastoma (NBL) que ha estudiado a través de la *Joint Action on Rare Cancers (JARC)*, la vinculación de tres bases de datos/registros (base de datos clínica de NBL, los datos del RETI-SEHOP y diez registros nacionales de base poblacional). En su análisis, observan que las distintas bases de datos estaban incompletas en términos del número total de casos esperados. Se llegó a la conclusión de que todas las bases de datos deben combinarse para obtener un registro completo de los neuroblastomas<sup>(310)</sup>. Un identificador personal único del paciente como el *EUPID* puede facilitar dicha vinculación<sup>(277)</sup>. Por lo tanto, se debe establecer un sistema de interconexiones (enlaces) entre el RETI-SEHOP y otros registros clínicos incluidos en *ERN PaedCan* y/o grupos de Oncología pediátrica para evaluar y comparar mejor todos sus resultados<sup>(310)</sup>.

Los oncólogos pediátricos de la SEHOP siguen siendo informados y alentados al envío de muestras y registro de casos en diferentes **registros monográficos internacionales** conocidos y consolidados (Tabla 10) como el *IPACTR* para tumores adrenocorticales, el *PPB/DICER1* para blastomas pleuropulmonares (BPP) asociados o no al síndrome DICER1, el *OTST* para tumores del estroma gonadal de ovario y testículo, y el *NMC* para el carcinoma NUT.

En el análisis que se ha realizado en este trabajo, se ha comprobado de primera mano (contacto directo con los responsables de cada registro) que la participación nacional ha sido escasa, habiendo registrado el 12% del total de todos los casos posibles, según el número de casos incluidos en el RETI-SEHOP en los mismos periodos de tiempo, con una participación mayor (46%) en el registro *PPB/DICER1*

(Figura 35). Se supone que el condicionante de tener que mandar muestras biológicas a los EE.UU. puede influir; aunque todo ese proceso, corre a cargo de los centros promotores de estos registros. También es cierto, que con el paso del tiempo, se ha ido generalizando a nivel nacional el estudio molecular de muchos de los tumores, y el preceptivo despistaje de síndromes de predisposición al cáncer potencialmente asociados (carcinoma adrenocortical-síndrome de Li Fraumeni, BPP y tumores de células de Sertoli-Leydig de ovario-síndrome DICER1) imprescindibles en estos tumores tan raros <sup>(14,86)</sup>. Sin embargo, una revisión histológica centralizada y un examen detallado de muestras tumorales en registros monográficos internacionales, permite un estudio exhaustivo de los mencionados tumores y es capaz de aportar su evolución según el tratamiento elegido, normalmente a criterio de cada centro. De hecho, los estudios moleculares en entidades concretas, una vez descartada la presencia de un síndrome de DICER1 asociado, también puede encontrar otras mutaciones patogénicas como en un caso de blastoma pulmonar (BP) con mutación somática y de línea germinal del gen *SMARCA4*. Este hallazgo llevó a los investigadores a proponer cambiar su denominación morfológica previa a la de “tumor rabdoide pulmonar infantil” <sup>(215)</sup>. Todo lo anterior confirma la importancia de este tipo de registros en el desarrollo e investigación de estos cánceres tan raros en la edad pediátrica.

#### **Registros monográficos nacionales:**

Hoy en día, la mayoría de las sociedades y grupos de trabajo quieren registrar muchas de las patologías que abordan; sobre todo si son raras. La vinculación de los grupos pediátricos con los de adultos sería posible, teniendo en cuenta la necesidad de consentimientos informados adaptados a cada tipo de registro. Este es el enfoque adoptado por el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” con el registro *ICARO* para carcinomas adrenocorticales del Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETTHI) de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y que puede incluir casos pediátricos. La misma interconexión se puede plantear con registros de enfermedades raras como

en casos de tumores endocrinos que también aparecen adultos en el contexto de síndromes MEN2 como carcinomas medulares de tiroides y feocromocitomas <sup>(96)</sup>, o feocromocitomas y paragangliomas asociados a otros síndromes de predisposición al cáncer <sup>(97)</sup>.

### 2.3. HOMOGENIZANDO SU MANEJO CLÍNICO EN ESPAÑA EN BASE A LAS GUÍAS CLÍNICAS DEL GRUPO *EXPeRT* Y PROTOCOLOS *ESCP*

Para el 90% de los pacientes pediátricos recién diagnosticados de un cáncer en Europa, existen protocolos estándar establecidos a través de la investigación clínica prospectiva, y hasta el 40% de todos los pacientes se tratan dentro de ensayos clínicos <sup>(34)</sup>. En España, la plataforma ECLIM-SEHOP (Ensayos Clínicos Internacionales Multicéntrico-Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) se puso en marcha en 2017 y queda plenamente consolidada a partir de 2018, con el objetivo de que a todos los niños y adolescentes españoles diagnosticados de cáncer y hemopatías se les facilite el acceso a estrategias diagnósticas y terapéuticas de última generación, para seguir mejorando las tasas de supervivencia, y reduciendo los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo <sup>(311)</sup>. Sin embargo, para tumores muy raros, ya se ha comentado que no hay ensayos clínicos (EC) de primera línea, y que los protocolos no pasan de ser recomendaciones debido a la falta de evidencia robusta <sup>(3)</sup>.

Debido al alto grado de incertidumbre inherente al campo de los cánceres raros, el desarrollo de herramientas "modernas", como guías de práctica clínica, es un desafío. Sin embargo, es crucial que los pacientes afectados sean manejados de acuerdo con las líneas diagnósticas y terapéuticas acordadas por la comunidad médica. En consecuencia, la comunidad de cánceres raros exige la producción de guías de alta calidad, actualizadas periódicamente, basadas en cada una de las enfermedades, cubriendo todo el espectro de esa enfermedad, y que transmitan recomendaciones sobre todas las presentaciones clínicas posibles. Hay que tener en cuenta las dificultades en la generación de evidencia en el campo de los cánceres raros, dejando espacio para la toma de decisiones clínicas conjuntas en el

caso de niñas/os y adolescentes, entre sus padres o tutores y el paciente (sobre todos si se trata de un/a adolescente) y el médico/equipo sanitario, especialmente en condiciones de incertidumbre <sup>(209)</sup>.

Uno de los logros más importantes del grupo/proyecto **EXPeRT/PARTNER** es la elaboración y publicación, en junio de 2021, de **Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas** para diferentes tumores muy raros (melanoma cutáneo, carcinoma nasofaríngeo, tumores adrenocorticales, carcinomas de glándulas salivares, tumores del estroma de los cordones sexuales, pancreatoblastoma, timoma y carcinoma tímico y blastoma pleuropulmonar) dentro de una monografía de la revista *Pediatric Blood & Cancer* <sup>(74,82,188,190-194)</sup>. Estas recomendaciones se difunden por correo electrónico a todos los socios de la SEHOP para que sean la base para el mejor manejo de los nuevos pacientes que se atiendan en los diferentes centros españoles. También son incluidas en la primera versión (julio 2021) del documento de la SEHOP titulado “Protocolos/Ensayos clínicos en el tratamiento de primera línea de enfermedades oncológicas pediátricas” <sup>(312)</sup>. El objetivo es lograr un manejo clínico homogéneo de estas entidades en todos los centros nacionales, en base a estos documentos de consenso elaborados a nivel europeo. Se actualizarán con el tiempo y si hay novedades significativas que lo justifique <sup>(209)</sup>.

En 2019, la red *ERN PaedCan* en estrecha colaboración con los grupos de ensayos clínicos de la *SIOPE* (Sociedad Europea de Oncología Pediátrica), comienza a trabajar en la elaboración de diferentes **Protocolos europeos de práctica clínica estándar (ESCP)** con el objetivo de desarrollar recomendaciones clínicas validadas que reflejen las mejores prácticas reconocidas en la actualidad para cada subtipo de cáncer infantil y proporcionar puntos de referencia importantes para la atención estándar esperada en toda Europa, a las que todos los niños y jóvenes deben tener acceso. Estos protocolos o guías *ESCP* son muy útiles para los centros que, por una u otra razón, no tratan a sus pacientes con ensayos clínicos (EC) en primera línea, generalmente académicos (alrededor del 60% de todos los centros en Europa) <sup>(34,41)</sup>. Después de publicar las recomendaciones para ocho tipos diferentes de tumores muy raros (TMR) <sup>(74,82,188,190-194)</sup> y que ninguno de ellos dispone de EC en

primera línea, el grupo *EXPeRT* se compromete a desarrollar sus guías *ESCP* basadas en las recomendaciones previas publicadas. Actualmente, ya están a disposición de los profesionales sanitarios y las familias-pacientes englobados en *CCI* Europa las guías de carcinoma nasofaríngeo, de tumores adrenocorticales, de blastoma pleuropulmonar y de carcinomas de glándulas salivares. Además, también se ha elaborado una nueva para el tan raro carcinoma NUT (<https://paedcan.ern-net.eu/the-escp-project/>).

El objetivo final de estas guías de práctica clínica estándar es mejorar los resultados (tasas de supervivencia y calidad de vida) para el cáncer infantil en general y los TMR en particular. A su vez, se está planteando un registro clínico para pacientes que no sean elegibles o no deseen participar en EC randomizados (no es el caso para los TMR), así como para los países donde actualmente es difícil abrir estos EC <sup>(41)</sup>.

#### 2.4. CONSULTAS NACIONALES Y A NIVEL INTERNACIONAL

La mayoría de los casos se consultan a través del correo electrónico institucional dirigido directamente a la coordinación del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, pero también a otros expertos europeos o de diferentes partes del mundo. Desde 2018, la consulta se comparte con otros compañeros del grupo que incluye cirujanos pediátricos. Actualmente, no se hacen comités de tumores muy raros (TMR) en la edad pediátrica, particularmente en casos complejos, especialmente desde el punto de vista quirúrgico (plan de futuro). Con el paso del tiempo y los mayores avances en la comunicación, se ha creado a nivel europeo (grupo *EXPeRT*) un sistema de consulta virtual (*VCS*) para atender las necesidades de consultas de casos especiales o complejos. Cabe señalar que muchos TMR que ocurren en niños y adolescentes pueden ser los primeros o los únicos que atiende el especialista y/o el equipo directamente involucrado <sup>(2)</sup>. Este sistema de consulta virtual se inauguró formalmente a mediados de 2017 <sup>(4)</sup>. Para realizar una consulta al *VCS* (<http://vrt.cineca.it/>) se requiere de un consentimiento explícito de la familia y de los pacientes de 12 o más años, quedando reflejado en



la historia clínica del paciente. Los datos clínicos del caso (recaída y/o debut), imágenes radiológicas y/o patológicas anonimizadas, y las preguntas que se quieren hacer, se cargan en la plataforma donde le llega a un panel de expertos elegidos por el comité ejecutivo del grupo *EXPeRT* para cada tumor, con un moderador que es el que abre y cierra la discusión del caso reflejando al final una o varias recomendaciones individualizadas para el caso consultado. Hay dos tipos de consultas (urgentes o no), y el tiempo en que se cierra la misma es variable en función de la discusión generada. No obstante, desde que la consulta queda abierta, el consultor/a (coordinador/a nacional del grupo de “Tumores raros” de cada país) puede ver las respuestas que se van dando, dar *feedback* al oncólogo/a pediatra o equipo que hizo la consulta, y responder/hacer aclaraciones a los panelistas. Este sistema de consulta también se puede utilizar para consultas de “Sarcomas raros” o tumores de partes blandas no malignos. Después de cada consulta, el VCS realiza una encuesta de satisfacción para investigar la utilidad real de los consejos brindados en cada caso <sup>(4)</sup>.

En la casuística que se presenta en este trabajo, que recoge todas las consultas recibidas por el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” desde 2011 hasta 2021, destaca el aumento de estas a lo largo de los años, principalmente desde 2017, donde el número de consultas se ha cuadruplicado en comparación al periodo 2011-2016.

Cabe reseñar, que casi un tercio de todas las consultas son para tumores de células germinales (TCG) extracraneales (Figura 44), de las que el 30% son consultas de casos en recaída/progresión.

Lo mismo ocurre con las lesiones vasculares, especialmente las complejas y/o asociadas a síndromes (11% del total de las consultas al grupo) (Figura 44). Con el tiempo, los oncólogos/hematólogos pediátricos y otros especialistas (p. ej. cirujanos y radiólogos pediátricos) han tenido una mayor necesidad de conocer y manejar estas enfermedades. Se han publicado diversos artículos, para facilitar un mejor manejo médico de estas lesiones, algunas de ellas tumores vasculares benignos y otros de agresividad intermedia, reconociendo la necesidad de la

incorporación de diferentes fármacos que la mayoría de ellos son conocidos y utilizados en el ámbito de la Oncología pediátrica <sup>(249,250)</sup>. Desde 2017 el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” recibe un tercio de todas las consultas sobre anomalías vasculares de otros países, particularmente de Polonia, en base a nuestro reconocimiento y experiencia en el tema.

El 42% de todas las consultas al grupo (Figura 44), se refieren estrictamente a los TMR. Estos datos muestran que el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” recibe la consulta de uno de cada ocho nuevos casos de TMR en la edad pediátrica diagnosticados en España.

Las tres cuartas partes de estas consultas están relacionadas con la elección del tratamiento recomendado en primera línea. Queda por ver si esta tendencia cambiará, ya que existen varias publicaciones recientes sobre el diagnóstico y el manejo de distintos tumores vasculares no malignos y lesiones vasculares complejas <sup>(238,248,250,313,314)</sup> y de diferentes TMR <sup>(74,82,188,190-194,203)</sup>.

Aproximadamente un sexto del total de las consultas que recibe el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, aunque desde el punto de vista epidemiológico pudieran ser considerados TMR (otros tumores raros y tumores no clasificables), no entran dentro de la cobertura de este. La mayoría son consultas sobre sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiomas o tumores de partes blandas no malignos. Estas se comparten con los diferentes coordinadores de cada grupo de la SEHOP al que está asignado ese tumor raro. En contadas ocasiones se consultan neoplasias hematológicas muy raras en la edad pediátrica, que por definición no pertenecen a nuestro grupo (solo tumores sólidos), y que también se derivan a la coordinación del grupo correspondiente.

No se realizan encuestas de satisfacción (plan de futuro), pero si se conoce el tiempo medio en resolver la consulta, que en la mayoría de los casos es inferior a 24 horas. En cuanto a los TMR, el mayor número de consultas se realizan desde centros andaluces, situación que se correlaciona con ser la segunda comunidad autónoma de España, donde se diagnostican más casos de estos cánceres.

Tras la revisión de la literatura, no hay datos publicados disponibles sobre las consultas para diferentes tipos de tumores o tumores concretos, que se realizan a diferentes grupos de tumores nacionales de tumores.

A nivel nacional, se resuelven el 89,5% de las consultas por tumores raros (96% por tumores muy raros), frente a la norma del 80% calculado como estándar en el grupo *EXPeRT* (Figura 47). Un total de 101 pacientes de 21 países, incluidos 8 de países de fuera de Europa, fueron consultados en este sistema de consulta desde su inicio hasta enero de 2021. En la encuesta de satisfacción *online* que se realiza después de cerrar cada consulta, el 92,3% de los médicos que realizan consultas, considera que los consejos brindados en este modelo de consulta son muy útiles (73,1%) o útiles (19,2%). Además, el 92,3% refieren que es probable que las recomendaciones tuvieran un impacto positivo en el tratamiento del paciente con el tumor raro en cuestión <sup>(4)</sup>.

Este punto de las consultas de casos, está unido con el siguiente que se va a discutir a continuación (Colaboración mantenida).

## 2.5. COLABORACIÓN MANTENIDA

En la actualidad, el grupo de trabajo de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) “Tumores raros y Lesiones vasculares” está formado por nueve oncólogas/os pediatras, uno de los cuales es coordinador desde su fundación en 2005, cuatro cirujanas/os pediátricos, una oncóloga radioterapeuta y una radióloga intervencionista.

En España colaboramos con otros grupos de trabajo de la **SEHOP** y con su junta directiva para llevar a cabo las tareas que nos encomiendan desde un punto de vista técnico y divulgativo, así como para participar en comités de tumores para casos muy raros o complejos a los que somos invitados. Hacemos la misma colaboración, en especial el equipo quirúrgico de nuestro grupo, con el **GRECOP** (Grupo Español de Cirugía Oncológica pediátrica).

También nos comunicamos con grupos de adultos como el **GETTHI** y el **GEM** (Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes, y Grupo Español de Melanoma), con quienes compartimos avances y otros temas científicos que pueden beneficiar a la población pediátrica y adulta. El grupo o los propios equipos de Oncología pediátrica en cada centro, pueden ayudar a los equipos de Oncología médica en consultas y/o toma de decisiones terapéuticas para tumores pediátricos que pueden surgir en la edad adulta y que para ellos son cánceres muy raros a esta edad (por ejemplo; meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, entre otros), y que representan el 2% de todos los cánceres en adultos <sup>(8,46)</sup>. Por el contrario, para muchos tumores que son más frecuentes en adultos que en Pediatría, como el melanoma “convencional” y diferentes carcinomas (gastrointestinales, bronquiales, ginecológicos, entre otros), se recomienda consultar con ellos y, en ausencia de recomendaciones diagnóstico-terapéuticas a nivel de niños y adolescentes y/o tratamientos ya establecidos para ese tipo de tumores, manejarlos bajo la supervisión de los especialistas de adultos con mayor experiencia en esta patología en cada centro o en la red asistencial. En los comités de tumores organizados por el GETTHI, tenemos la oportunidad de participar y contribuir, en casos de tumores muy raros en adultos que también pueden aparecer en la edad pediátrica o ser muy raros en ambas etapas de la vida.

A nivel internacional, seguimos trabajando con el grupo europeo (**EXPeRT**) para fortalecer sus objetivos, después de todo lo logrado tras la culminación de los proyectos *ExPO-r-Net* y *PARTNER*. Con el grupo de trabajo del *Cure4Kids* “Tumores raros y hereditarios” del **GALOP** (Grupo Latinoamericano de Oncología Pediátrica) nos une el interés mutuo por estas enfermedades tan raras, además del idioma, participamos y seguiremos participando como consultores en sus comités mensuales de tumores. En estos comités, es importante transmitir la evidencia científica que se puede proporcionar en tumores muy raros, teniendo en cuenta que las recomendaciones que se dan deben adaptarse lo más posible al país que consulta que en ocasiones es de ingresos bajos o medios (*LMIC*).

Se debe colaborar con grupos de investigación que se ocupan de **síndromes de predisposición al cáncer**, impulsados por la asociación reconocida de un gran número de tumores muy raros <sup>(14)</sup>. Por tanto, aunque cada vez más estos estudios pueden realizarse en nuestros laboratorios nacionales o europeos, se sigue recomendando el envío voluntario de muestras desde cada centro y la participación en los **registros internacionales** consolidados (*IPACTR*, *PPB/DICER1*, *OTST* y *NMC*). Cuanto más raro es el tumor, más trascendente es esta cooperación, como es el caso del carcinoma NUT, tanto en niños como en adultos <sup>(216)</sup>. Hay un compromiso formal con el registro *OTST* (tumores estromales de ovario y testículo) de mandar muestras y registrar a todos los pacientes pediátricos de España y la posibilidad de incluir adultos, independientemente de que cumplan los criterios de registro en el RETI-SEHOP, como puede ocurrir en ciertos tumores de células de Sertoli-Leydig (TCSL), tumores de células de la granulosa juvenil (TCGJ) y el ginandroblastoma en el ovario, o tumores de células de la granulosa, tumores de células de Leydig, y tumores de células de Sertoli en el testículo <sup>(94,112)</sup>.

### 3. ¿HACIA DONDE VAMOS?

Teniendo en cuenta el gran valor y la importancia de los datos epidemiológicos analizados sobre tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes en España, se espera disponer, en un futuro próximo, de otros datos fundamentalmente clínicos (ruta diagnóstica, estadio tumoral, grupo de riesgo, diagnóstico molecular, asociación a síndromes de predisposición al cáncer, tratamiento recibido y respuesta, evolución y secuelas) para diferentes tumores o grupos de tumores concretos. Los datos que se recojan en los diferentes centros de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas), podremos compartirlos y así compararnos mejor con otros países. Además, se deben encontrar mecanismos a nivel nacional y/o internacional, para que el RETI-SEHOP, junto con otras bases de datos o registros, puedan trabajar juntos (interoperabilidad) para obtener la mayor cantidad de información posible.

Para facilitar el manejo de casos a veces únicos o muy raros en la práctica clínica de los equipos de Oncología pediátrica, es responsabilidad de los diferentes grupos de TMR pediátricos proporcionar y difundir tantas guías o recomendaciones diagnóstico-terapéuticas consensuadas como sea posible, tales como las ya conocidas del *EXPeRT/PARTNER* o los protocolos *ESCP (European Standard Clinical Practice)*, y sus actualizaciones. Hay una necesidad de más cooperación con los equipos de adultos y la industria farmacéutica. Finalmente, en base a los modelos de atención propuestos para todas estas enfermedades raras, se hace necesario negociar y llegar a un acuerdo con la SEHOP y nuestras autoridades sanitarias para desarrollar el modelo de asistencia armonizado que mejor se ajuste a la estructura de atención sanitaria especializada en España (17 Comunidades Autónomas y 17 sistemas de salud diferentes) para lograr el impacto más beneficioso en todos los pacientes pediátricos con tumores tan raros. En los siguientes puntos se desarrollan estos planes de futuro:

### 3.1. IMPLANTACIÓN DEL REGISTRO *PARTNER* EN EUROPA Y EN ESPAÑA

Los países participantes en el proyecto *PARTNER (Paediatric Rare Tumours Network-European Registry)* que fueron 5 como socios iniciales (Italia, Alemania, Francia, Polonia y Austria) y 23 como colaboradores, entre los que se encuentra España, aparte de 11 centros de países *LEHAR* (con tasa promedio de gasto bajo en salud) y 2 de fuera la Unión Europea <sup>(61)</sup>, ya tienen acceso al registro *PARTNER* desde finales de 2021; pero sin el permiso para registrar pacientes e incluir sus datos. La dirección de acceso es: <https://partner.datariverweb.com/myhealthtest/>.

En este punto surge la pregunta: ¿Qué le queda por hacer al grupo *EXPeRT* y al grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” para su implantación definitiva? La respuesta es a la vez simple y compleja, ya que estamos hablando de llevar a cabo todo el proceso de ponerlo en marcha (apertura) en cada país. Los pasos restantes para su definitiva implantación y apertura en diferentes países europeos, y por tanto en España, incluyen:

- La elaboración de un protocolo de estudio no intervencional.

- Hojas de información al paciente-padres o tutores (HIP) y los correspondientes consentimientos informados (CI).
- Pasar el comité ético de la investigación clínica (CEI) del *Azienda Ospedale - Università Padova* (centro coordinador del proyecto *PARTNER*) para que pueda ser entregado a los diferentes centros nacionales.
- Acuerdo para el intercambio de datos entre diferentes registros.
- Evaluación de impacto en la protección de datos personales.

Para este y para otros registros paneuropeos, cada país tiene que adaptarse a las normas de sus Sistemas Nacionales de Salud (SNS), teniendo en cuenta que hay países como Italia, Alemania, Francia y Polonia con registros clínicos consolidados para diferentes TMR <sup>(61)</sup>.

Con respecto a la necesidad de disponer de HIP y las respectivas firmas de los CI para incluir un nuevo caso en el registro *PARTNER*, y aunque la "Iniciativa Conjunta sobre Cánceres Raros" (*JARC*) apoya la concesión de exenciones a los registros de cáncer para operar sin el consentimiento individual del paciente, desarrollando el derecho de los ciudadanos de la Unión Europea (UE) a dar un "consentimiento único" para que sus datos de salud se utilicen en futuras investigaciones, evitar la carga adicional de requerir "consentimientos repetidos" (o reconsentir) en diferentes registros clínicos, y facilitar la transferencia de datos entre instituciones y a través de las fronteras en la Unión Europea <sup>(209)</sup>, a día de hoy esto no es una realidad. Antes de registrar un caso en el RETI-SEHOP, los padres o tutores y pacientes de 12 o más años firman un CI [**ANEXOS VIIa, VIIb y VIIc**]. Previamente a enero de 2019, se remitía una copia de ese CI al RETI. Después de esta fecha, no es necesario enviarlo, y queda custodiado en cada centro informante. Cuando finalmente se abra el registro *PARTNER* en los diferentes centros españoles, para que se pueda incluir un nuevo caso, será necesario pasar las HIP y CI específicos, proporcionando el médico responsable del paciente toda la información requerida y demandada, que además deberá ser mantenida a lo largo del tiempo.

Una vez que se pueda iniciar en España todo el proceso de implantación de un nuevo registro/estudio clínico no intervencional dentro de la SEHOP, para los

distintos trámites administrativos y el posterior mantenimiento, mediante una solicitud formal, se utilizará la plataforma ECLIM-SEHOP:

- El promotor nacional será la Fundación de la SEHOP (FSEHOP).
- El investigador principal en España será el coordinador del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, actualmente oncólogo pediatra del Hospital Universitario Cruces y miembro del grupo de Oncología pediátrica de Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Biocruces Bizkaia, incluidos dentro de la Unidad Conjunta de Investigación Clínica en Cáncer Infantil (UCICCI) de Euskadi.
- Desde ECLIM-SEHOP, se gestionarán los trámites del paquete normativo habitual en relación con los CEIs y el proceso de apertura en los 18 centros seleccionados (Figura 63). Para el resto de los centros, se propone un modelo de registro en red con alguno de los hospitales seleccionados o directamente con el centro coordinador. Cada centro elegirá una de las dos opciones posibles y lo comunicará al investigador principal y el gestor del estudio.

Inicialmente, se espera que el registro *PARTNER* se mantenga en el tiempo en España, por lo que se estima que será necesario apoyo financiero no solo para su implementación y apertura en los diferentes centros nacionales, sino también para su mantenimiento, a través de la organización gestora de proyectos de investigación dentro de la SEHOP. Se solicitará financiación a través de algún proyecto de investigación relacionado y/u otras fuentes externas o donaciones.

Una vez que esté en funcionamiento, si fuera posible, valdría la pena vincularlo con otros registros clínicos como el que se pretende poner en marcha desde *SIOPE* y *ERN PaedCan* para recopilar datos de la práctica clínica estándar europea (*ESCP*), y con registros epidemiológicos como los nacionales de cáncer, en nuestro caso el *RETI-SEHOP* (para más detalles consultar los puntos 3.2 y 3.3 de la Discusión).

A parte deberá quedar muy claro en el protocolo que se elabore, una normativa consensuada de explotación de los diferentes datos del registro en el tiempo. En este sentido y a diferencia del *RETI-SEHOP*, en el registro *PARTNER*, además de los



tumores sólidos malignos raros fuera del SNC, se recogerán prospectiva y puede que también retrospectivamente otros tumores raros de comportamiento incierto (no estrictamente malignos), y se podrán hacer diferentes estudios descriptivos del total de tumores que se incluyan o de entidades concretas, tanto a nivel de cada país (estudios regionales o nacionales), o de forma compartida con otros países (estudios colaborativos internacionales) que utilicen este registro.

Todos los datos que se vayan obteniendo a nivel de España con el registro *PARTNER*, seguro que podrán complementarse con los datos epidemiológicos presentados en este trabajo y los que se puedan seguir analizando en cohortes temporales futuras. De hecho, el objetivo final es registrar la mayor cantidad de tumores muy raros malignos, benignos o inciertos en niñas/os y adolescentes, a través del compromiso de los oncólogos pediatras de nuestro país, al igual que sucede en el RETI-SEHOP <sup>(23,24)</sup>. Para ello, también habrá que darlo a conocer a otros colectivos que puedan estar involucrados con estos tumores como los cirujanos pediátricos a través del GRECOP (Grupo Español de Cirugía Oncológica Pediátrica), los endocrinólogos pediatras a través de la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica), los oncólogos médicos a través del GETTHI (Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes) y la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), y los especialistas en melanoma a través del GEM (Grupo Español de Melanoma). La comunicación entre los especialistas que atienden inicialmente a pacientes pediátricos con tumores muy raros y el equipo de Oncología pediátrica de su hospital es fundamental para lograr registrar todos estos nuevos casos en el RETI-SEHOP y en el futuro registro *PARTNER*.

Se espera que a lo largo de 2023-2024 el registro *PARTNER* pueda estar en funcionamiento en España. En cuanto se pueda utilizar, junto con el registro de nuevos casos, se podrán hacer análisis y controlar su cobertura en comparación con los datos que se faciliten al RETI-SEHOP. También habrá la opción del registro retrospectivo de casos, que a menudo es más laborioso y dependiente del voluntarismo, como se vio en las colaboraciones que nos solicitaron desde el grupo europeo de tumores raros para blastomas pleuropulmonares y mesoteliomas.

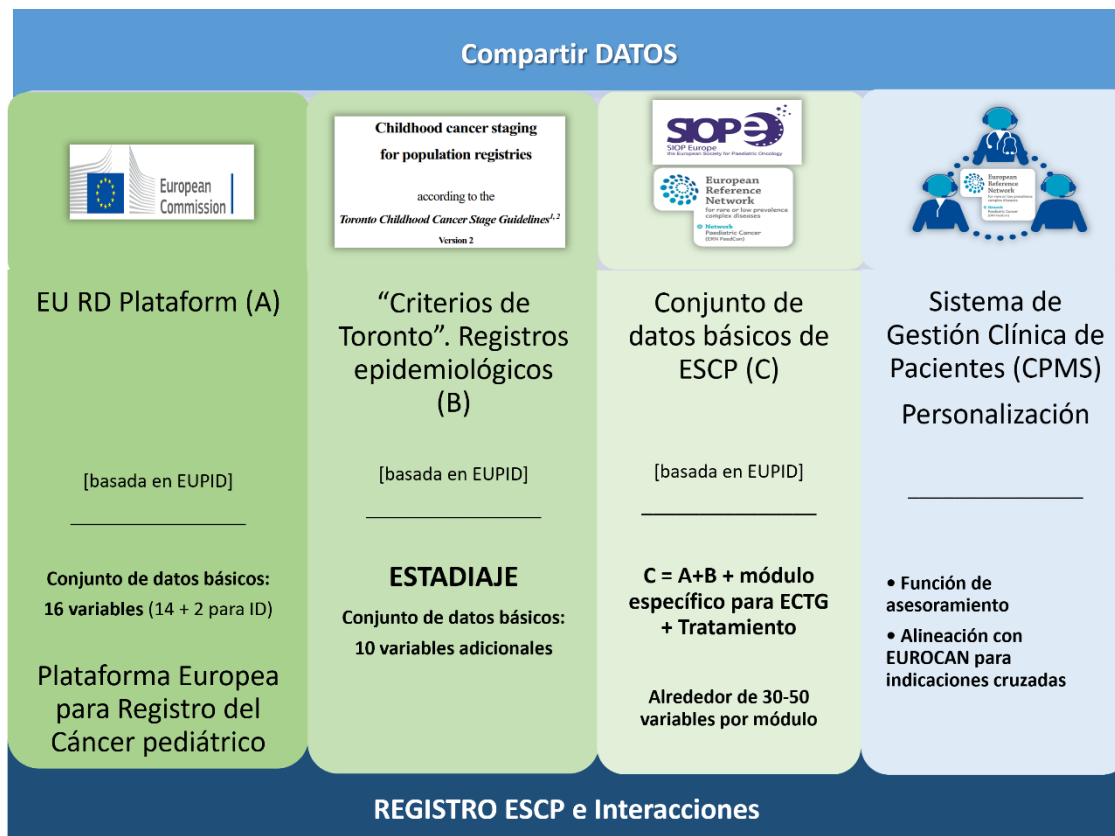
### 3.2. REGISTRO *ESCP* ¿LO VAMOS A NECESITAR IMPLANTAR EN ESPAÑA TAMBIÉN PARA LOS TUMORES MUY RAROS?

La elaboración de protocolos de la práctica clínica estándar europea (*ESCP*) y el establecimiento de su registro para monitorizar resultados son parte del objetivo de reducir las desigualdades en la atención del cáncer infantil <sup>(41)</sup>.

Su desarrollo está en curso, en sinergia con otros registros previos para enfermedades raras (*EERR*), y es responsabilidad de la UE a través del centro común de investigación (*JRC*). Su estructura propuesta es similar al registro *PARTNER* mencionado en el punto 2.3 de la Discusión. Incluirá (Figura 65):

- Un conjunto mínimo de datos básicos o comunes para enfermedades raras basado en la plataforma de enfermedades raras de la Unión Europea (*EURD*) (Tabla 53).
- Registro de pacientes mediante la herramienta de seudonimización *EUPID* (*European Patient Identity Services*), garantizando seguridad y privacidad.
- Integración en los registros epidemiológicos, incluyendo los criterios de estadiaje de Toronto.
- Módulos específicos para cada cáncer, incluyendo marcadores de riesgo específicos.
- El tratamiento previsto o recibido refiriéndose solo a un protocolo de la *ESCP* o a un ensayo clínico de primera línea de la *SIOPE*, para medir su impacto y equidad, conociendo el grado de cumplimiento o desviaciones del plan.
- Seguimiento del paciente (al menos 5-10 años), incluida la fecha del evento, para determinar los resultados de supervivencia.

El registro *ESCP* será administrado e integrado por el mismo proveedor (*DataRiver*®) que el registro *PARTNER*.



**Figura 65.** Registro de la Práctica Clínica eStándar Europea (ESCP) e interacciones

Las principales desafíos para implementar este registro, aseguradas las normas de protección de datos, pasan nuevamente por superar la carga administrativa adicional de los ministerios de sanidad de cada país donde ya existe un registro nacional de cáncer infantil, como es el caso de España. Aunque fuera una base de datos específica de un país, pudieran existir muchas otras bases de datos a este respecto (p. ej., el registro *PARTNER* cuando esté en funcionamiento u otras sobre diferentes tumores); por lo tanto, la interoperabilidad será clave en la información básica de este registro. Es por eso por lo que las sugerencias que se proponen son:

- Que el registro de casos esté limitado a pacientes que no están incluidos en un ensayo clínico de primera línea abierto por *SIOPE*, que es lo que pasará para todos los tumores muy raros pediátricos.
- Colaboración con los registros nacionales de cáncer infantil.

- Que las *NAPHOS* (sociedades nacionales de profesionales en Hemato-Oncología pediátrica), como la SEHOP y sus diferentes grupos de tumores, tengan acceso al registro y así poder extraer sus datos nacionales.
- Implementación del identificador único de paciente europeo (*EUPID*) para permitir el seguimiento a largo plazo de los supervivientes de cáncer en la edad pediátrica en un entorno transfronterizo.

El *EUPID* está diseñado para equilibrar la tríada CID (Confidencialidad-Integridad-Disponibilidad) de la ley básica de seguridad de la información:

- Confidencialidad: privacidad, mantener sujetos no identificados.
- Integridad: proporciona un nivel útil de interconexión de registros.
- Disponibilidad: proporcionar servicios *online* y a precios razonables.

Beneficios del *EUPID* para este y otros registros:

- Evitar la duplicidad.
- Vincular la identidad del paciente en diferentes contextos (vincular registro con confidencialidad).
- Combinar datos de diferentes contextos (transferencia y vinculación de datos).
- Reidentificar pacientes con *EUPID* por parte de terceros de confianza.
- Cumplir con el reglamento general de protección de datos (*GDPR*) de la UE (<https://gdpr-info.eu/>).

El registro *ESCP* puede que no sea necesario (evitar doble registro) en tumores muy raros (TMR) en la edad pediátrica tratados en centros españoles si se incluyen en el registro *PARTNER*, que es lo que se pretende desde el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” como lo más práctico y esperable; eso sí, sin desmerecer los beneficios de la seudonimización del *EUPID*, su deseable interoperabilidad e interconexión futura con el RETI-SEHOP, y todo lo relacionado con el análisis de resultados.

En el registro *ESCP*, existirá la posibilidad de incluir el estadiaje de diferentes tumores con los criterios de Toronto <sup>(28)</sup>, pero éstos no se han desarrollado para la mayoría de los tumores muy raros en niños y adolescentes. Sin embargo, el registro *PARTNER* ofrece las opciones de estadiaje más conocidas para estos tumores. En muchas ocasiones, este suele basarse en la última versión de la clasificación *AJCC-TNM* <sup>(301)</sup> o tipos concretos de tumores, como el carcinoma adrenocortical, en función de sistemas de estadiajes específicos ampliamente reconocidos en estos grupos de edad, como el del *Children's Oncology Group* <sup>(167,191)</sup>.

Es muy probable que la implementación del registro *ESCP* en España requiera requisitos operativos y administrativos similares a los del registro *PARTNER*; aunque inicialmente se pretende que disponga de un único formulario de “Consentimiento informado del paciente para compartir sus datos en las redes europeas de referencia (*ERN*) para enfermedades raras, para el cuidado del paciente y la creación de una base de datos de enfermedades raras”, traducido a los diferentes idiomas de los países de la Unión Europea <sup>(315)</sup> **[ANEXO XIII]**.

### 3.3. INTERRELACIÓN ENTRE EL RETI-SEHOP Y OTROS REGISTROS DE CÁNCER MUY RARO

Es claro que los registros de cáncer infantil de base poblacional y los regionales de alta cobertura son esenciales para evaluar las diferentes innovaciones y mejoras en el acceso a una atención de alta calidad. La dimensión del seguimiento a largo plazo también es importante, ya que las consecuencias para la salud y las complicaciones del tratamiento son una preocupación importante en el cáncer infantil. El enfoque en esta área es multidisciplinar e involucra a varios profesionales de la salud y representantes de grupos de supervivientes. La alta proporción de pacientes que se trasladan entre ciudades y países es evidente en todos los grupos de edad y puede plantear problemas para su seguimiento a largo

plazo, en ausencia de un medio seguro de la transmisión transfronteriza de datos de salud <sup>(209)</sup>. A partir de los datos obtenidos en este trabajo, se ha podido conocer el lugar de residencia de los pacientes pediátricos diagnosticados de cánceres muy raros, siendo en orden de frecuencia Cataluña seguido de Andalucía y Madrid las CCAA con mayor número de casos. No se hizo una estimación de las diferentes tasas de incidencia en la población menor de 15 años de cada CCAA. Sin embargo observamos cierta heterogeneidad para los diferentes tipos de tumores. Así los feocromocitomas y paragangliomas malignos, los neuroblastomas olfatorios o los meduloepiteliomas ciliares fueron más frecuentes en Andalucía y Euskadi. Los tumores gonadales no germinales fueron más frecuentes en la comunidad Valenciana y Andalucía, los carcinomas adrenocorticales y carcinomas nasofaríngeos en Andalucía, los carcinomas tiroideos y melanomas en Cataluña seguido de Madrid, los carcinomas de piel en la comunidad Valenciana, el subgrupo “Otros carcinomas y no especificados” en Andalucía y Cataluña, y dos tercios de los incluidos en el grupo “Otras neoplasias especificadas o no” residían en Andalucía, Madrid, Cataluña y Extremadura, siendo el blastoma pulmonar/pleuropulmonar el más frecuente. Esta variabilidad se puede ver en otros registros poblacionales a nivel internacional como el alemán <sup>(68)</sup> o el brasileño <sup>(69)</sup>.

En nuestro trabajo; en concreto, se han recogido 83 tumores muy raros en adolescentes (15-9 años) desde 2010 (59 en 2010-2019 y 23 en 2020-2021), lo que puede confirmar el aumento del número de registros de cáncer en estas edades dentro del RETI-SEHOP con respecto al periodo anterior de 20 años (1990-2009) con 48 casos. Estos casos, como sucede en niños más pequeños, son notificados principalmente por parte de los equipos de Oncología pediátrica de cada centro <sup>(23,24)</sup>. Este hecho probablemente se deba a la creciente atención de los especialistas pediátricos a los procesos oncológicos de los adolescentes, tal y como refleja un estudio reciente del grupo de adolescentes de la SEHOP, donde observaron esta tendencia positiva <sup>(234)</sup>. En este nuevo contexto, se espera que la cobertura de registro de algunos cánceres raros como el melanoma, especialmente

en adolescentes, pueda mejorar significativamente a través de una futura y deseada interconexión entre el RETI-SEHOP con el registro *PARTNER*.

Como se mencionó, si también se implementa el registro *ESCP* de la *SIOPE*, no parece lógico duplicarlo para tumores muy raros. Es muy probable que desde Europa se requiera al RETI-SEHOP para incorporar datos al registro *ESCP*, en concreto los estrictamente epidemiológicos.

Como se puede comprobar en nuestro estudio, el RETI-SEHOP como registro nacional de cáncer infantil, ha proporcionado una gran cantidad de información sobre los tumores muy raros (TMR). Por lo tanto, los esfuerzos para vincular los registros nacionales de cáncer con otros registros (epidemiológicos y clínicos) a nivel internacional será una tarea muy ambiciosa, pero ya sugerida por los principales expertos en epidemiología del cáncer pediátrico <sup>(19,25,211)</sup>. Este tipo de interoperabilidad también es deseada por los clínicos que atendemos a estos pacientes, evitando así las ineficiencias de registrar un mismo caso en múltiples bases de datos.

Con respecto al argumento anterior, se sabe que realizar proyectos o estudios que interconectan la información de diferentes registros (dos o más) sobre una misma patología, como se propone en relación para los TMR en nuestro país, ayuda a aumentar la cobertura del registro de la patología en cuestión, como se ha demostrado en el estudio de la *JARC* (acción conjunta sobre cánceres raros) con el grupo español de Neuroblastoma <sup>(310)</sup> y también en nuestro trabajo en relación con los blastomas pleuropulmonares en el que se cuantificaron 18 en total entre 2000 y 2014, juntando los casos notificados solo en el RETI-SEHOP (N = 6), los casos solo recogidos en el registro *EXPeRT* (N = 5), y los casos que estaban incluidos en ambos registros (N = 7) (Figura 37). Esta observación va más allá del cáncer infantil en general como prototipo de cáncer raro; siendo mucho más evidente en el caso de tumores muy raros.

Así, el potencial de interoperabilidad estratégica entre el Registro Español de Tumores Infantiles, los registros regionales de cáncer, el futuro registro clínico de

TMR en niños y adolescentes (registro *PARTNER*), y la red europea de referencia para el cáncer pediátrico (*ERN PaedCan*), junto con las herramientas informáticas necesarias, serán esenciales para permitir una definitiva interconexión y tratamiento de los datos. Se hace necesario que se vinculen fuentes de datos adicionales a los registros de las *ERN* (en nuestro caso el *PARTNER* o el *ESCP*), como datos demográficos, datos administrativos, seguros de salud, datos de investigación (grupos de tumores), datos de seguimiento de pacientes utilizando dispositivos portátiles y datos de las ciencias ómicas (análisis de un gran número de moléculas en muestras biológicas) con el fin de aproximarnos a una medicina cada vez más personalizada basada en las características individuales de cada paciente. Esta integración de datos es un desafío para el futuro. Debe proporcionarse financiación suficiente para proyectos de investigación centrados en soluciones metodológicas y tecnológicas para maximizar el uso de los datos de todos los registros <sup>(209)</sup>, en nuestro caso de TMR en la población infantil y adolescentes, garantizando la resolución de todos los problemas de protección de datos.

### 3.4. AVANZANDO EN NUEVAS RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPEUTICAS, ESTUDIOS A NIVEL MOLECULAR Y NUEVAS TERAPIAS

Aunque, desde junio de 2021, existen ocho documentos de **recomendaciones diagnóstico-terapéuticas** desarrollados por **EXPeRT/PARTNER** (blastoma pleuropulmonar, pancreatoblastoma, tumores estromales de las gónadas, tumores tímicos, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma adrenocortical, carcinoma de glándulas salivales y melanoma cutáneo) <sup>(3)</sup> y al año siguiente se publicó una más (carcinoma NUT) <sup>(203)</sup>, dado que son recomendaciones y no existen protocolos ni ensayos clínicos, muchas preguntas científicas desafiantes que se pueden plantear para cada uno de estos tumores tan raros se mantienen en el aire y no siempre quedan resueltas. Por ejemplo, cuestiones para las que hoy no tenemos respuestas y que será importante poder responder en un futuro son:



1. Blastoma pleuropulmonar (BPP): ¿Cuál es el papel de la quimioterapia (QT) adyuvante en el BPP tipo I? ¿Cuál es el mejor régimen de QT en el BPP tipo II-III? <sup>(193)</sup>.
2. Pancreatoblastoma (PBL): ¿Cuál es el riesgo de diseminación tumoral si se hace una biopsia transperitoneal al diagnóstico? ¿Cuál es el papel de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas? <sup>(74)</sup>.
3. Tumores tímicos: ¿Cuál es el papel de la terapia adyuvante en los timomas subtipos B2 y B3? <sup>(192)</sup>.
4. Carcinoma adrenocortical (CAC): ¿Cuál es el mejor tratamiento del tumor en estadio II del COG (*Children's Oncology Group*), si solo hay rotura tumoral? <sup>(191)</sup>.
5. Carcinoma de glándulas salivales: ¿Es obligatoria la biopsia antes de la cirugía? <sup>(194)</sup>.
6. Melanoma: ¿Cómo se pueden transferir nuevos medicamentos efectivos en adultos al entorno pediátrico? ¿Cuál es el papel de las dianas terapéuticas y la inmunoterapia en la terapia adyuvante en los estadios III y IIB-C? <sup>(82)</sup>.
7. Carcinoma nasofaríngeo (CNF): ¿Cuál es la dosis de radioterapia (RT) más baja y eficaz después de una buena respuesta a la QT inicial? ¿Cuál es el papel del interferón-beta como terapia de mantenimiento? <sup>(190)</sup>.
8. Tumores del estroma de los cordones sexuales (*SCTS*) de las gónadas: ¿Cuál es el número de ciclos de QT adyuvante en estadios IC1 o IC2-3 en tumores de Sertoli-Leydig o tumores de células de la granulosa? <sup>(188)</sup>.

Si todos los centros españoles que atienden a niños y adolescentes con alguno de estos rarísimos tumores siguen prospectivamente las mismas recomendaciones, la información generada se podría compartir y/o comparar con la de otros centros a nivel internacional (Europa y Sudamérica) en el futuro. Con los diferentes análisis que se lleven a cabo, es posible que se pueda disponer de una mayor evidencia científica multicéntrica sobre diferentes tumores muy raros (TMR) en la edad pediátrica. De hecho, este es uno de los objetivos planteados, cuando se analicen los datos que se vayan incluyendo en el registro *PARTNER*.

Como se comentó en el punto 2.3 de esta Discusión, dentro de uno de los objetivos del plan estratégico de la *SIOPE* está la elaboración y difusión de las **recomendaciones/protocolos de consenso *ESCP (European Standard Clinical Practice)***. En el ámbito de los TMR ya están disponibles cinco documentos (CAC, CNF, PBL, carcinoma de glándulas salivares y carcinoma NUT). Actualmente estarían pendientes los otros cuatro (PBL, timoma y carcinoma tímico, melanoma cutáneo y tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal) de los ocho que salieron publicados en la serie del *EXPeRT/PARTNER* <sup>(3)</sup>. El grupo *EXPeRT* también ha propuesto elaborar protocolos *ESCP* para el neuroblastoma olfatorio, el tumor pseudopapilar de páncreas, los tumores neuroendocrinos apendiculares, el tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia, feocromocitomas/paragangliomas, el carcinoma mioepitelial y los carcinomas bronquiales. El desarrollo y una posterior revisión/actualización de una serie de recomendaciones de manejo para varios cánceres raros en la edad pediátrica está, por lo tanto, en la agenda de los grupos de "expertos" destinados a abordar la estandarización del manejo de casos, tanto como sea posible, y así poder facilitar su manejo por parte de los diferentes equipos de Oncología pediátrica que a menudo tienen poca experiencia en estas neoplasias tan raras.

Mantener la difusión de nuevas recomendaciones o alertar sobre las que han salido a la luz es un compromiso del grupo SEHOP "Tumores raros y Lesiones vasculares" y también del grupo europeo (*EXPeRT*) con toda la comunidad oncológica que puede enfrentarse a un nuevo caso de tumor muy raro en su entorno. Por lo tanto, la **educación médica continuada** sobre estos tumores es un objetivo y un compromiso del grupo nacional. Las ponencias en congresos, reuniones monográficas, *webinars* y diferentes puestas al día seguirán siendo elementos educativos fundamentales promovidos desde la SEHOP, *SIOPE* a través de *ERN PaedCan* o del grupo *EXPeRT*, y del grupo de América Latina de Oncología Pediátrica (GALOP) u otras organizaciones que lo soliciten.

Se conocen más de cien **síndromes genéticos con riesgo de cáncer en la infancia**. Esta proporción podría aumentar a medida que se descubran más y más mutaciones genéticas en el cáncer a través de análisis continuos en áreas como la genómica. Esta nueva información, que se puede utilizar para mejorar la atención e identificar nuevas características genéticas del cáncer, también podrían convertirse en un objetivo para nuevas terapias. Los síndromes de cáncer hereditario pueden incluirse en los registros de enfermedades raras (EERR). Por este motivo, en un futuro próximo, se deberían crear vínculos entre los registros de enfermedades raras y los registros de cáncer infantil.

Hay una necesidad urgente de más investigación sobre la predisposición genética al cáncer infantil. Este conocimiento conducirá al asesoramiento genético para la orientación familiar temprana y el posterior apoyo psicológico a estos pacientes y sus familias <sup>(209)</sup>. En particular, en tumores muy raros (TMR) en niños y adolescentes, la asociación de algunos tumores con síndromes de predisposición al cáncer (SPC) es importante <sup>(14)</sup> (Tabla 7). En nuestro trabajo, no se planteó como objetivo investigar esta asociación, y mucho menos sin conocer previamente los datos epidemiológicos específicos de los TMR en la población española pediátrica. A partir de ahora, cuando estos datos se integren en diferentes registros (epidemiológicos y clínicos), o a través de la solicitud de esa información directamente a los centros informantes, se podrán conocer datos de sus diferentes prevalencias en función de cada TMR y SPC en niñas/os y adolescentes residentes en España.

Con toda esta información, también se podría estudiar su efecto como factor pronóstico (relación con la supervivencia) y realizar los diferentes exámenes de detección precoz o *screening* relacionados para detectar otros tumores en niños diagnosticados o en sus padres y hermanos. La información obtenida en nuestro trabajo respecto a SPC asociados a TMR se obtuvo de datos extraídos de pacientes de centros españoles incluidos en los registros internacionales, y que fueron un 12% del total de casos potencialmente registrables (8 pacientes de 66) (Figura 35). El 50% de los carcinomas adrenocorticales (un caso) de centros españoles incluidos

en el registro *IPACTR* presentaba un síndrome de Li Fraumeni, el 46% de los blastomas pleuropulmonares (BPP) en el registro *PPB/DICER1* presentaban un síndrome de DICER1, no hubo registro de ningún caso de tumores estromales de ovario y testículo en el registro *OTST* (también incluye despistaje de síndrome de DICER1), y tampoco ningún caso de carcinoma NUT (un único caso conocido) en el registro *NMC*, que también incluye un estudio molecular dirigido. Del resto de información obtenida de las hojas de recogida de datos (CRFs) de pacientes incluidos en el estudio del *EXPeRT* titulado “*Desigualdades en el diagnóstico y registro de tumores pediátricos muy raros: Un estudio europeo sobre el Blastoma pleuropulmonar*”<sup>(233)</sup>, el 50% de los BPP de la serie española (6 pacientes de 12) presentaban un síndrome DICER1 en comparación con los dos tercios del total de casos de BPP registrados en el *PPB/DICER1*<sup>(177)</sup>. Esta asociación no está analizada en la serie publicada por el grupo *EXPeRT* en 2013, que recogía a 65 casos (ninguno de España) diagnosticados entre 2000 y 2009<sup>(125)</sup>.

En el futuro, es importante realizar los estudios de despistaje de SPC asociados a cada caso de tumor muy raro, especialmente si estuviera indicado, ya sea en registros internacionales o en laboratorios acreditados<sup>(14)</sup>. Como parte de los planes de futuro, al integrar gradualmente la información de cada caso individual que se vaya registrando en el *PARTNER (Paediatric Rare Tumours Network-European Registry)*, podremos determinar la presencia de síndromes de predisposición genética en nuestros casos de TMR en particular y la proporción de esta asociación a nivel de todos los casos españoles que se registren. Lo mismo se puede hacer con otros países europeos y compararnos con otros continentes.

Además de lo comentado anteriormente sobre la cooperación internacional en la investigación epidemiológica y la necesidad del despistaje sistemático de los SPC con posibilidad de estar asociados a diferentes TMR en la edad pediátrica, se deberían realizar **estudios biológicos cooperativos** para tratar de detectar y comprender las diferentes alteraciones moleculares subyacentes en cada tumor muy raro y sus diferencias en función de la edad<sup>(73)</sup>. El establecimiento de bancos de tejidos (biobancos) para TMR podría ser extremadamente útil para comprender

mejor los diferentes mecanismos biológicos de estas neoplasias tan raras en niñas/os y adolescentes <sup>(72,173)</sup>. El mayor desafío en el futuro será traducir los datos clínicos compartidos a través de colaboraciones y los nuevos conocimientos de la investigación/estudios moleculares en mejores resultados para los pacientes <sup>(71)</sup>.

La **disponibilidad de medicamentos y otros tratamientos contra el cáncer raro** también se plantea como un desafío a superar. La dificultad para organizar ensayos clínicos debido al pequeño número de pacientes, la falta de datos clínicos y epidemiológicos de alta calidad disponibles, la falta de financiación pública específica, y el bajo atractivo de la investigación e inversión privada, a menudo dificultan el desarrollo y el acceso a medicamentos y otros tratamientos para cánceres raros en general <sup>(209)</sup>. Esta condición tiene un impacto más negativo en los tumores muy raros en la edad pediátrica, con limitación al acceso a nuevas terapias si estuvieran disponibles, lo que dificulta la generación de evidencia científica <sup>(4)</sup>. Este tema es un área de mejora, que seguramente se resolverá en el futuro gracias al esfuerzo y la cooperación de las diferentes partes implicadas.

### 3.5. TRABAJO EN RED Y CENTROS ESPECIALIZADOS EN ESPAÑA: “LA UNIÓN HACE LA FUERZA”

Una vez diagnosticados, los pacientes pediátricos con cáncer tienen más posibilidades de curación y supervivencia si reciben su tratamiento en centros especializados <sup>(34)</sup>. Esta suposición, también es aplicable a los tumores muy raros <sup>(3)</sup>. Personal sanitario especializado y bien capacitado, atención multidisciplinaria (o mejor interdisciplinaria), equipos y medicamentos apropiados, la posibilidad de que los pacientes y sus familiares/cuidadores viajen si es necesario para recibir toda o parte de la atención requerida, y la posibilidad de recibir un reembolso económico acordado por el periodo de atención fuera del área local de origen, son condiciones importantes para el éxito del tratamiento indicado <sup>(39)</sup>. Con este fin, se recomienda trabajar en red siempre que sea posible, modelo básico de las redes europeas de referencia (*ERN*) que puede proporcionar una amplia apertura y

acceso nacional o transfronterizo a centros con experiencia reconocida en tratamientos específicos <sup>(209)</sup>; aunque en Oncología pediátrica es difícil ser un verdadero experto en tumores muy raros (TMR) <sup>(2)</sup>.

El modelo **CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) en cánceres muy raros en niños y adolescentes** que podría proponerse en nuestro país, es muy complicado porque no hay equipos monográficos en TMR; ya que como se ha visto en el estudio epidemiológico, las tasas de incidencia estimada en la población infantil (0-14 años) en la mayoría de los diferentes tipos de TMR, es menor a un caso nuevo al año por millón, salvo en el cáncer de tiroides. No se han podido obtener cifras de incidencia en la población adolescente. Por tanto, tan heterogéneo grupo de tumores, muchos de los cuales son carcinomas de distintos tipos histológicos y muy diferentes localizaciones, pudieran ser tratados en la mayoría de las Unidades o Servicios de Oncología pediátrica de cada uno de los centros españoles que ya integran la red europea de referencia en cáncer pediátrico o *ERN PaedCan*, como son el *Pediatric Cancer Center* Sant Joan de Déu y el Hospital Vall d'Hebron en Cataluña, Hospital Virgen del Rocío en Andalucía, y Hospital La Paz en Madrid; pero seguro que también en algún otro centro estatal no incluido en *ERN PaedCan*, con interés y conocimiento en todos estos tumores tan raros. Según las estimaciones epidemiológicas, ninguno de los centros superaría de media más de dos casos nuevos al año de cualquiera de los diferentes cánceres muy raros salvo en el caso del carcinoma de tiroides, y centros más pequeños pudieran tener no más de un caso al año.

Por un lado, la experiencia del equipo quirúrgico es muy importante. Es deseable que el abordaje sea realizado por cirujanos pediátricos; aunque en algunos tipos de tumores/localizaciones como el cuello (carcinomas de tiroides y de glándulas salivares), tracto gastrointestinal (carcinomas del aparato digestivo), pulmón (carcinomas bronquiales), mama (tumores de mama), y piel (melanoma cutáneo), la colaboración con diferentes equipos quirúrgicos de adultos con una amplia experiencia en el tratamiento de estos tumores/localizaciones más frecuentes en la edad adulta, debe ser fluida y complementaria.

Lo mismo ocurre con el tratamiento médico de cada uno de estos tumores, en los que ningún equipo de Oncología pediátrica tiene una experiencia suficiente como sí se puede tener en otros tipos mucho más frecuentes, como las leucemias agudas linfoblásticas, linfomas o incluso tumores del SNC. Coordinados con los oncólogos pediátricos, un equipo experimentado de Endocrinología pediátrica y Medicina nuclear, son fundamentales en el tratamiento del cáncer de tiroides. Los endocrinólogos infantiles de cada centro de referencia también deberían tener un gran conocimiento y experiencia sobre los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) u otros asociados con diferentes tumores endocrinos <sup>(96)</sup>; lo que es difícil tanto en la edad pediátrica como en adultos. Algo similar puede ocurrir con el carcinoma adrenocortical (CAC), cuya tasa de incidencia en menores de 15 años es de 0,16 casos nuevos al año/millón (Figura 26 y Tabla 35), lo que representa el 0,16% de todos los casos de cáncer infantil (Tabla 25), y de los que poco más del 50% fueron diagnosticados antes de los 5 años (Figura 18 y Tabla 17), además del tratamiento quirúrgico y oncológico pediátrico será necesario descartar, entre otros, un síndrome de Li Fraumeni asociado <sup>(106-109)</sup> y que en estadios avanzados, los equipos de Endocrinología pediátrica colaboren en el control de la terapia con el mitotano <sup>(195-197)</sup>.

El grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, muy consolidado después de 18 años de actividad desde su creación, cuenta al menos con el mayor conocimiento teórico y actualizado sobre cómo abordar cada caso nuevo de cáncer muy raro que se presenta anualmente en niñas/os (0-14 años) residentes en España en los que la incidencia estimada (2000-2021) ha sido de 4,7/millón (Figura 25), lo que corresponde al 2,8% de los cánceres en este grupo de edad (Figura 24).

No tenemos datos específicos sobre el número y manejo de todas las recaídas/progresiones de los TMR, salvo las referidas en nuestra serie compartida con el grupo EXPeRT sobre BPP tipos II y/o III <sup>(126)</sup>; aunque algunas de sus opciones de manejo derivan de las recomendaciones *EXPeRT/PARTNER* o *EXPeRT* publicadas para varios tumores <sup>(74,82,188,190-194,203)</sup> o guías de práctica clínica publicadas como las del cáncer de tiroides en Pediatría <sup>(110,200,201)</sup>. Esta información y el consiguiente

manejo son a menudo limitados por una falta general de experiencia debido al pequeño número de casos en todos los niveles.

En cuanto a los tumores de células germinales (TCG) fuera del SNC, incluidos en el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, y aunque en realidad no son cánceres muy raros, se dispone de un CSUR para “TCG de riesgo alto e intermedio resistentes a la quimioterapia de primera línea en adultos”. Sin embargo, no se ha planteado su necesidad, en casos pediátricos, para un grupo de tumores relativamente homogéneos en su tratamiento médico, no así en su tratamiento quirúrgico por sus diferentes localizaciones, con una tasa de incidencia (TCG gonadales y extracraneales/extragenadales) de 3,8 casos nuevos al año/millón de niñas/os menores de 15 años.

Algunos cánceres muy raros, como los tumores del estroma gastrointestinal o GIST (5 casos en niños y ninguno en adolescentes a lo largo de 32 años en nuestra serie), podrían derivarse a uno de los cuatro CSUR que existen actualmente para sarcomas infantiles.

El establecimiento de CSURs para tumores muy raros en Pediatría (TMR incluidos en los subgrupos y subgrupos de la clasificación extendida *ICCC-3-2017*) con incidencias estimadas de menos de un caso nuevo al año por millón de la población menor de 15 años (71,4% de todos los TMR) (Figura 28) es controvertido, y se podría valorar para carcinomas tiroideos como cánceres muy raros con tasas  $\geq 1$  y  $< 2$  casos/millón. Por tanto, quizás el modelo de **asistencia en red** liderado desde el grupo SEHOP de “Tumores raros y Lesiones vasculares” o para algunos tumores concretos, como los endocrinos, interconectados con el grupo de tiroides o de suprarrenal de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) sería más útil y práctico para el manejo de todos estos tumores tan raros. Sería deseable que este modelo fuera avalado desde el Ministerio de Sanidad y por el Consejo interterritorial para poder derivar pacientes a diferentes centros “más especializados”, para tratamientos concretos (principalmente cirugías) dentro del manejo holístico del tipo de tumor en cuestión. Basado en el modelo de CSUR, pero como existen centros específicos para tratar todos o al menos algunos de



estos tumores tan raros, se plantea un modelo nacional de trabajo en red con la coordinación desde el grupo nacional de “Tumores raros y Lesiones vasculares”, que incluye a oncólogos y cirujanos pediátricos, alguno de los cuales pertenecen a centros españoles de *ERN PaedCan* y al grupo *EXPeRT* (Figura 48). Este modelo, se basa en lo que desde la coordinación del grupo nacional se ha trabajado y trabaja en colaboración con el grupo europeo de TMR con diferentes objetivos: Desarrollo y expansión de las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas a todos los centros españoles, continuar recibiendo y resolviendo consultas de casos a nivel nacional, además de continuar actuando como intermediarios de las consultas más complejas que se consideren ser necesariamente realizadas en el *VCS* (sistema virtual de consulta) del grupo *EXPeRT*, implantar comités de tumores *online* para distintos casos que se planteen al grupo *SEHOP*, y desde que se ponga en marcha, fomentar la utilización del registro clínico *PARTNER* en España y explotar sus datos. En este último punto, sería recomendable trabajar con otros grupos de la *SEHOP* como los que se ocupan de los “Sarcomas raros”, que pueden incluir casos en el registro *PARTNER*, y con grupos de adultos como el *GETTHI* (Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes) para compartir casos pediátricos de TMR en alguno de sus registros, como puede ser el *ICARO* para carcinomas adrenocorticales, a través de la interconexión de registros y/o intercambio de datos. Como premisa básica, es necesario seguir incluyendo todos los cánceres muy raros en el *RETI-SEHOP*, lo que sin duda nos da, como se muestra en este trabajo, la mejor perspectiva posible a nivel poblacional en España.

En algunos casos que se consultan al grupo, puede que se recomiende derivar a los pacientes a centros “más experimentados” para tratamientos concretos, a través de consultas de segunda opinión. Con la propuesta casi rechazada de que debería haber un *CSUR* para cada tipo de cáncer muy raro; pero conociendo la existencia y ubicación de centros más especializados/expertos a nivel nacional para algún tratamiento necesario, generalmente cirugía, es muy importante facilitar la derivación de pacientes con dicho cáncer raro desde el centro solicitante. Para esta opción, sin la necesidad de viajes frecuentes y estancias prolongadas, tal vez el

asesoramiento que se hace sobre las consultas que recibe el grupo para cada nuevo caso o en recaídas-progresiones (generalmente a través de correo electrónico), debería ser monitorizado formalmente a través de un trámite administrativo nacional como el CMBD/SIFCO (conjunto mínimo de datos de derivación/sistema de información del fondo de cohesión). Este trabajo refleja las consultas recibidas por el grupo desde 2011 hasta 2021 inclusive. Se podrían plantear algunos aspectos prácticos al respecto:

- Qué todas las consultas que recibe la coordinación del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” se realicen por un modelo de consulta *online* diferente (correo electrónico corporativo dirigido a la vez a todos los miembros del grupo, plataforma de imágenes y comité de tumores raros).
- Se plantea que este sistema de consulta se desarrolle de forma centralizada desde la SEHOP a través de su página web (propuesta).
- Cada nuevo caso debería ser presentado inicialmente en un comité de tumores local y/o mejor regional (requisito del trabajo en red con centros geográficamente más cercanos), con la participación de diferentes especialistas pediátricos y de adultos que pueden estar involucrados en cada caso.
- En algunos casos, según el tipo de tumor y su localización, se debe presentar el caso en el comité de tumores de esa localización existente en cada centro y que suele estar presidido por especialistas de adultos.

Los factores limitantes para cada uno de los dos modelos incluyen la pequeña cantidad de casos esperados y el tiempo requerido para adquirir experiencia profesional en este campo; lo que significa que el número de centros de referencia es inevitablemente limitado o nulo.

Para armonizar la atención de estos pacientes, también deberían cooperar todos los centros con más experiencia, independientemente de su origen. En Europa, dentro de *ERN PaedCan*, se reconocen diez centros especializados en TMR en niños y adolescentes. En España no existe oficialmente ninguno. En cualquier

caso, el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” puede actuar como nodo central de esa red propuesta (Figura 48).

Es importante recordar que a diferencia de otras enfermedades raras muy específicas, la mayor parte de casos de TMR en Pediatría, salvo quizás los carcinomas de tiroides, suelen ser tratados en Unidades de Oncología pediátrica que se ocupan de todos los casos de cáncer infantil o al menos de todos con tumores sólidos. Lo máximo que puede existir en los equipos, es que alguno de sus integrantes sea más “aficionado” a los tumores muy raros. Por lo tanto, el establecimiento de redes asistenciales para este grupo de tumores es de particular importancia además de la derivación centralizada para tratamientos concretos, si se acepta y establece.

En el caso de España, el trabajo en red con un nodo o grupo más experto, se considera la mejor opción asistencial para todos los pacientes con cánceres raros, especialmente para los niños y adolescentes con tumores muy raros, que han sido la piedra angular de este trabajo.

#### **4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Los datos epidemiológicos que se han presentado sobre los tumores sólidos muy raros referentes a la población infantil a lo largo de 32 años pueden estar condicionados por una menor cobertura/exhaustividad de registro (número de casos observados sobre los potencialmente esperados) antes del año 2010 a nivel de toda España, teniendo en cuenta que entre 1990 y 1999 se estima que fue menor al 60% y del año 2000 a 2009 fue menos del 80%. A partir del 2010 (5 años después de la creación del grupo de “Tumores raros y Lesiones vasculares”) se sitúa por encima del 90%; pero sin llegar de forma global al 100%, muy posiblemente motivado porque todavía existe una pequeña cantidad de niñas y niños de 0 a 14 años con tumores muy raros, como cánceres cutáneos, de tiroides y otros carcinomas que no son atendidos o no se consultan/presentan a las Unidades de Oncología pediátrica o en los Comités de tumores pediátricos. No se ha realizado un análisis exacto sobre el porcentaje de

cobertura de registro en cada subgrupo de tumores, que por lo demás y según cual, es muy difícil de estimar por sus escasos números. Este posible “sesgo de resultados” se han intentado solventar ofreciendo tendencias temporales a lo largo de al menos 22 años consecutivos (32 años para número de casos y frecuencias, 22 años para tasas de incidencia en áreas de alta cobertura, y 26 años para tasas de supervivencia) .

No se han realizado cálculos de frecuencias ni de tasas de incidencia para la mayoría de los subgrupos y subclasificación extendida de los subgrupos diagnósticos por grupos de edad (0 años, 1-4, 5-9, y 10-14 años), ni de sexo por cada grupo de esas edades, asumiendo su muy bajo número. Por esta razón y por la definición establecida, para muchos de estos tumores tan raros, se ha preferido expresar las cifras para 0-14 años como un grupo más homogéneo.

Las tasas de incidencia han sido calculadas y expresadas por la tasa bruta para todos los menores de 15 años, no específicas por grupos de edad como se acaba de comentar y tampoco estandarizadas o ajustadas por la población europea o quizás mejor por la población mundial, asumiendo la dificultad de la interpretación de similitudes o diferencias con poblaciones de otros países.

Las tasas de supervivencia observadas son de todos los tumores sólidos raros, de los tumores rabdoides, de grupos diagnósticos, subgrupos y subclasificación extendida, sin poder hacer análisis por diferentes estadios clínicos y/o grupos de riesgo (por no disponer de esos datos), ni por grupos de edades (escasos números).

A partir de los 15 años de edad la cobertura/exhaustividad es limitada en el RETI-SEHOP, y hay un déficit de notificación de los mayores de 16 años, ya que muchos de ellos y más aún con tumores muy raros, no son atendidos en Unidades de Oncología pediátrica. Es cierto que este condicionante, quizás se podría haber minimizado, si los datos sobre cánceres raros en este grupo de edad se hubieran podido obtener a través de la colaboración con diferentes registros de cáncer de base poblacional existentes en España, como se ha llevado a cabo metodológicamente en algunos otros trabajos epidemiológicos (niños y adolescentes diagnosticados entre 1987 y 2007), tanto en neoplasias hematológicas <sup>(316,317)</sup> como en tumores sólidos extracraneales <sup>(318)</sup>. No

obstante, esta limitación de no haber podido presentar cifras representativas a nivel nacional de este tipo de tumores en adolescentes, también se ha encontrado en otras fuentes de registros a nivel internacional <sup>(64,122,210,282)</sup>.

Al no disponer de registros clínicos de tumores muy raros en niños y adolescentes en España, ni poder recoger esos datos de otros grupos nacionales, no se han podido hacer comparaciones equivalentes con otras series, principalmente europeas.

En muchos de esos registros clínicos, a diferencia de los registros epidemiológicos de cáncer infantil, incluyen tumores raros benignos o de comportamiento incierto (no malignos en cualquiera de los casos), grupos histológicos, estadiajes, presencia o no de síndrome de predisposición al cáncer asociado al tumor en cuestión, tratamientos recibidos y evolución (supervivencia). Esperamos que con la implantación del registro *PARTNER*, se puedan solventar estas limitaciones relacionadas con un mejor conocimiento gracias a la investigación, basado en los datos clínicos de estos tumores.

## **5. RESUMEN**

Los diferentes resultados obtenidos en este trabajo, la experiencia de casi 20 años al frente del grupo de la SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”, el aprendizaje y colaboración con el grupo europeo (*EXPeRT*) en particular y otros grupos relacionados con los tumores muy raros en la edad pediátrica, y tras una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el tema, se resumen en los siguientes puntos:

- Este es el primer trabajo escrito, que ha estudiado a los tumores muy raros en niños y adolescentes en España, utilizando los datos del Registro Español de Cáncer Infantil-Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátricas (RETI-SEHOP) como una fuente de información muy valiosa tanto a nivel epidemiológico como de apoyo para el estudio de aspectos clínicos y de planificación.

- Dado que los oncólogos pediátricos son la principal fuente de datos para el RETI-SEHOP, casos tratados exclusivamente por otros especialistas pueden haberse perdido de este registro.
- No existe de una definición única y consensuada para los tumores muy raros en la edad pediátrica, sobre todo porque todos los cánceres infantiles son raros, lo que dificulta su estudio, habiendo sido todo este trabajo un “verdadero desafío”.
- En la práctica clínica, se suele utilizar una definición que una la epidemiología y la clínica en relación con el manejo terapéutico de cada tumor/grupo de tumores raros (falta de evidencia científica robusta al respecto incluso en el contexto de la colaboración internacional), aunque pueda estar sujeta a variabilidad entre diferentes países, habiendo aportado una definición adaptada para la SEHOP y en extensión para toda España, en base a la definición y listado consensuado de la Acción Conjunta sobre Cánceres Raros (*JARC*) en cooperación con el Grupo de Estudio Cooperativo Europeo para Tumores Raros Pediátricos (*EXPeRT*).
- Para la evaluación epidemiológica de cánceres muy raros en la población infantil (menos de 2 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años por año) se ha utilizado la versión más reciente de la clasificación *ICCC-3 (ICCC-3-2017)*, habiendo presentado una información que puede estar condicionada por su pequeño tamaño como se ha comentado en el punto anterior, pero con la posibilidad de ser comparable con otros registros de base poblacional, si se utilizan los mismos criterios estandarizados de registro.
- Agrupando a todos los tumores sólidos extracraneales raros, estos no son tan infrecuentes, y abarcan un conjunto muy diverso de entidades. En España se ha observado que representan el 8,7% de todos los cánceres infantiles (9,3% en las áreas de alta cobertura) y el 24% de todos los tumores sólidos fuera del SNC, cifras que casi se duplican en adolescentes, aun sabiendo su falta de registro en ese grupo de edad.

- Según la definición propuesta, el 2,7% de todos los cánceres infantiles en España (2,9% en las áreas de alta cobertura) son muy raros (8% de todos los tumores sólidos fuera del SNC), se dan principalmente entre los 10 y 14 años, predominan en el sexo femenino, y la mayoría (87%) se incluyen en el grupo principal XI de la *ICCC-3-2017* (“Otras neoplasias malignas epiteliales y Melanomas”).
- El cáncer de tiroides, por sí solo, ha sido el tumor muy raro más frecuente y con mayor incidencia en la población infantil española (el único con  $< 2$  y  $\geq 1$  casos nuevos al año/millón), seguido del melanoma (2º) y el carcinóide apendicular (3º) como el más frecuente dentro del subgrupo “Otros carcinomas y no especificados” (todos menos de un caso/millón/año).
- Las supervivencias observadas a 3 y 5 años por cohortes de año de incidencia para todos los tumores sólidos extracraneales raros fueron del 90% y 84% respectivamente (89% en el grupo principal de la *ICCC-3-2017* “Otras neoplasias epiteliales y Melanomas”), con una mejoría significativa a partir del año 2009.
- Aunque las tasas de supervivencia de un gran número de tumores raros y muy raros son altas, la fiabilidad de estas estimaciones de supervivencia depende del número de casos, que en muchas ocasiones era bajo. Sin embargo, el pronóstico de los tumores rabdoideos a todos los niveles ha sido muy malo (alrededor del 25% a 5 años).
- No debemos olvidar que los tumores raros benignos e inciertos no están contemplados en la clasificación *ICCC-3-2017*, y la única forma de poder monitorizarlos cuantitativa y cualitativamente es a través de registros clínicos monográficos multicéntricos nacionales o mejor internacionales (registro *PARTNER* o *ESCP*), y/o adaptaciones dentro de los registros de cáncer.
- Cuando se compararon los datos de este estudio con los de otros registros epidemiológicos y series de casos que utilizan un modelo de registro clínico (habitual en los fundadores del grupo europeo), a pesar de las dificultades y limitaciones, no se han observado grandes diferencias en relación con tasas de

incidencias y supervivencias, aunque si en relación con la ausencia de varios datos clínicos importantes (estadaje, asociación a síndromes de predisposición al cáncer, tratamientos recibidos y/o supervivencia libre de enfermedad).

- No se pudieron rescatar casos que pudieran estar o no incluidos en el RETI-SEHOP desde otros grupos pediátricos especializados (carcinomas de tiroides y tumores asociados a MEN2) y grupos de adultos (melanoma y carcinoma adrenocortical), por la ausencia de registro dentro de los mismos.
- En cada uno de sus registros internacionales, se incluyeron el 12% del conjunto de casos nuevos de carcinomas adrenocorticales, blastomas pleuropulmonares (BPP), tumores estromales gonadales, y carcinomas NUT de la línea media, en niños y adolescentes, destacando el registro internacional del 46% de los BPP recogidos en el RETI-SEHOP.
- Dada la bajísima incidencia de estos tumores, estudios epidemiológicos como el nuestro o estudios de serie de casos, deberían realizarse en colaboración entre diferentes países, como fue en nuestro caso con el grupo europeo (*EXPeRT*) en relación con los BPP (desigualdades en su diagnóstico y registro, y casos en progresión y recaída) y los mesoteliomas (contribución del grupo colaborativo).
- A sabiendas que el 80% del total de casos de BPP y mesoteliomas (solo malignos) que estaban incluidos indistintamente en ambos registros se habían notificado al RETI-SEHOP, se ha podido conocer que se aportaron datos clínicos de al menos la mitad de los casos incluidos en nuestro registro nacional de cáncer infantil.
- Es muy importante el intercambio de datos epidemiológicos y clínicos para conocer más sobre todas estas enfermedades raras, como se ha podido comprobar con la serie española de los blastomas pleuropulmonares (BPP), de los que el 50% estaban asociados a un síndrome DICER1.
- Las consultas recibidas por el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” han aumentado por cuatro desde 2017, de las cuales el 89,5% fueron resueltas a nivel nacional, con la posibilidad, en caso de necesidad, de



elevar la misma a nivel internacional (grupo *EXPeRT* de la *SIOPE*) a través de un sistema de consulta *online* diseñado al respecto (*VCS*). En un futuro próximo, se plantea realizar mejoras en el sistema de consultas nacional recibiendo la consulta todos los miembros del grupo a la vez como inicio de una puesta en común, comité de tumores para casos difíciles y realizar encuestas de satisfacción para plantear áreas de mejora objetivas.

- A lo largo del trabajo se han dado a conocer la existencia y el desarrollo de nuevas recomendaciones diagnóstico-terapéuticas o protocolos de práctica clínica estándar europea (*ESCP*) por parte de diferentes grupos de trabajo de tumores raros, entre los que se incluye el español y principalmente el europeo, su difusión y ayuda fundamental para abordar diferentes tumores muy raros en niños y adolescentes, sabiendo que no existe suficiente evidencia científica al respecto por ser verdaderas “enfermedades raras”.
- A pesar del trabajo y esfuerzo llevado a cabo hasta la fecha por diferentes grupos internacionales, principalmente el grupo *EXPeRT*, y de una forma más modesta por el grupo español, parece que se necesita más investigación colaborativa para mejorar la definición, clasificación y el manejo de los tumores muy raros en niños y adolescentes.
- Porque es poco probable que un único centro nacional acumule suficiente experiencia con un tipo de tumor muy raro en la edad pediátrica o en varios de ellos, por su bajísima incidencia como hemos podido comprobar en el trabajo, un modelo de asistencia a través de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (*CSUR*) no parece ser el modelo más razonable para implantar en España. Se ha propuesto un modelo asistencial en red coordinado desde el grupo *SEHOP* “Tumores raros y Lesiones vasculares”, ajustado a las necesidades de cada uno de estos tumores tan raros en niños y adolescentes, basado en un abordaje especializado y coordinado entre diferentes equipos (pediátricos y de adultos).



## **VI. CONCLUSIONES**



- 1) Se ha establecido una definición de tumores muy raros en la población pediátrica española basada en la epidemiología (menos de 2 casos nuevos/millón de niños y adolescentes/año), y adaptada a los diferentes grupos de tumores de la SEHOP (no incluidos en otros grupos o protocolos específicos de la SEHOP y de la *SIOPE*).
- 2) Gracias a los datos recogidos en el RETI-SEHOP, ha sido posible estudiar desde un punto de vista epidemiológico a los diferentes tumores sólidos malignos extracraneales muy raros en la población infantil española, así como otros tipos de cánceres que epidemiológicamente son muy raros, pero que no se consideran como tales por la definición establecida.
- 3) También ha sido posible proporcionar información sobre grupos específicos de cánceres raros que incluyen también tumores del SNC como los “tumores rabdoideos” y los “tumores endocrinos”.
- 4) Este estudio destaca la necesidad de una vigilancia epidemiológica continua de todos los tumores muy raros, para interpretar correctamente los resultados obtenidos en función de las tendencias temporales.
- 5) Tras analizar la información proporcionada por otros grupos especializados que se ocupan de algunos tumores muy raros en niños y adolescentes en España, y los casos incluidos en los distintos registros internacionales, se hace necesaria una mayor colaboración entre los diferentes profesionales implicados en estos tumores tan raros.
- 6) La colaboración española en publicaciones del grupo europeo, y las comparaciones llevadas entre los datos recogidos en registros poblacionales con otros registros, ha puesto de manifiesto que todas las bases de datos deben combinarse para obtener un registro completo de los diferentes tumores muy raros pediátricos.
- 7) El aumento en el número de consultas recibidas en el grupo SEHOP “Tumores raros y lesiones vasculares” en los últimos 5 años, apoya su utilidad y el desarrollo de áreas de mejora en este recurso.
- 8) El RETI-SEHOP no dispone información sobre algunos datos clínicos importantes en los tumores muy raros pediátricos ni tampoco de casos benignos e indeterminados,

lo que justifica la apertura definitiva de un registro clínico como el *PARTNER* y la vinculación entre diferentes registros (trabajo futuro), ya que compartir sus datos es fundamental para conocer más sobre todas estas enfermedades raras, aparte de complementar y mejorar toda la investigación llevada a cabo en este trabajo.

- 9) La bajísima incidencia de estos tumores reflejada en este trabajo sugiere que estudios epidemiológicos como el nuestro o estudios de serie de casos, deberían realizarse en colaboración entre diferentes países, apoyando nuevamente la interconexión entre registros nacionales de cáncer infantil y registros clínicos.
- 10) La existencia, difusión y el desarrollo de nuevas recomendaciones diagnóstico-terapéuticas o protocolos de práctica clínica estándar europea (*ESCP*) por parte de diferentes grupos de trabajo de tumores raros, entre los que se incluye el español y principalmente el europeo, parece fundamental para mejorar la calidad en el manejo de estos tumores tan poco frecuentes.
- 11) Tras presentar dos propuestas asistenciales encaminadas a unificar y potenciar la mejor atención posible a niños y adolescentes con tumores raros en España, se sugiere que un modelo de asistencia en red coordinado por el grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares” con la necesaria colaboración interdisciplinar entre diferentes especialistas involucrados, y centros seleccionados para tratamientos específicos (principalmente quirúrgicos), debe ser la opción considerada a nivel nacional.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**





1. Olson TA, Schneider DT, Brecht IB, Ferrari A. Rare tumors: a different perspective on oncology. En: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A; eds. *Rare Tumors in Children and Adolescents*. 1<sup>st</sup> edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 3-15.
2. Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G; EXPeRT Board. The founding of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors-EXPeRT. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013; 13(1):1-3.
3. Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G, Orbach D, Villarroel M, Giron V, et al. The challenge of very rare childhood cancers in developed and developing countries. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017; 5(4):331-41.
4. Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G, Reguerre Y, Godzinski J, Bien E, et al. Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) background, goals, and achievements. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68 (Suppl 4):e28993.
5. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol*. 2013; 14(3):e95-e103.
6. Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, Hasle H, Lazar AJ, Rossi S, et al. A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov*. 2022; 12(2):331-55.
7. Federico S, Brennan R, Dyer MA. Childhood Cancer and Developmental Biology. *Curr Top Dev Biol*. 2011; 94:1-13.
8. Scotting PJ, Walker DA, Perilongo G. Childhood solid tumours: a developmental disorder. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(6):481-8.
9. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol*. 2021; 71(Pt B):101733.
10. Barr RD, Ferrari A, Ries L, Whelan J, Bleyer WA. Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(5):495-501.
11. Ferrari A, Barr RD. International evolution in AYA oncology: Current status and future expectations. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(9).
12. Cayrol J, Ilbawi A, Sullivan M, Gray A. The development and education of a workforce in childhood cancer services in low- and middle-income countries: a scoping review protocol. *Syst Rev*. 2022; 11(1):167.
13. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6):719-731.

14. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L, et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(2):142-54.
15. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(24):2336-46.
16. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2019; 20(4):483-93.
17. Saika K, Nakata K. International variations in cancer incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022; 52(2):198-200.
18. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(1):3-15.
19. Rice HE, Englum BR, Gulack BC, Adibe OO, Tracy ET, Kreissman SG, et al. Use of patient registries and administrative datasets for the study of pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(9):1495-500.
20. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005; 103:1457-67.
21. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Rous B, Stiller CA. Classification of tumours. In: Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Shin HY, Hesselning P, Stiller CA. International Incidence of Childhood Cancer, Volume III. Lyon: International Agency for Research on Cancer (en prensa).
22. Barr RD, Ries LAG, Trama A, Gatta G, Steliarova-foucher E, Stiller CA, et al. A system for classifying cancers diagnosed in adolescents and young adults. *Cancer*. 2020; 126(21):4634-59.
23. 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: Universitat de València, 2022 (edición preliminar).
24. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 3):iii103-110.
25. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Colombet M, Kaatsch P, Zanetti R, Peris-Bonet R. Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage? *Eur J Cancer*. 2015; 51(9):1064-79.
26. Gupta S, Aitken JF, Bartels U, Brierley J, Dolendo M, Friedrich P, et al. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4):e163-e172.
27. Gupta S, Aitken J, Bartels U, Bhakta N, Bucurenci M, Brierley JD, et al. Development of paediatric non-stage prognosticator guidelines for population-

- based cancer registries and updates to the 2014 Toronto Paediatric Cancer Stage Guidelines. *Lancet Oncol.* 2020; 21(9):e444-e451.
28. Aitken JF, Youlden D, O'Neill L, Gupta S, Frazier AL; eds. Childhood cancer staging for population registries according to the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines-Version 2. Cancer Council Queensland and Cancer Australia: Brisbane, Australia; 2021.
  29. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27):3065-73.
  30. Aristizabal P, Winestone LE, Umaretiya P, Bona K. Disparities in Pediatric Oncology: The 21st Century Opportunity to Improve Outcomes for Children and Adolescents With Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2021; 41:e315-e326.
  31. Bleyer A, Ferrari A, Whelan J, Barr RD. Global assessment of cancer incidence and survival in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(9).
  32. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(1):7-33.
  33. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer.* 2014; 120(16):2497-506.
  34. Vassal G, Schrappe M, Pritchard-Jones K, Arnold F, Basset L, Biondi A, et al. The SIOPE strategic plan: A European cancer plan for children and adolescents. *Journal of Cancer Policy* 2016; 8:17-32.
  35. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer.* 2009; 45(6):992-1005.
  36. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):35-47.
  37. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
  38. Botta L, Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Cañete A, Dal Maso L, et al; EURO CARE-6 Working Group. Long-term survival and cure fraction estimates for childhood cancer in Europe (EURO CARE-6): results from a population-based study. *Lancet Oncol.* 2022 ;23(12):1525-36.
  39. Kowalczyk JR, Samardakiewicz M, Fitzgerald E, Essiaf S, Ladenstein R, Vassal G, et al. Towards reducing inequalities: European Standards of Care for Children with Cancer. *Eur J Cancer.* 2014; 50(3):481-5.
  40. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: The SIOP-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(9):1551-7.

41. A European Cancer Plan for Children and Adolescents. SIOP Europe Strategic Plan Update (2021-2026) [Internet]. Brussels: The European Society for Paediatric Oncology; 2021. Disponible en: [siop-europes-strategic-plan-update-2021-2026.pdf \(siope.eu\)](https://www.siope.eu/siop-europes-strategic-plan-update-2021-2026.pdf)
42. Acuerdo para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre la Organización Asistencial del Cáncer Infantil y de la Adolescencia. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 15/11/2018. Disponible en: [www.mscbs.gob.es](http://www.mscbs.gob.es/consejoInterterri/docs/actividadCisns18) (› consejoInterterri › docs › actividadCisns18)
43. Boyd N, Dancey JE, Gilks CB, Huntsman DG. Rare cancers: a sea of opportunity. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2):e52-e61.
44. Ashley D, Thomas D, Gore L, Carter R, Zalcborg JR, Otmar R, et al. Accepting risk in the acceleration of drug development for rare cancers. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4):e190-e194.
45. Pillai RK, Jayasree K. Rare cancers: Challenges & issues. *Indian J Med Res.* 2017; 145(1):17-27.
46. Casali PG, Trama A. Rationale of the rare cancer list: a consensus paper from the Joint Action on Rare Cancers (JARC) of the European Union (EU). *ESMO Open.* 2020; 5(2):e000666.
47. DeSantis CE, Kramer JL, Jemal A. The burden of rare cancers in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(4):261-72.
48. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* 2011; 47(17):2493-511.
49. Gatta G, Trama A, Capocaccia R, Hackl M, Eycken EV, Henau K, et al. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(1):3-11.
50. Blay J, Casali P, Bouvier C, Dehais C, Galloway I, Gietema J, et al. European Reference Network for rare adult solid cancers, statement, and integration to health care systems of member states: a position paper of the ERN EURACAN. *ESMO Open.* 2021; 6(4):100174.
51. Tamaki T, Dong Y, Ohno Y, Sobue T, Nishimoto H, Shibata A. The burden of rare cancer in Japan: Application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol.* 2014; 38(5):490-5.
52. Pui CH, Pappo A, Gajjar A, Downing JR. Redefining "rare" in paediatric cancers. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2):138-9.
53. Stoneham SJ, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, Dang H, Olson T, Murray M, et al. Adolescents and Young Adults With a "Rare" Cancer: Getting Past Semantics to Optimal Care for Patients With Germ Cell Tumors. *Oncologist.* 2018; 23(2):272.

54. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8):1022-39.
55. Locati L, Cavalieri S, Dal Maso L, Busco S, Anderson LA, Botta L, et al. Rare thyroid malignancies in Europe: Data from the information network on rare cancers in Europe (RARECAREnet). *Oral Oncol.* 2020; 108:104766.
56. Botta L, Capocaccia R, Trama A, Herrmann C, Salmerón D, De Angelis R, et al. Bayesian estimates of the incidence of rare cancers in Europe. *Cancer Epidemiol.* 2018; 54:95-100.
57. Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, et al. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. *Eur J Cancer.* 2019; 110:120-6.
58. Prades J, Weinman A, Le Cam Y, Trama A, Frezza AM, Borrás JM. Priorities on rare cancers' policy in National Cancer Control Plans (NCCPs): A review conducted within the framework of EU-JARC Joint-Action. *Journal of Cancer Policy.* 2020; 24:100222.
59. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_e\\_n\\_cancer\\_del\\_Sistema\\_Nacional\\_de\\_Salud\\_Actualizacion\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_e_n_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf)
60. Ferrari A, Bisogno G, De Salvo GL, Indolfi P, Perilongo G, Cecchetto G. The challenge of very rare tumours in childhood: The Italian TREP project. *Eur J Cancer.* 2007; 43(4):654-9.
61. Orbach D, Ferrari A, Schneider DT, Reguerre Y, Godzinski J, Bien E, et al. The European Paediatric Rare Tumours Network - European Registry (PARTNER) project for very rare tumors in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68 (Suppl 4):e29072.
62. Olson TA, Schneider DT, Brecht IB, Ferrari A. Rare tumors: a different perspective on oncology. En: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A; eds. *Rare Tumors in Children and Adolescents*. 2<sup>nd</sup> edition. Cham: Springer; 2022. p. 3-12.
63. Brech IB, Kaatsch P, Trama A. Epidemiology. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A; eds. *Rare Tumors in Children and Adolescents*. 2<sup>nd</sup> edition. Cham: Springer; 2022. p. 15-23.
64. Bisogno G, Cecchetto G, Ferrari A. Very Rare Tumours in Paediatric Age - From 'Tumori Rari in Età Pediatrica' to the European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumours. *European Oncology & Haematology.* 2012; 8(2):130-4.

65. Bisogno G, Ferrari A, Bien E, Brecht I, Brennan B, Cecchetto G, et al. Rare Cancers in Children - The EXPeRT Initiative: A Report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors. *Klin Padiatr.* 2012; 224(6):416-20.
66. Pappo AS, Furman WL, Schultz KA, Ferrari A, Helman L, Krailo MD. Rare Tumors in Children: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27):3047-54.
67. Pappo AS, Krailo M, Chen Z, Rodriguez-Galindo C, Reaman G. Infrequent Tumor Initiative of the Children's Oncology Group: Initial Lessons Learned and Their Impact on Future Plans. *J Clin Oncol.* 2010; 28(33):5011-6.
68. Achajew A, Brecht IB, Radespiel-Tröger M, Meyer MM, Metzler M, Bremensdorfer C, et al. Rare pediatric tumors in Germany - not as rare as expected: a study based on data from the Bavarian Cancer Registry and the German Childhood Cancer Registry. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(7):2723-30.
69. Balmant NV, de Souza Reis R, de Oliveira Santos M, de Camargo B, Gatta G. Rare cancers in childhood and adolescence in Brazil: First report of data from 19 population-based cancer registries. *Cancer.* 2019; 125(15):2638-46.
70. Viswanathan A, Kumar A, Thumallapalli A, Kaushik PS, Aruna Kumari BS, Appaji L, et al. Rare pediatric malignancies - A twenty year experience from an oncology institute in South India. *Pediatric Hematology Oncology Journal.* 2021; 6:100-4.
71. Fair D, Potter SL, Venkatramani R. Challenges and solutions to the study of rare childhood tumors. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(1):7-12.
72. Ferrari A, Sultan I. When adult cancers occur in children. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10(11):1683-5.
73. Brech IB, Merks HMJ. Biology and etiology of rare pediatric tumors. En: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A; eds. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A. *Rare Tumors in Children and Adolescents.* 2<sup>nd</sup> edition. Cham, Switzerland: Springer; 2022: p. 25-30.
74. Bien E, Roganovic J, Krawczyk MA, Godzinski J, Orbach D, Cecchetto G, et al. Pancreatoblastoma in children: EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29112.
75. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, Pastore G, Casanova M, Gallino G, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases. *Cancer.* 2010; 116(3):758-65.
76. Poles GC, Clark DE, Mayo SW, Beierle EA, Goldfarb M, Gow KW, et al. Colorectal carcinoma in pediatric patients: A comparison with adult tumors, treatment and outcomes from the National Cancer Database. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(7):1061-6.
77. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(12):e27397.
78. Richards MK, Goldin AB, Beierle EA, Doski JJ, Goldfarb M, Langer M, et al. Breast Malignancies in Children: Presentation, Management, and Survival. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(6):1482-91.

79. Machac J. Thyroid Cancer in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45(2):359-404.
80. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med.* 2016; 46(2):147-64.
81. Griewank KG, Murali R, Wiesner T. Molecular Pathology and Genomics of Melanoma. En: Balch CH, Atkins MB, Garbe C, Gershenwald JE, Halpern AC, Kirkwood JM, et al; eds. *Cutaneous Melanoma.* 6<sup>th</sup> edition. Cham: Springer; 2020. p. 381-422.
82. Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e28992.
83. Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A. *Rare Tumors in Children and Adolescents.* 2<sup>nd</sup> edition. Cham: Springer; 2022.
84. Mostoufi-Moab S, Venkatramani R, Bauer AJ, Waguespack G. Endocrine tumors. En: Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ; eds. *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology.* 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021. p. 811-41.
85. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(11):e1-e5.
86. Jongmans MCJ, Loeffen, Jan L C M, Waanders E, Hoogerbrugge PM, Ligtenberg MJL, Kuiper RP, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet.* 2016; 59(3):116-25.
87. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *J Med Genet A.* 2017; 173(4):1017-37.
88. Goudie C, Witkowski L, Cullinan N, Reichman L, Schiller I, Tachdjian M, et al. Performance of the McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines for Identifying Cancer Predisposition Syndromes. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12):1806-14.
89. Rossini L, Durante C, Bresolin S, Opocher E, Marzollo A, Biffi A. Diagnostic Strategies and Algorithms for Investigating Cancer Predisposition Syndromes in Children Presenting with Malignancy. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15):3741.
90. Bonouvrie K, van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2020; 2020:18.
91. Piazza MJ, Urbanetz AA. Germ Cell Tumors in Dysgenetic Gonads. *Clinics (Sao Paulo).* 2019; 74:e408.

92. Caroleo AM, De Ioris MA, Boccuto L, Alessi I, Del Baldo G, Cacchione A, et al. DICER1 Syndrome and Cancer Predisposition: From a Rare Pediatric Tumor to Lifetime Risk. *Front Oncol.* 2021; 10:614541.
93. Schultz KAP, Pacheco MC, Yang J, Williams GM, Messinger Y, Hill DA, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: A report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2):246-50.
94. Schultz KAP, Harris AK, Finch M, Dehner LP, Brown JB, Gershenson DM, et al. DICER1-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: Clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(3):521-527.
95. Terry W, Carlisle EM, Mallinger P, Nelson AT, Gordon D, Messinger YH, et al. Thoracic Sertoli-Leydig cell tumor: An alternative type of pleuropulmonary blastoma associated with DICER1 variation. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(11):e29284.
96. Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, Kamihara J, Kohlmann WK, Kratz CP, et al. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(13):e123-e132.
97. Oudijk L, Gaal J, Koopman K, De Krijger RR. An Update on the Histology of Pheochromocytomas: How Does it Relate to Genetics? *Horm Metab Res.* 2019; 51(7):403-13.
98. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(12):e68-e75.
99. Millar S, Bradley L, Donnelly DE, Carson D, Morrison PJ. Familial Pediatric Endocrine Tumors. *Oncologist.* 2011; 16(10):1388-96.
100. Achatz MI, Porter CC, Brugières L, Druker H, Frebourg T, Foulkes WD, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(13):e107-e114.
101. Hill DA, Furman WL, Billups CA, Riedley SE, Cain AM, Rao BN, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(36):5808-14.
102. Weber ML, Schneider DT, Offenmüller S, Kaatsch P, Einsiedel HG, Benesch M, et al. Pediatric Colorectal Carcinoma is Associated With Excellent Outcome in the Context of Cancer Predisposition Syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(4):611-7.



103. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(3):395-407.
104. Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J, Bishop DT. Management of familial melanoma. *Lancet Oncol*. 2007; 8(1):46-54.
105. Goldstein AM, Stidd KC, Yang XR, Fraser MC, Tucker MA. Pediatric melanoma in melanoma-prone families. *Cancer*. 2018; 124(18):3715-23.
106. Else T, Rodriguez-Galindo C. 5th International ACC Symposium: Hereditary Predisposition to Childhood ACC and the Associated Molecular Phenotype: 5th International ACC Symposium Session: Not Just for Kids! *Horm Cancer*. 2016; 7(1):36-9.
107. Pinto EM, Rodriguez-Galindo C, Pounds SB, Wang L, Clay MR, Neale G, et al. Identification of Clinical and Biologic Correlates Associated With Outcome in Children With Adrenocortical Tumors Without Germline *TP53* Mutations: A St Jude Adrenocortical Tumor Registry and Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(35):3956-63.
108. Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 34:2020101448
109. Pinto EM, Rodriguez-Galindo C, Lam CG, Ruiz RE, Zambetti GP, Ribeiro RC. Adrenocortical Tumors in Children With Constitutive Chromosome 11p15 Paternal Uniparental Disomy: Implications for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:756523.
110. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):567-610.
111. Schultz KAP, Harris AK, Schneider DT, Young RH, Brown J, Gershenson DM, et al. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *J Oncol Pract*. 2016; 12(10):940-6.
112. Schultz KAP, Schneider DT, Pashankar F, Ross J, Frazier L. Management of Ovarian and Testicular Sex Cord-stromal Tumors in Children and Adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 34 (Suppl 2):S55-63.
113. Efron PA, Chen MK, Glavin FL, Kays DW, Beierle EA. Pediatric basal cell carcinoma: case reports and literature review. *J Pediatr Surg*. 2008; 43(12):2277-80.
114. Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol*. 2009; 27(6):529-36.
115. Guerrini-Rousseau L, Masliah-Planchon J, Waszak SM, Alhopuro P, Benusiglio PR, Bourdeaut F, et al. Cancer risk and tumour spectrum in 172 patients with a germline *SUFU* pathogenic variation: a collaborative study of the SIOPE Host Genome Working Group. *J Med Genet*. 2022; 59(11):1123-32.

116. Tufton N, Shapiro L, Sahdev A, Kumar AV, Martin L, Drake WM, et al. An analysis of surveillance screening for SDHB-related disease in childhood and adolescence. *Endocr Connect*. 2019; 8(3):162-72.
117. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, Doros L, Achatz MI, Wasserman JD, et al. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(12):e76-e82.
118. Spoudeas HA. *Paediatric Endocrine Tumours*. A multi-disciplinary consensus statement of best practice from a working group convened under the auspices of the British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED) and the UK Children's Cancer Study Group (UKCCSG) (rare tumour working groups) [Internet]. Leicester: University of Leicester; 2005. Disponible en: [https://www.bsped.org.uk/media/1373/rareendocrinetumour\\_final.pdf](https://www.bsped.org.uk/media/1373/rareendocrinetumour_final.pdf)
119. Balcerska A, Godziński J, Bień E, Stachowicz-Stencel T, Sulka W, Rapata M, et al. Nowotwory rzadkie--czy rzeczywiście rzadkie w populacji polskich dzieci? [Rare tumours--are they really rare in the Polish children population?]. *Przegl Lek*. 2004; 61 (Suppl 2): 57-61. Polish.
120. Almaraz RL, Gutiérrez JC, Bieler CB, Hernández AH, González ME, Villar GR. Tumores vasculares en la infancia [Infantile vascular tumors]. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(2):143.e1-143.e15. Spanish.
121. López Almaraz R, López Gutiérrez JC, Ramírez Villar GL, Fernández Pineda I, Pérez Alonso V, Arnaiz Peña S, et al. Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: Successful treatment with a national therapeutic guideline. En: 45<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Hong Kong, September 25-28, 2013. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 (S3): 9.
122. Brecht IB, Bremensdorfer C, Schneider DT, Frühwald MC, Offenmüller S, Mertens R, et al. Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(7):1202-9.
123. Réguerre Y, Lacour B, André N, Claude L, Hameury F, Lavrand F, et al. Tumeurs rares en pédiatrie: particularités épidémiologiques et organisation de leur prise en charge dans le cadre de la Société française des cancers et des leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) [Epidemiology and management of rare paediatric tumours within the framework of the French Society for Children Cancer]. *Bull Cancer*. 2010; 97: 1041-5. French.
124. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, Defachelles AS, Stachowicz-Stencel T, Orbach D, et al. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2011; 47(15):2347-52.
125. Bisogno G, Brennan B, Orbach D, Stachowicz-Stencel T, Cecchetto G, Indolfi P, et al. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer*. 2014 ;50(1):178-84.

126. Sparber-Sauer M, Tagarelli A, Seitz G, Sorg B, Bien E, Bel-Ami T, et al. Children with progressive and relapsed pleuropulmonary blastoma: A European collaborative analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(12):e29268.
127. Schneider DT, Orbach D, Cecchetto G, Stachowicz-Stencel T, Brummel B, Brecht IB, et al. Ovarian Sertoli Leydig cell tumours in children and adolescents: An analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2015; 51(4):543-50.
128. Stachowicz-Stencel T, Orbach D, Brecht I, Schneider D, Bien E, Synakiewicz A, et al. Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: A report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer*. 2015; 51(16):2444-52.
129. Cecchetto G, Ganarin A, Bien E, Vorwerk P, Bisogno G, Godzinski J, et al. Outcome and prognostic factors in high-risk childhood adrenocortical carcinomas: A report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(6):e26368.
130. Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G, Orbach D, Schneider DT, Leiter U, et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(6):e26974.
131. Orbach D, André N, Brecht IB, López Almaraz R, Ben-Ami T, Vermersch S, et al. Mesothelioma in children and adolescents: the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) contribution. *Eur J Cancer*. 2020; 140:63-70.
132. Grigoletto V, Tagarelli A, Atzeni C, Cecchetto G, Indolfi P, De Pasquale MD, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report from the TREP (Tumori Rari in Età Pediatrica) Project. *Tumori*. 2020; 106(2):126-32.
133. Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Conte M, Chiesa PL, D'Angelo P, et al; TREP Group. Pancreatic tumors in children and adolescents: the Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54:675-80.
134. Crocoli A, Grimaldi C, Virgone C, Pasquale MD, Cecchetto G, Cesaro S, et al. Outcome after surgery for solid pseudopapillary pancreatic tumors in children: Report from the TREP project-Italian Rare Tumors Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(3):e27519.
135. Cecchetto G, Alaggio R, Bisogno G, Virgone C, Dall'igna P, Terenziani M, et al. Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project. *J Pediatr Surg*. 2010; 45(9):1868-73.
136. Cecchetto G, Ferrari A, Bernini G, Alaggio R, Collini P, Virgone C, et al. Sex cord stromal tumors of the ovary in children: A clinicopathological report from the Italian TREP project. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(7):1062-7.
137. Virgone C, Cecchetto G, Ferrari A, Bisogno G, Donofrio V, Boldrini R, et al. GATA-4 and FOG-2 Expression in Pediatric Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors Replicates

- Embryonal Gonadal Phenotype: Results from the TREP Project. *PLoS One*. 2012; 7(9):e45914.
138. Carretto E, Inserra A, Ferrari A, Conte M, Di Cataldo A, Migliorati R, et al. Epithelial thymic tumours in paediatric age: a report from the TREP project. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:28.
  139. Casanova M, Bisogno G, Gandola L, Cecchetto G, Di Cataldo A, Basso E, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer*. 2012; 118(10):2718-25.
  140. Bisogno G, Soloni P, Conte M, Podda M, Ferrari A, Garaventa A, et al. Esthesioneuroblastoma in pediatric and adolescent age. A report from the TREP project in cooperation with the Italian Neuroblastoma and Soft Tissue Sarcoma Committees. *BMC Cancer*. 2012; 12:117.
  141. Magro G, Esposito G, Cecchetto G, Dall'Igna P, Marcato R, Gambini C, et al. Pediatric adrenocortical tumors: morphological diagnostic criteria and immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase type 2 and human leucocyte-associated antigen (HLA) class II antigens. Results from the Italian Pediatric Rare Tumor (TREP) Study project. *Hum Pathol*. 2012; 43(1):31-9.
  142. Dall'Igna P, Virgone C, De Salvo GL, Bertorelle R, Indolfi P, De Paoli A, et al. Adrenocortical tumors in Italian children: Analysis of clinical characteristics and P53 status. Data from the national registries. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(9):1367-71.
  143. Chiaravalli S, Guzzo M, Bisogno G, De Pasquale MD, Migliorati R, De Leonardis F, et al. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: The Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(11):1961-8.
  144. Bisogno G, Tagarelli A, Schiavetti A, Scarzello G, Ferrari A, Cecchetto G, et al. Myoepithelial carcinoma treatment in children: A report from the TREP project. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(4):643-6.
  145. Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, Santinami M, Maurichi A, Bono A, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience. *J Pediatr*. 2014; 164(2):376-82.e1-2.
  146. Virgone C, Cecchetto G, Alaggio R, Ferrari A, Bisogno G, Conte M, et al. Appendiceal Neuroendocrine Tumours in Childhood: Italian TREP Project. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(3):333-8.
  147. Virgone C, Ferrari A, Chiaravalli S, De Pasquale MD, Inserra A, D'Angelo P, et al. Extra-appendicular neuroendocrine tumors: A report from the TREP project (2000-2020). *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(4):e28880.
  148. Virgone C, MD, Alaggio R, MD, Dall'Igna P, MD, Buffa P, MD, Tonegatti L, MD, Ferrari A, MD, et al. Epithelial Tumors of the Ovary in Children and Teenagers: A Prospective Study from the Italian TREP Project. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015; 28(6):441-6.

149. Massi D, Tomasini C, Senetta R, Paglierani M, Salvianti F, Errico ME, et al. Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(1):37-46.
150. Di Carlo D, Ferrari A, Perruccio K, D'Angelo P, Fagnani AM, Cecchetto G, et al. Management and follow-up of urothelial neoplasms of the bladder in children: a report from the TREP project. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(6):1000-3.
151. Spinelli C, Strambi S, Rossi L, Bakkar S, Massimino M, Ferrari A, et al. Surgical management of papillary thyroid carcinoma in childhood and adolescence: an Italian multicenter study on 250 patients. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(9):1055-9.
152. Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, Vitellaro M, Signoroni S, Massimino M, et al. Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: The Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12):e26658.
153. Bien E, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Godzinski J, Kazanowska B, Perek-Polnik M, et al. Angiosarcoma in children - still uncontrollable oncological problem. The report of the Polish Paediatric Rare Tumours Study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009; 18(4):411-20.
154. Bien E, Stachowicz-Stencel T, Godzinski J, Balcerska A, Izycka-swieszewska E, Kazanowska B, et al. Retrospective multi-institutional study on hemangiopericytoma in Polish children. *Pediatr Int*. 2009; 51(1):19-24.
155. Stachowicz-Stencel T, Bien E, Balcerska A, Godzinski J, Synakiewicz A, Madziara W, et al. Thymic carcinoma in children: A report from the Polish pediatric rare tumors study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(7):916-20.
156. Abele M, Voggel S, Bremensdorfer C, Spix C, Erdmann F, Kuhlen M, et al. Incidences and characteristics of primary lung malignancies in childhood in Germany: An analysis of population-based data from German cancer registries. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(9):e29744.
157. Picard C, Faure-Contier C, Leblond P, Brugières L, Thomas-Teinturier C, Hameury F, et al. Exploring heterogeneity of adrenal cortical tumors in children: The French pediatric rare tumor group (Fracture) experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(2):e28086.
158. Jouin A, Helfre S, Bolle S, Claude L, Laprie A, Bogart E, et al. Adapted strategy to tumor response in childhood nasopharyngeal carcinoma: the French experience. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(6):504-16.
159. De Tersant M, Généré L, Freyçon C, Villebasse S, Abbas R, Barlier A, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Children and Adolescents: Experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFCE). *J Endocr Soc*. 2020; 4(5):bvaa039.
160. Dumont B, Fresneau B, Claude L, Defachelles A, Couloigner V, Puget S, et al. Pattern of loco-regional relapses and treatment in pediatric esthesioneuroblastoma: The French very rare tumors group (Fracture) contribution. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(4):e28154.

161. Moreau A, Galmiche L, Minard-Colin V, Rachwalski M, Belhous K, Orbach D, et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the head and neck: A French multicenter study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018; 46(2):201-6.
162. Lemelle L, Pierron G, Fréneaux P, Huybrechts S, Spiegel A, Plantaz D, et al. NUT carcinoma in children and adults: A multicenter retrospective study. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(12):e26693.
163. Mallebranche C, Reguerre Y, Fresneau B, Andre N, Berger C, Briandet C, et al. The French FRACTURE database: A way to improve knowledge on management of children with very rare tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(12):e30003.
164. Rodriguez-Galindo C, Krailo M, Frazier L, Chintagumpala M, Amatruda J, Katzenstein H, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Rare tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(6):1016-21.
165. Pashankar F, Rodríguez-Galindo C. The United States. En: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A; eds. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A. *Rare Tumors in Children and Adolescents.* 2<sup>nd</sup> edition. Cham, Switzerland: Springer; 2022: p. 55-58.
166. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015; 6:6302.
167. Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Pinto EM, Pashankar F, Weldon CB, Huang LL, et al. Treatment of Pediatric Adrenocortical Carcinoma With Surgery, Retroperitoneal Lymph Node Dissection, and Chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol. *J Clin Oncol.* 2021; 39(22):2463-2473.
168. Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Krasin MJ, Huang L, McCarville MB, Hicks J, et al. Treatment of childhood nasopharyngeal carcinoma with induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 3369-3376.
169. Villarroel M, Chantada GL. Tumores raros en niños y adolescentes. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2015; 26:495-502
170. Casanovas A, Viso M, Felizzia G, Rose A, Mattone C, Gazek N, et al. Rare tumors in pediatrics. First report in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(6):401-7. English, Spanish.
171. Youlden DR, Foresto SA, Aitken JF. Primary malignant lung tumors in children: A report from the Australian Childhood Cancer Registry, 1983-2015. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(3):719-22.
172. Ryan AL, Burns C, Gupta AK, Samarasekera R, Ziegler DS, Kirby ML, et al. Malignant Melanoma in Children and Adolescents Treated in Pediatric Oncology Centers: An Australian and New Zealand Children's Oncology Group (ANZCHOG) Study. *Front Oncol.* 2021; 11:660172.

173. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Sultan I. Peculiar features and tailored management of adult cancers occurring in pediatric age. *Rev Anticancer Ther.* 2010; 10(11):1837-51.
174. García-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021; 23(10):1995-2019.
175. Grande E, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, et al. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Clin Transl Oncol.* 2016; 18(8):769-75.
176. Pappo AS. Treating rare cancer in children: the importance of evidence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012:586-8.
177. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, Williams GM, Harris AK, Schultz KAP, et al. Pleuropulmonary blastoma: A report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer.* 2015; 121(2):276-85.
178. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 351(1):37-43.
179. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK, et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *Eur J Cancer.* 2015; 51(7):861-8.
180. Bulzico D, de Faria PA, de Paula MP, Bordallo MA, Pessoa CH, Corbo R, et al. Recurrence and mortality prognostic factors in childhood adrenocortical tumors: Analysis from the Brazilian National Institute of Cancer experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 33(4):248-58.
181. Rapkin L, Pashankar FD. Management of Thyroid Carcinoma in Children and Young Adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S39-46.
182. Glick RD, Pashankar FD, Pappo A, Laquaglia MP. Management of Pancreatoblastoma in Children and Young Adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S47-50.
183. Neier M, Pappo A, Navid F. Management of Melanomas in Children and Young Adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S51-54.
184. Howell DL, O'Dorisio MS. Management of neuroendocrine tumors in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S64-68.

185. Janeway KA, Pappo A. Treatment Guidelines for Gastrointestinal Stromal Tumors in Children and Young Adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S69-72.
186. Jordan AH, Pappo A. Management of Desmoplastic Small Round-cell Tumors in Children and Young Adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S73-75.
187. Goldberg J, Furman WL. Management of Colorectal Carcinoma in Children and Young Adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34 (Suppl 2):S76-79.
188. Schneider DT, Orbach D, Ben-Ami T, Bien E, Bisogno G, Brecht IB, et al. Consensus recommendations from the EXPeRT/PARTNER groups for the diagnosis and therapy of sex cord stromal tumors in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29017.
189. De Faria FW, Valera ET, Macedo, Carla Renata Pacheco Donato, Azevedo EF, Vieira AGS, Martins GE, et al. Comment on: Consensus recommendations from the EXPeRT/PARTNER groups for the diagnosis and therapy of sex cord stromal tumors in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(9):e29650.
190. Ben-Ami T, Kontny U, Surun A, Brecht IB, Almaraz RL, Dragomir M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29018.
191. Virgone C, Roganovic J, Vorwerk P, Redlich A, Schneider DT, Janic D, et al. Adrenocortical tumours in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29025.
192. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Cornet M, Ferrari A, Garassino M, Masip JR, et al. Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29042.
193. Bisogno G, Sarnacki S, Stachowicz-stencel T, Minard Colin V, Ferrari A, Godzinski J, et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29045.
194. Surun A, Schneider DT, Ferrari A, Stachowicz-Stencel T, Rascon J, Synakiewicz A, et al. Salivary gland carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnosis and treatment recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (Suppl 4):e29058.
195. Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, Müller S, Uttinger K, Börner K, et al. Adrenocortical Carcinoma in Childhood: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21):5266.
196. Shirley M. Mitotane in adrenocortical carcinoma: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives.* 2022; 38:508-19.



197. Strobbe G, Fraipont F, Raimbault S, Mercier S, Stala T, Naveau M, et al. Successful administration of mitotane (O, p'-DDD) in pediatric oncology. *J Oncol Pharm Pract.* 2022; 28(7):1637-40.
198. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015; 25(7):716-59.
199. Tracy E, Roman S. Current management of pediatric thyroid disease and differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28(1):37-42.
200. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(12):1856-83.
201. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022; 11(6):e220146.
202. Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, Mostoufi-Moab S, Venkatramani R. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: An overview for the pediatric oncologist. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(6):e28141.
203. Lemelle L, Flaadt T, Fresneau B, Moya-Plana A, Timmermann B, Roganovic J, et al. NUT Carcinoma in Children and Adolescents: The Expert European Standard Clinical Practice Harmonized Recommendations. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Oct 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000002568.
204. Dumont B, Lemelle L, Cordero C, Couloigner V, Bernard S, Cardoen L, et al. Esthesioneuroblastoma in children, adolescents and young adults. *Bull Cancer.* 2020; 107(9):934-945.
205. Peard L, Cost N, Saltzman A. Pediatric pheochromocytoma: current status of diagnostic imaging and treatment procedures. *Curr Opin Urol.* 2019; 29(5):493-9.
206. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017; 55:107-119.
207. Kim SS, Kays DW, Larson SD, Islam S. Appendiceal carcinoids in children—management and outcomes. *J Surg Res.* 2014; 192(2):250-3.
208. Billingham L, Malotki K, Steven N. Research methods to change clinical practice for patients with rare cancers. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2):e70-e80.
209. Casali PG, Trama A. *Rare Cancer Agenda 2030: Ten Recommendations from the EU Joint Action on Rare Cancers* [Internet]. Milan: University of Milan; 2019. Disponible en: <https://www.rarecancerseurope.org/rare-cancers-in-europe/rare-cancer-agenda-2030>

210. Rascon J, Salasevicius L, Rutkauskiene G, Bien E, Vincerzevskiene I. The impact of incomplete registration on survival rate of children with very rare tumors. *Sci Rep.* 2021; 11(1):14066.
211. Plana A, Furner B, Palese M, Dussault N, Birz S, Graglia L, et al. Pediatric Cancer Data Commons: Federating and Democratizing Data for Childhood Cancer Research. *JCO Clin Cancer Inform.* 2021; 5:1034-43.
212. Casado-Medrano V, O'Neill A, Halada S, Laetsch TW, Bauer AJ, Franco AT. NTRK-fusions in pediatric thyroid tumors: Current state and future perspectives. *Cancer Genet.* 2022; 264-265:23-8.
213. Franco AT, Ricarte-Filho JC, Isaza A, Jones Z, Jain N, Mostoufi-Moab S, et al. Fusion oncogenes are associated with increased metastatic capacity and persistent disease in pediatric thyroid cancers. *J Clin Oncol.* 2022; 40(10):1081-90.
214. Veronez LC, Fedatto PF, Correa CAP, Lira RCP, Baroni M, Da Silva KR, et al. MicroRNA expression profile predicts prognosis of pediatric adrenocortical tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(7):e29553.
215. de Kock L, Fahiminiya S, Fiset PO, Astigarraga I, Nguyen VH, Albrecht S, et al. Infantile Pulmonary Teratoid Tumor. *N Engl J Med.* 2018; 378(23):2238-40.
216. Napolitano MM, Venturelli M, Molinaro E, Toss AA. NUT midline carcinoma of the head and neck: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2019; 12:3235-44.
217. Prensner JR, Putra J, Vargas SO, Church AJ, Janeway KA, McCleary NJ, et al. A case of metastatic adenocarcinoma of unknown primary in a pediatric patient: Opportunities for precision medicine. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(4):e28780.
218. Chisholm JC, Carceller F, Marshall LV. Tumour-agnostic drugs in paediatric cancers. *Br J Cancer.* 2020; 122(10):1425-7.
219. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, Mcdermott R, Almubarak M, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022; 186(6):631-43.
220. Fonseca A, Frazier AL, Shaikh F. Germ Cell Tumors in Adolescents and Young Adults. *J Oncol Pract.* 2019; 15(8):433-41.
221. Interim Guidelines for the Treatment of Extracranial Germ Cell Tumors in Children and Adolescents [Internet]. Children's Cancer and Leukemia Group (CCLG). United Kingdom (UK); Junio 2018. Disponible en: [https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/614 Extracranial GCT Guidance updated June 2018.pdf](https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/614%20Extracranial%20GCT%20Guidance%20updated%20June%202018.pdf)
222. BOE-A-2006-19626. Ministerio de Sanidad y Consumo. «BOE» núm. 270, de 11 de noviembre de 2006.
223. Berlanga P, Vicente ML, Cañete A, Alberich C, Castel V. Cancer in children and adolescents in Spain: incidence, treatment setting and provider specialty. *Clin Transl Oncol.* 2016; 18(1):27-32.

224. Hulsker CCC, El Mansori I, Fiocco M, Zsiros J, Wijnen MHW, Looijenga LHJ, et al. Treatment and Survival of Malignant Extracranial Germ Cell Tumours in the Paediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(14):3561.
225. Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, Coleman N, Nicholson JC, Hale JP, et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4):e149-e162.
226. Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology? *Am J Surg Pathol*. 2021; 45(1):e1-e23.
227. Khosravi H, Schmidt B, Huang JT. Characteristics and outcomes of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in children and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5):785-90.
228. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, Dang H, Olson T, Murray MJ, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol*. 2015; 33(2):195-201.
229. Nemes K, Bens S, Kachanov D, Teleshova M, Hauser P, Simon T, et al. Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/RTK). *Eur J Cancer*. 2021; 142:112-22.
230. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al; attendees of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24(4):C5-C8.
231. Farooqui ZA, Chauhan A. Neuroendocrine Tumors in Pediatrics. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6:2333794X19862712.
232. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33(1):27-63.
233. Grigoletto V, Tagarelli A, Sparber-Sauer M, Koscielniak E, Orbach D, Duplan M, et al. Inequalities in diagnosis and registration of pediatric very rare tumors: a European study on pleuropulmonary blastoma. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(5):749-56.
234. Garrido Colino C, Andi3n Catal3n M, Molin3s Honrubia A, Ortega Acosta MJ, Garc3a Abos M, et al; en nombre del Grupo de trabajo de adolescentes con c3ncer de la Sociedad Espa3ola de Hematolog3a y Oncolog3a Pedi3trica (SEHOP). Adolescent cancer care: What has changed in Spain in the past decade? *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023; 98(2):129-35.
235. Adams DM, Wentzel MS. The Role of the Hematologist/Oncologist in the Care of Patients with Vascular Anomalies. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55(2):339-55, viii.

236. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for Severe Hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2649-51.
237. Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64(4):445-51.
238. Mayer JLR, Intzes S, Oza VS, Blei F. How we approach hemangiomas in infants. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69 (Suppl 3):e29077.
239. Fernández-Pineda I, López-Gutiérrez JC, Chocarro G, Bernabeu-Wittel J, Ramírez-Villar GL. Long-term outcome of vincristine-aspirin-ticlopidine (VAT) therapy for vascular tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(9):1478-81.
240. ISSVA Classification of Vascular Anomalies [Internet]. ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Disponible en: <https://www.issva.org/classification> (consultado el 29 de noviembre de 2022).
241. Ivars M, López-Gutiérrez JC. Novedades en la clasificación de las anomalías vasculares de la ISSVA. *Piel.* 2021; 36(6):359-64.
242. Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(4):2358.
243. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2016; 137(2):e20153257.
244. Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, Mobberley-Schuman PS, Hammill AM, Adams DM, et al. Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(8).
245. Triana P, López Gutiérrez JC. Tratamiento farmacológico de las anomalías vasculares. *Cir Pediatr.* 2020; 33(1): 3-10.
246. Hughes M, Hao M, Luu M. *PIK3CA* vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(4):539-46.
247. Van Damme A, Seront E, Dekeuleneer V, Boon LM, Vikkula M. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(5):657-68.
248. Shimano KA, Eng W, Adams DM. How we approach the use of sirolimus and new agents: Medical therapy to treat vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69 (Suppl 3):e29603.
249. Adams DM, Brandão LR, Peterman CM, Gupta A, Patel M, Fishman S, et al. Vascular anomaly cases for the pediatric hematologist oncologists-An interdisciplinary review. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(1).

250. Snyder K, Takemoto CM. Introduction: The changing role of the pediatric hematologist/oncologist in the care of people with vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69 (Suppl 3):e29614.
251. Carrillo-Reixach J, Torrens L, Simon-Coma M, Royo L, Domingo-Sàbat M, Abril-Fornaguera J, et al. Epigenetic footprint enables molecular risk stratification of hepatoblastoma with clinical implications. *J Hepatol*. 2020; 73(2):328-41.
252. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg*. 2016; 25(5):265-75.
253. Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, Nicholson JC, Billmire DF, Krailo MD, et al. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27):3018-28.
254. Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, Baust K, Braicu EI, Concin N, et al. ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7):e360-e368.
255. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, Boyd TK, Voss SD, Frazier AL, et al. Poor adherence to staging guidelines for children with malignant ovarian tumors. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(9):1513-7.
256. Rashdan S, Einhorn LH. Salvage Therapy for Patients With Germ Cell Tumor. *J Oncol Pract*. 2016; 12(5):437-43.
257. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(3):265-73.
258. Claude L, Jouglar E, Duverge L, Orbach D. Update in pediatric nasopharyngeal undifferentiated carcinoma. *Br J Radiol*. 2019; 92(1102):20190107.
259. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol*. 2005; 44(9):715-23.
260. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, Tuthill RJ, Thompson JA, Vetto JT, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32(33):3771-8.
261. López Almaraz R. Tumores raros. En: Sánchez de Toledo J, Ortega JJ; eds. *Manual práctico de Hematología y Oncología pediátricas*. 1ª ed. Madrid: Ergón®; 2010. p. 357-88.
262. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L, Mihm MC Jr, Busam KJ, Murali R. Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Pathology*. 2016; 48(2):113-31.

263. Bahrami A, Barnhill RL. Pathology and genomics of pediatric melanoma: A critical reexamination and new insights. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(2):10.1002/pbc.26792.
264. Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3(9):646-54.
265. Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(23):2229-40.
266. Georger B, Bergeron C, Gore L, Sender L, Dunkel IJ, Herzog C, et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2017; 86:358-63.
267. Chisholm JC, Suvada J, Dunkel IJ, Casanova M, Zhang W, Ritchie N, et al. BRIM-P: A phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAF mutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(5):e26947.
268. Brennan B, De Salvo GL, Orbach D, De Paoli A, Kelsey A, Mudry P, et al. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study-EpSSG NRSTS 2005. *Eur J Cancer*. 2016; 60:69-82.
269. SIOP Renal Tumour Study Group. Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP-RTSG. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(1):3-4.
270. Guía para el diagnóstico, tratamiento y Seguimiento de los tumores estromales gastrointestinales (GIST) pediátricos. [Internet]. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP); Abril 2014. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Guía-GIST-2014.-Grupo-SEHOP-Tumores-poco-frecuentes.pdf>
271. Verschuur AC, Bajčiová V, Mascarenhas L, Khosravan R, Lin X, Ingrosso A, et al. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 84(1):41-50.
272. Recomendaciones para el manejo de carcinoides apendiculares SEHOP. [Internet]. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP); 2015. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Carcinoides-apendiculares.-SEHOP.pdf>
273. Pérez-Albert P, de Rojas T, Lendínez MÁ, Illade L, García-Abos M, Alonso-Cadenas J, et al. Management and outcome of children with neuroendocrine tumors of the appendix in Spain: Is there room for improvement? *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(9):1168-72.
274. Knight S, Knight T, Khan A, Murphy AJ. Current Management of Pleuropulmonary Blastoma: A Surgical Perspective. *Children (Basel)*. 2019; 6(8):86.

275. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Manual Metodológico (edición noviembre 2017). Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017418.pdf>
276. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Actualización del Manual Metodológico (última actualización 2016). Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual\\_gpc\\_completo.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf)
277. Ebner H, Hayn D, Falgenhauer M, Nitzlnader M, Schleiermacher G, Haupt R, et al. Piloting the European Unified Patient Identity Management (EUPID) Concept to Facilitate Secondary Use of Neuroblastoma Data from Clinical Trials and Biobanking. *Stud Health Technol Inform.* 2016; 223:31-8.
278. Martínez de LaPiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, et al. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185(4): 485-96.
279. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81(3):145-55.
280. Moreira DC, Jones HM, Schaeffer E, Wellman A, Shuler A, Ribeiro R, et al. Cure4Kids: Two decades of knowledge transfer. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(12):e30007.
281. Villarroel M, Secchieri N, Calle D, Fu L, Cordova M, Cuturi B, et al. Multidisciplinary tumor board for the Latinoamerican Pediatric Oncology Group (GALOP) rare tumor initiative. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 69 (Suppl 5): S288.
282. Ferrari A, Dama E, Pession A, Rondelli R, Pascucci C, Locatelli F, et al. Adolescents with cancer in Italy: entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials. *Eur J Cancer.* 2009; 45(3):328-34.
283. Campbell LB, Kreicher KL, Gittleman HR, Strodbeck K, Barnholtz-Sloan J, Bordeaux JS. Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States. *J Pediatr.* 2015 Jun; 166(6):1505-13.
284. Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009. *Pediatrics.* 2014; 134(4):e945-55.
285. Ferrari A, Orbach D, Reguerre Y, Brecht IB, Schneider DT, Godzinski J, and Brennan B. National Initiatives in Europe. En: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A; eds. *Rare Tumors in Children and Adolescents.* 2<sup>nd</sup> edition. Cham: Springer; 2022. p. 39-48.
286. Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bührten M, Christiansen H, Delecluse H, et al. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents - Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klin Padiatr.* 2016; 228(3):105-12. English.

287. Sultan I, Qaddoumi I, Rodríguez-Galindo C, Nassan AA, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(1):35-40.
288. Ostrom QT, Chen Y, M de Blank P, Ondracek A, Farah P, Gittleman H, et al. The descriptive epidemiology of atypical teratoid/rhabdoid tumors in the United States, 2001-2010. *Neuro Oncol*. 2014; 16(10):1392-9.
289. Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Atypical teratoid rhabdoid tumors: a population-based clinical outcomes study involving 174 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2010). *Cancer Manag Res*. 2015; 7:301-9.
290. Nemes K, Johann PD, Steinbügl M, Gruhle M, Bens S, Kachanov D, et al. Infants and Newborns with Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors (ATRT) and Extracranial Malignant Rhabdoid Tumors (eMRT) in the EU-RHAB Registry: A Unique and Challenging Population. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9):2185.
291. Bartelheim K, Nemes K, Seeringer A, Kerl K, Buechner J, Boos J, Graf N, et al. Improved 6-year overall survival in AT/RT - results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med*. 2016; 5(8):1765-75.
292. Drapeau A, Walz PC, Eide JG, Rugino AJ, Shaikhouni A, Mohyeldin A, et al. Pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35(11):2133-45.
293. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(5):299-312.
294. Castaño L, Martínez de la Piscina I, Portillo N, Rica I. Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017; 8 (Suppl): 35-45.
295. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014; 164(6):1481-5.
296. Spinelli C, Ghionzoli M, Oreglio C, Sanna B, De Napoli L, Morganti R, et al. Increased trend of thyroid cancer in childhood over the last 30 years in EU countries: a call for the pediatric surgeon. *Eur J Pediatr*. 2022; 181(11):3907-13.
297. Klein Hesselink MS, Nies M, Bocca G, Brouwers AH, Burgerhof JG, van Dam EW, Havekes B, et al. Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma in The Netherlands: A Nationwide Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(5):2031-9.
298. Navalkele P, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Zamba GK, Lynch CF. Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard SEER registries, 1975-2006. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(1):50-7.



299. Diets IJ, Nagtegaal ID, Loeffen J, de Blaauw I, Waanders E, Hoogerbrugge N, et al. Childhood neuroendocrine tumours: a descriptive study revealing clues for genetic predisposition. *Br J Cancer*. 2017; 116(2):163-8.
300. Gupta S, Pole JD. The validity of pediatric cancer diagnoses in a population-based general cancer registry in Ontario, Canada. *BMC Cancer*. 2016; 16(1):885.
301. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(2):93-9.
302. Rice HE, Englum BR, Gulack BC, Adibe OO, Tracy ET, Kreissman SG, et al. Use of patient registries and administrative datasets for the study of pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(9):1495-500.
303. Riaño-Galán I, Chueca-Guindulain M, Díez-López I, Gallego-Riestra S, Cambra-Contin KI, Blarduni-Cardón E, et al. Recomendaciones prácticas para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3(1): 6-11.
304. Green RJ, Taghizadeh R, Lewis CJ, Lawrence C, Husain A, Ahmed O. Melanocytic tumours of uncertain malignant potential (MELTUMPs)—a diagnostic and management dilemma. *Eur J Plast Surg*. (2015); 38:13-16.
305. Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1):39.
306. Leraas HJ, Rosenberger LH, Ren Y, Ezekian B, Nag UP, Reed CR, et al. Pediatric phyllodes tumors: A review of the National Cancer Data Base and adherence to NCCN guidelines for phyllodes tumor treatment. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(6):1123-8.
307. Vermersch S, Arnaud A, Orbach D, Andre N, Berger C, Kepenekian V, et al. Multicystic and diffuse malignant peritoneal mesothelioma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(6):e28286.
308. van Maren SA, van Noesel MM, Husson O, van der Graaf WTA. Clinical trials in desmoid-type fibromatosis in children and adults: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(9):e29831.
309. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022; 24(11): 1827-44.
310. Cañete A, Peris-Bonet R, Capocaccia R, Pardo-Romaguera E, Segura V, Muñoz-López A, et al; Spanish Neuroblastoma Linkage Working Group (SpNbLinkWG). Neuroblastoma in Spain: Linking the national clinical database and epidemiological registries - A study by the Joint Action on Rare Cancers. *Cancer Epidemiol*. 2022; 78:102145.

311. Bautista F, Cañete A, Ramírez-Villar GL, Fernández JM, Fuster JL, Diaz de Heredia C, et al; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). ECLIM-SEHOP, a new platform to set up and develop international academic clinical trials for childhood cancer and blood disorders in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(12):1763-70.
312. Protocolos/Ensayos Clínicos (EC) en el Tratamiento de 1ª línea de Enfermedades Oncológicas Pediátricas. [Internet]. López Almaraz R, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP); Julio 2021 (Versión 1). Disponible en: <https://www.sehop.org/protocolos-ensayos-clinicos-en-1a-linea-de-enfermedades-oncologicas-pediatricas-sehop/>
313. Ricci KW, Iacobas I. How we approach the diagnosis and management of complex lymphatic anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69 (Suppl 3):e28985.
314. Adams DM, Frieden IJ. Tufted angioma, kaposiform hemangioendothelioma (KHE), and Kasabach-Merritt phenomenon (KMP). En: UpToDate, Levy ML, Corona R (Eds), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 3 de febrero de 2023)
315. Formulario de Consentimiento del paciente para compartir sus datos en las Redes Europeas de Referencia para Enfermedades Raras para el cuidado del paciente y la creación de una base de datos de Enfermedades Raras. [Internet]. European Reference Networks (ERN); 4 de mayo 2018. Disponible en: [https://cpms.ern-net.eu/cms/media/consent/ES\\_InformedConsent.pdf](https://cpms.ern-net.eu/cms/media/consent/ES_InformedConsent.pdf)
316. Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain AL, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(3):301-316.
317. Marcos-Gragera R, Solans M, Galceran J, Fernández-Delgado R, Fernández-Teijeiro A, Mateos A, Quirós-García JR, et al. Childhood and adolescent lymphoma in Spain: incidence and survival trends over 20 years. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(10):1289-1301.
318. Larrañaga N, Sanchez MJ, Ardanaz E, Felipe S, Marcos-Gragera R, Ramos M, et al. Incidence Patterns and Trends of non-Central Nervous System Solid Tumours in Children and Adolescents. A Collaborative Study of the Spanish Population Based Cancer Registries. *J Cancer*. 2016; 7(3):335-43.
319. Dykewicz CA; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(2):139-44.

## **VIII. ANEXOS**



---

**ANEXO I. Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICCC-3-2017 adaptada) <sup>(21,23)</sup>**

---

**I. Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas**

- la Leucemias linfoides
    - la1 Leucemias de células precursoras
    - la2 Leucemias de células B maduras
    - la3 Leucemias de células T maduras y células NK
    - la4 Leucemias linfoides NOS
  - lb Leucemias mieloides agudas
  - lc Enfermedades crónicas mieloproliferativas
  - ld Síndrome mielodisplásico y otras enfermedades mieloproliferativas
  - le No especificadas y otras
- 

**II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales**

- Ila Linfomas de Hodgkin
  - Ilb Linfomas no Hodgkin (excepto Burkitt)
    - Ilb1 Linfomas de células precursoras
    - Ilb2 Linfomas de células B maduras (excepto Burkitt)
    - Ilb3 Linfomas de células T maduras y células NK
    - Ilb4 Linfomas no Hodgkin NOS
  - Ilc Linfoma de Burkitt
  - Ild Miscelánea de neoplasias linforeticulares
  - Ile Linfomas no especificados
- 

**III. Tumores del SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales\***

- IIIa Ependimomas y tumores de plexos coroideos\*
  - IIIa1 Ependimomas
  - IIIa2 Tumores de plexos coroideos
- IIIb Astrocitomas\*
- IIIc Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales\*
  - IIIc1 Meduloblastomas
  - IIIc2 PNET
  - IIIc3 Meduloepiteliomas
  - IIIc4 Teratoide/rabdoide atípico
- IIId Otros gliomas\*
  - IIId1 Oligodendrogliomas
  - IIId2 Gliomas mixtos y no especificados
  - IIId3 Tumores gliales neuroepiteliales de origen incierto
- IIIe Otras neoplasias intracraneales e intraespinales especificadas\*
  - IIIe1 Adenomas y carcinomas pituitarios
  - IIIe2 Tumores de la región selar (craneofaringiomas)
  - IIIe3 Tumores pineales parenquimales
  - IIIe4 Tumores neuronales y neuronal-gliial mixtos
  - IIIe5 Meningiomas
  - IIIe6 Otros (RETI)\*\*
- IIIff Intracraneales e intraespinales no especificados\*

(continua ANEXO I)

---

**IV. Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas**

IVa Neuroblastomas y ganglioneuroblastomas

IVb Otros tumores de células nerviosas periféricas

---

**V. Retinoblastoma**

---

**VI. Tumores renales**

VIa Nefroblastomas y otros tumores renales no epiteliales

VIa1 Nefroblastomas (Tumores de Wilms)

VIa2 Rabdoides renales

VIa3 Sarcomas renales

VIb Carcinomas renales

VIc Renales no especificados

---

**VII. Tumores hepáticos**

VIIa Hepatoblastomas y tumores mesenquimales hepáticos

VIIa1 Hepatoblastomas

VIIa2 Rabdoides hepáticos

VIIa3 Sarcomas embrionarios hepáticos

VIIb Carcinomas hepáticos

VIIc Otros no especificados

---

**VIII. Tumores óseos**

VIIIa Osteosarcomas

VIIIb Condrosarcomas

VIIIc Ewing y sarcomas óseos relacionados

VIIIc1 Ewing y Askin óseos

VIIIc2 PNETp óseo

VIIIId Otros tumores óseos especificados

VIIIId1 Neoplasias malignas óseas fibrosas

VIIIId2 Cordomas malignos

VIIIId3 Tumores odontogénicos malignos

VIIIId4 Miscelánea de tumores óseos malignos

VIIIe Óseos no especificados

---

**IX. Sarcomas de tejidos blandos (STB) y otros extraóseos raros**

IXa Rabdomiosarcomas

IXb Fibrosarcomas, tumores de las vainas nerviosas periféricas y otras neoplasias fibrosas

(continua ANEXO I)

- IXb1 Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos
- IXb2 Tumores de las vainas nerviosas
- IXb3 Otras neoplasias fibrosas
- IXc Sarcoma de Kaposi
- IXd Otros sarcomas de tejidos blandos especificados
  - IXd1 Tumores de Ewing y Askin de tejidos blandos
  - IXd2 PNETp de tejidos blandos
  - IXd3 Tumores rabdoides extrarenales y extrahepáticos
  - IXd4 Liposarcomas
  - IXd5 Tumores fibrohistiocíticos
  - IXd6 Leiomiosarcomas
  - IXd7 Sarcomas sinoviales
  - IXd8 Tumores de los vasos sanguíneos
  - IXd9 Neoplasias óseas y condromatosas de tejidos blandos
  - IXd10 Sarcomas alveolares de partes blandas
  - IXd11 Miscelánea de sarcomas de tejidos blandos
- IXe Sarcomas de tejidos blandos no especificados

---

**X. TCG, tumores trofoblásticos y neoplasias gonadales**

- Xa Tumores de células germinales intracraneales e intraespinales\*
  - Xa1 Germinomas intracraneales e intraespinales
  - Xa2 Teratomas intracraneales e intraespinales
  - Xa3 Carcinomas embrionarios intracraneales e intraespinales
  - Xa4 Tumores del saco vitelino intracraneales e intraespinales
  - Xa5 Coriocarcinomas intracraneales e intraespinales
  - Xa6 Tumores de formas mixtas intracraneales e intraespinales
- Xb Tumores de células germinales extracraneales y extragonadales
  - Xb1 Germinomas de sitios extracraneales y extragonadales
  - Xb2 Teratomas de sitios extracraneales y extragonadales
  - Xb3 Carcinomas embrionarios de sitios extracraneales y extragonadales
  - Xb4 Tumores del saco vitelino de sitios extracraneales y extragonadales
  - Xb5 Coriocarcinomas de sitios extracraneales y extragonadales
  - Xb6 Otros y no especificados de sitios extracraneales y extragonadales
- Xc Tumores gonadales de células germinales
  - Xc1 Germinomas gonadales
  - Xc2 Teratomas gonadales
  - Xc3 Carcinomas embrionarios gonadales
  - Xc4 Tumores del saco vitelino gonadales
  - Xc5 Coriocarcinomas gonadales
  - Xc6 Tumores gonadales malignos de formas mixtas
  - Xc7 Gonadoblastomas gonadales malignos
- Xd Carcinomas gonadales
- Xe Otros tumores gonadales malignos y no especificados

(continua ANEXO I)

---

**XI. Otras neoplasias epiteliales malignas y Melanomas malignos**

- Xia Carcinomas adrenocorticales
  - XIb Carcinomas tiroideos
  - XIc Carcinomas nasofaríngeos
  - XId Melanomas malignos
  - XIe Carcinomas de piel
  - XIf Otros y no especificados
    - XIf1 Carcinomas de glándulas salivares
    - XIf2 Carcinomas de colon y recto
    - XIf3 Carcinomas de apéndice
    - XIf4 Carcinomas de pulmón
    - XIf5 Carcinomas de timo
    - XIf6 Carcinomas de mama
    - XIf7 Carcinomas de cérvix uterino
    - XIf8 Carcinomas de vejiga
    - XIf9 Carcinomas de ojo
    - XIf10 Carcinomas de otros sitios especificados
    - XIf11 Carcinomas de sitios no especificados
- 

**XII. Otras neoplasias malignas y no especificadas**

- XIIa Otros tumores malignos especificados:
    - XIIa1 GIST
    - XIIa2 Pancreatoblastoma
    - XIIa3 Blastoma pulmonar y pleuropulmonar
    - XIIa4 Otras neoplasias complejas mixtas y estromales
    - XIIa5 Mesoteliomas
    - XIIa6 Otros tumores malignos especificados
  - XIIb Otros tumores malignos no especificados
- 

\* Incluye tumores de comportamiento no maligno

\*\* El subgrupo IIle6 Otros (RETI) es provisional y se ha utilizado para incluir tumores que cumpliendo criterios para el subgrupo IIle no tienen cabida en la versión *ICCC-3-2017*



**ANEXO II.** Población infantil (0-14 años) de España. Periodo 1990-2021. Total del periodo y media anual. Fuente: INE (Instituto Nacional de Estadística). Datos provisionales a 01/07/2021. Descarga realizada en abril de 2022 <sup>(23)</sup>

	Periodo				
	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021
<b>Total periodo</b>	67.603.470	63.201.662	35.206.619	34.851.819	13.489.413
<b>Media anual</b>	6.760.347	6.320.166	7.041.324	6.970.363	6.744.707

**ANEXO III.** Población infantil de España por Comunidades autónomas (CCAA). Media anual en cada periodo, 0-14 años, 1990-2021

Fuente: INE. Datos provisionales a 1/07/2021. Descarga realizada en abril de 2022 <sup>(23)</sup>

Comunidad Autónoma	Población Infantil (0-14 años) Media anual del periodo				
	1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021
Andalucía	1.449.621	1.305.774	1.351.332	1.300.877	1.230.604
Aragón	172.183	163.705	178.517	172.473	164.908
Asturias	146.595	108.739	113.621	110.301	103.585
Baleares	71.382	49.162	46.747	48.468	49.464
Canarias	307.672	293.467	298.186	274.846	253.259
Cantabria	82.214	68.900	77.271	75.424	70.595
Castilla-La Mancha	306.761	295.382	313.104	291.682	277.487
Castilla y León	370.626	296.063	296.779	280.055	262.809
Catalunya	962.961	983.563	1.115.902	1.077.928	1.033.161
Ceuta y Melilla	30.873	30.291	35.247	36.391	34.095
C Valenciana	686.951	672.526	724.354	685.568	649.926
Euskadi	299.144	261.532	293.816	294.634	280.442
Extremadura	201.843	166.666	156.315	145.707	136.655
Galicia	416.186	316.759	322.113	315.679	300.728
Madrid	849.173	859.241	962.412	962.764	926.735
Murcia	222.124	227.796	244.975	235.178	228.334
Navarra	81.381	84.254	95.811	95.077	91.939
La Rioja	40.566	40.049	44.261	41.868	39.697

**ANEXO IV. Cobertura/exhaustividad por Comunidades Autónomas (CCAA) y cohortes de año de incidencia de 1990 a 2021, 0-14 años. RETI-SEHOP <sup>(23)</sup>**

CCAA residencia			Años de incidencia				
			1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021
CCAA de residencia: la que consta en la dirección del paciente en la fecha de incidencia. NO la CCAA del centro informante que notifica	Andalucía	N obs	1.035	1.220	971	927	352
		N esp	2.206,2	2.027,3	1.073,5	1.032,8	391,5
		% Cob	46,9	60,2	90,4	89,8	89,9
	Aragón	N obs	212	257	146	151	67
		N esp	261,2	255,4	146,6	143,4	55,2
		% Cob	81,2	100,6	99,6	105,3	121,3
	Asturias	N obs	119	131	71	101	28
		N esp	218,3	168,5	90,1	86,3	32,2
		% Cob	54,5	77,7	78,8	117,0	86,8
	Balears	N obs	170	185	121	131	41
		N esp	204,4	228,3	133,0	134,5	53,3
		% Cob	83,2	81,0	91,0	97,4	76,9
	Canarias	N obs	169	219	214	191	81
		N esp	468,0	456,1	236,4	222,8	84,0
		% Cob	36,1	48,0	90,5	85,7	96,4
	Cantabria	N obs	20	44	38	62	19
		N esp	123,1	107,7	61,8	59,4	22,2
		% Cob	16,2	40,9	61,5	104,3	85,7
	Castilla-La Mancha	N obs	300	387	194	215	99
		N esp	468,5	456,5	253,2	237,5	90,9
		% Cob	64,0	84,8	76,6	90,5	109,0
	Castilla y León	N obs	279	268	177	196	92
		N esp	557,4	457,1	236,9	223,2	83,8
		% Cob	50,1	58,6	74,7	87,8	109,8
	Catalunya	N obs	1.317	1.571	931	861	330
		N esp	1.464,4	1.552,4	920,7	899,9	347,6
		% Cob	89,9	101,2	101,1	95,7	94,9
	Ceuta y Melilla	N obs	22	53	29	27	8
		N esp	47,7	47,3	28,5	29,4	10,8
		% Cob	46,1	112,0	101,6	91,9	74,2
Comunitat Valenciana	N obs	233	765	514	502	212	
	N esp	1.041,5	1.051,7	589,6	567,1	218,3	
	% Cob	22,4	72,7	87,2	88,5	97,1	
Euskadi	N obs	448	404	233	298	78	
	N esp	450,6	411,2	235,4	235,5	89,7	
	% Cob	99,4	98,3	99,0	126,5	87,0	
Extremadura	N obs	174	198	112	116	37	
	N esp	307,5	255,5	122,4	113,6	42,5	
	% Cob	56,6	77,5	91,5	102,1	87,0	
Galicia	N obs	400	355	198	285	107	
	N esp	622,1	489,3	254,1	246,8	93,9	
	% Cob	64,3	72,6	77,9	115,5	114,0	
Madrid	N obs	918	1.353	791	864	306	
	N esp	1.290,4	1.357,6	787,3	788,4	305,1	
	% Cob	71,1	99,7	100,5	109,6	100,3	
Murcia	N obs	154	280	176	152	74	
	N esp	339,1	356,7	200,6	196,8	76,5	
	% Cob	45,4	78,5	87,7	77,2	96,7	
Navarra	N obs	110	138	75	77	32	
	N esp	124,0	132,4	77,4	77,0	30,1	
	% Cob	88,7	104,2	96,8	100,0	106,3	
La Rioja	N obs	39	60	27	30	16	
	N esp	61,4	62,7	36,8	35,2	13,5	
	% Cob	63,5	95,7	73,4	85,3	118,3	
ESPAÑA	N obs	6.119	7.888	5.018	5.186	1.979	
	N esp	10.255,9	9.873,8	5.484,4	5.329,5	2.041,1	
	% Cob	59,7	79,9	91,5	97,3	97,0	

**ANEXO V.** Cobertura/exhaustividad (%) por grupo diagnóstico de los grupos principales que incluyen tumores muy raros (grupos XI y XII de la *ICCC-3-2017*), el grupo X de la *ICCC-3-2017* (también adscrito dentro del grupo SEHOP “Tumores raros y Lesiones vasculares”), y para todos los tumores y cohortes de año de incidencia. 1990-2021. 0-14 años. Modificada de <sup>(23)</sup>

Grupos diagnósticos		Cohortes por año de incidencia				
		1990-1999	2000-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2021
<b>X_TCG, trofoblásticos y gonadales</b>	N obs.	188	266	162	179	68
	N esp.	348,2	330	179,6	176,4	68,1
	% Cob.	54	80,6	90,2	101,5	99,9
<b>XId_Melanomas y otros epiteliales malignos</b>	N obs.	136	164	117	150	54
	N esp.	238	204,7	111,9	116,5	46,8
	% Cob.	57,1	80,1	104,6	128,8	115,4
<b>XII_Otros y no especificados</b>	N obs.	16	12	11	12	4
	N esp.	7,5	8,2	4,5	4,1	1,5
<b>TODOS LOS CÁNCERES</b>	N obs.	6.119	7.888	5.018	5.186	1.979
	N esp.	10.255,9	9.873,8	5.484,4	5.329,5	2.041,1
	% Cob.	59,7	79,9	91,5	97,3	97

Abreviaturas Anexos IV y V:

Número de casos observados (N obs.). Número de casos esperados (N esp.).

% de cobertura (% Cob.)

TCG (Tumores de células germinales)

ANEXO VI. Mapa de centros informantes del RETI-SEHOP (23)



## ANEXO VIIa. Consentimiento informado del RNTI-SEHOP de 2009-2015

REGISTRO NACIONAL DE TUMORES INFANTILES  
RNTI-SEHOPCONSENTIMIENTO INFORMADO  
REGISTRO NACIONAL DE TUMORES INFANTILES

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, con DNI: \_\_\_\_\_

en nombre de [nombre y apellidos del niño/a], \_\_\_\_\_

en concepto de padre/madre/tutor, autoriza el registro de sus datos y de los del paciente en el Registro Nacional de Tumores Infantiles, habiendo sido informado de que:

- La finalidad del Registro Nacional de Tumores Infantiles y de los datos que en el mismo se incluyen, es contribuir a la mejora de la asistencia de los niños con cáncer, al conocimiento del cáncer infantil en España y al estudio de sus causas, por medio de la investigación epidemiológica, la cual se concreta en estudios de supervivencia, de incidencia y de los factores causales. La tarea del Registro Nacional de Tumores Infantiles beneficia y beneficiará a todos los niños afectos de cáncer en España.

- El Registro Nacional de Tumores Infantiles mantiene medidas de seguridad para evitar cualquier acceso indebido a la información que contiene. En ningún tipo de investigación y bajo ninguna circunstancia, se hace pública la identificación de pacientes que han sido inscritos en el Registro.

Con el fin de poder contribuir mejor a los fines enunciados y manteniendo siempre las garantías de confidencialidad, el Registro Nacional de Tumores Infantiles podrá comunicar y recabar sus datos de otros registros de cáncer, de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica, de los hematólogos y oncólogos pediatras informantes del Registro, de investigadores que formen parte de proyectos conjuntos con el Registro y de otras fuentes de información que permitan el seguimiento del estado vital de los pacientes. En la web del Registro Nacional de Tumores Infantiles puede consultar la información detallada (<http://www.uv.rnti.es>).

- El Registro Nacional de Tumores Infantiles está ubicado en la Universitat de València- Estudi General, que es la responsable del fichero; y donde, de acuerdo con la Ley 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición, mediante escrito, acompañado de documento identificativo, ante el Registro Nacional de Tumores Infantiles, Facultad de Medicina, Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Avda. Blasco Ibáñez, 15, 46010 Valencia.

Fecha y firma

ANEXO VIIb. Consentimiento informado del RETI-SEHOP de 2015-2019



REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES INFANTILES  
RETI-SEHOP



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital: \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, con DNI: \_\_\_\_\_  
en nombre de [nombre y apellidos del niño/a]

en concepto de padre/madre/tutor, autoriza el registro de sus datos y de los del paciente en el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), habiendo sido informado de que:

-La finalidad del RETI-SEHOP y de los datos que en el mismo se incluyen, es contribuir a la mejora de la asistencia de los niños con cáncer, al conocimiento del cáncer infantil en España y al estudio de sus causas, por medio de la investigación epidemiológica, la cual se concreta en estudios de supervivencia, de incidencia y de los factores causales. La tarea del RETI-SEHOP beneficia y beneficiará a todos los niños afectados de cáncer en España.

-El RETI-SEHOP mantiene medidas de seguridad para evitar cualquier acceso indebido a la información que contiene. En ningún tipo de investigación y bajo ninguna circunstancia, se hace pública la identificación de pacientes que han sido inscritos en el Registro.

-Con el fin de poder contribuir mejor a los fines enunciados y manteniendo siempre las garantías de confidencialidad, el RETI-SEHOP podrá comunicar y recabar sus datos de otros registros de cáncer, de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), de los hematólogos y oncólogos pediatras informantes del Registro, de investigadores que formen parte de proyectos conjuntos con el Registro y de otras fuentes de información que permitan el seguimiento del estado vital y de salud de los pacientes. En la web del RETI-SEHOP puede consultar la información detallada (<http://www.uv.es/rnti>)

-El RETI-SEHOP está ubicado en la Universidad de Valencia, que es la responsable del fichero; y donde, de acuerdo con la Ley 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición, mediante escrito, acompañado de documento identificativo, ante el RETI-SEHOP, Facultad de Medicina, Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Avda. Blasco Ibáñez, 15, 46010 Valencia.

Etiqueta identificativa del paciente  
Utilizar la etiqueta habitual del hospital

Fecha y firma  
(padre/madre/tutor)

## ANEXO VIIc. Consentimiento informado del RETI-SEHOP de 2019 hasta la fecha


**REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES INFANTILES  
RETI-SEHOP**
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**


Hospital: \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, con DNI: \_\_\_\_\_  
[nombre y apellidos del padre/madre/tutor del paciente]y/o  
D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, con DNI: \_\_\_\_\_  
[nombre y apellidos del paciente]

Autorizo que se incluyan los datos en el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), habiendo sido informado de que:

-La finalidad del RETI-SEHOP y de los datos que en el mismo se incluyen, es contribuir a la mejora de la asistencia de los niños y adolescentes con cáncer, al conocimiento del cáncer infantil y del adolescente en España y al estudio de sus causas, por medio de la investigación epidemiológica, la cual se concreta en estudios de supervivencia, de incidencia y de los factores causales. La tarea del RETI-SEHOP beneficia y beneficiará a todos los niños y adolescentes afectos de cáncer en España.

-El RETI-SEHOP mantiene medidas de seguridad para evitar cualquier acceso indebido a la información que contiene. En ningún tipo de investigación y bajo ninguna circunstancia, se hace pública la identificación de pacientes que han sido inscritos en el Registro.

-Con el fin de poder contribuir mejor a los fines enunciados y manteniendo siempre las garantías de confidencialidad, el RETI-SEHOP podrá comunicar y recabar sus datos de otros registros de cáncer, de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), de los hematólogos y oncólogos pediatras y otros especialistas informantes del Registro, de investigadores que formen parte de proyectos conjuntos con el Registro y de otras fuentes de información que permitan el seguimiento del estado vital y de salud de los pacientes. En la web del RETI-SEHOP puede consultar la información detallada (<http://www.uv.es/rnti>)

-El RETI-SEHOP está ubicado en la Universidad de Valencia, que es la responsable del fichero; y donde, de acuerdo con lo dispuesto tanto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, como con la Ley 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición, mediante escrito, acompañado de documento identificativo, ante el RETI-SEHOP, Facultad de Medicina, Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Avda. Blasco Ibáñez, 15, 46010 Valencia.

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma: padre/madre/tutor del paciente

Firma: paciente

**ANEXO VIII. Hoja de información al paciente y consentimiento informado del Registro Internacional de Tumores Adrenocorticales Pediátricos (IPACTR)**

Spanish 10-20-11 final  
Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr  
Nombre del participante: Patient Name

IPACTR

Consent for Patient

Página 1 de 12  
Participantes ACT

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**REGISTRO INTERNACIONAL DEL TUMOR ADRENOCORTICAL PEDIÁTRICO**

*Cuando decimos "usted" en este formulario de consentimiento queremos decir usted o su hijo; "nosotros" significa los médicos y demás personal.*

Estamos solicitando su participación en un estudio de investigación. Se le está invitando a participar en este estudio porque le han diagnosticado un tumor adrenocortical, es decir, un tumor de la glándula suprarrenal, que se encuentra ubicada cerca del riñón. Debido a que el tumor es tan poco común, conocemos poco acerca de esta enfermedad. Los investigadores del Departamento de Oncología y Bioquímica y del Programa Internacional de Extensión de St. Jude Children's Research Hospital en los Estados Unidos están trabajando juntos para aprender más sobre esta enfermedad. Quisiéramos reunir información sobre estos raros tumores a nivel mundial. Esta información nos podría ayudar a comprender mejor la enfermedad. También podría ayudarnos a desarrollar mejores tratamientos en el futuro para niños con tumores adrenocorticales.

Se discutirá con usted el estudio de investigación. Después de que aprenda sobre el estudio, deberá leer este formulario de consentimiento. En él se explica también el estudio de investigación y en qué consiste su participación. Le alentamos a hacer preguntas en cualquier momento mientras aprende sobre el estudio de investigación. Si usted acepta participar en el estudio de investigación, le pediremos que firme este formulario de consentimiento. Le daremos una copia del formulario para que la conserve para referencia en el futuro.

Antes de que aprenda más sobre el estudio, es importante que sepa lo siguiente:

- Su participación en el estudio depende exclusivamente de usted.
- Las personas a cargo de este estudio (conocidas como investigadores principales) son el Dr. Raul Ribeiro, con quien se puede comunicar llamando al (901) 595-3694, y la Dra. Lisa McGregor, con quien se puede comunicar llamando al (901) 595-2573.
- Si decide no participar en el estudio, o decide retirarse del estudio en algún momento, todavía podrá recibir tratamiento médico de rutina.
- Este estudio lo patrocina St. Jude Children's Research Hospital

**¿Por qué se realiza este estudio?**

Estamos intentando obtener más información sobre las causas del cáncer adrenocortical. Los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Aprender sobre las características clínicas de los niños con tumores adrenocorticales.



## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 2 de 12

Participantes ACT

- Aprender cómo se trata a los niños con tumores adrenocorticales de diferentes partes del mundo. Esta información podría ayudarnos a aprender mejores maneras de tratar a los niños con estos tumores raros.
- Aprender más sobre la biología y la composición genética de estos tumores mediante el estudio de muestras de sangre y de tumor en un laboratorio de investigación. Esta información podría ayudarnos a conocer mejores maneras de tratar esta enfermedad en el futuro.

**¿Qué otras opciones hay?**

Puede optar por no participar en este estudio. Usted puede retirarse en cualquier momento. Si se retira del estudio, continuará recibiendo la misma atención médica que recibiría normalmente.

**¿Cuántas personas participarán en este estudio?**

No existe un límite en la cantidad de pacientes que pueden participar. Esperamos inscribir entre 15 y 20 pacientes nuevos por año.

**¿Qué se hará en este estudio?**

Su médico enviará información sobre usted a St. Jude Children's Research Hospital. La información enviada a los laboratorios de investigación de St. Jude no incluirá su nombre. Se lo identificará con un nombre en código para todos los estudios de investigación. Sólo su médico y los investigadores principales de este estudio tendrán acceso a su información. Si cambia de médico durante el estudio, intentaremos comunicarnos con su nuevo médico para brindarle cualquier información. Los investigadores principales de St. Jude podrían comunicarse directamente con usted para discutir cuestiones de seguimiento.

Este estudio comprende dos partes. La primera consiste en recolectar información clínica y del laboratorio para un registro destinado a conocer más sobre esta enfermedad. Le pediremos información a su médico sobre ciertas características de su enfermedad y sobre cómo fue tratada. Estas características incluyen lo siguiente:

- Edad
- Sexo
- Tipo de tumor
- Tamaño del tumor
- Presencia de enfermedad metastásica (enfermedad que se ha propagado a otras partes del cuerpo)
- Sitio(s) de la enfermedad metastásica
- Cualquier recurrencia y el tipo de recurrencia
- El tipo de tratamiento que recibe para este tumor
- El desarrollo de cualquier tumor secundario

## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 3 de 12

Participantes ACT

La segunda parte implica el estudio de sangre y tejido tumoral en un laboratorio de investigación para conocer más sobre la biología y la composición genética de los tumores adrenocorticales. Estos estudios de investigación se describen a continuación.

Estudios de investigación

Estas pruebas de investigación son voluntarias y usted puede optar por participar en todas, en algunas o en ninguna de estas pruebas. Si no acepta todas estas pruebas de investigación, podrá todavía participar en este estudio. Por favor, coloque sus iniciales y fecha la opción que elija al final del formulario de consentimiento.

*Tejido tumoral para los estudios de investigación genética*

Si sobra tejido tumoral de su cirugía o biopsia previas, y si acepta participar en esta investigación, se enviará una muestra del tumor a St. Jude para realizar estudios de investigación y conocer más sobre la biología y la composición genética de los tumores adrenocorticales.

*Sangre para los estudios de investigación genética*

Estudios anteriores han demostrado que una parte significativa de los pacientes con carcinoma adrenocortical nacieron con una mutación (anomalía) del gen p53. Estos pacientes están en riesgo de desarrollar otros cánceres en el transcurso de su vida. Usted se reunirá con un proveedor de atención médica capacitado en consejería genética (un proveedor que se especializa en enfermedades causadas por genes anormales en el nacimiento, y que puede brindar toda la información sobre riesgos futuros), y si usted acepta, determinaremos si tiene esta anomalía genética. También podrá optar por conocer o no los resultados de la prueba del gen p53. Si acepta participar en esta investigación, se enviará una muestra de sangre a St. Jude para realizar estudios de investigación y conocer más sobre la biología y la composición genética de los tumores adrenocorticales y al laboratorio clínico si desea conocer los resultados de la prueba del gen p53.

*Restos de tejido y sangre para el banco de tejidos*

El tejido incluye materiales de su cuerpo, tales como sangre y tejido del tumor. Luego de haberse realizado las pruebas de laboratorio descritas anteriormente, podrían sobrar sangre o tejido. Este tejido suele desecharse. Sin embargo, se le brindará la opción de aceptar que se guarde su tejido y sangre para investigaciones futuras. Desearíamos conservar este tejido en un "banco", oficialmente llamado Centro Principal de Recursos de Tejidos (Tissue Resources Core Facility, TRCF). Estas muestras son guardadas por personas capacitadas para manipular el tejido humano y para proteger la privacidad del paciente. Los especímenes están codificados y los nombres no se dan a conocer a los investigadores. Los investigadores ayudarán a recolectar el tejido sobrante de los participantes que acepten que se guarde para investigaciones. Usted no tiene que aceptar que se guarde su tejido a fin de participar en este estudio.

NIH/NCI ha desarrollado un folleto útil (en inglés y español) sobre la investigación de tejidos:  
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/resources/providingtissue>

## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 4 de 12

Participantes ACT

La investigación con tejido puede ayudar a conocer más sobre las causas del cáncer, cómo prevenirlo y cómo tratarlo. El tejido tumoral podría usarse para pruebas de genes (investigación genética). La investigación genética suele realizarse sobre el ADN y el RNA (materiales que conforman los genes) en las células tumorales. Usted no conocerá los resultados de estos estudios, que podrían realizarse dentro de muchos años. Los resultados de los estudios podrían publicarse en publicaciones médicas o científicas, pero usted no será nombrado ni descrito de ningún modo que pudiera usarse para identificarlo.

Las muestras del tumor serán etiquetadas con un código, de modo que no se las pueda vincular a usted. Las muestras del tumor serán congeladas y almacenadas en un laboratorio.

Usted puede optar por permitirnos o no que usemos el tejido tumoral para investigaciones. No importa qué decida hacer, ya que no afectará la atención que reciba. Asimismo, si presta su consentimiento ahora, podrá cambiar de parecer en cualquier momento. Si eso ocurriese, destruiríamos todo tejido sobrante almacenado en el banco de St. Jude.

**¿Cuánto tiempo participaré en el estudio?**

No hay límite de tiempo para este estudio. Cada año, el personal de St. Jude se comunicará con su médico para pedirle información sobre usted. No se conocerán su identidad ni dónde está siendo tratado.

**¿Qué pasa si me retiro del estudio?**

Usted podrá dejar de participar en el estudio en cualquier momento. Si lo desea, retiraremos toda la información sobre usted de la base de datos. No importa qué decida hacer, ya que no afectará la atención que reciba.

La elección de permitirnos conservar el tejido sobrante para investigaciones futuras depende de usted. No importa lo que decida hacer, ya que no afectará su atención. Si ahora decide que se puede conservar su tejido para las investigaciones, podrá cambiar de parecer en cualquier momento. Simplemente tendrá que comunicarse con nosotros y hacernos saber que no desea que usemos el tejido. Entonces se dejará de usar cualquier tejido restante para las investigaciones.

**¿Cuáles son los riesgos del estudio?**

Este estudio implica la recolección de datos y la investigación/el almacenamiento de muestras de tumor y de sangre. Su participación en este estudio no conllevará ningún riesgo médico o físico conocidos. El mayor riesgo es la posibilidad de que esta información pueda divulgarse accidentalmente con su nombre. Haremos todo lo posible para que esto no ocurra.

Hay muchas cosas que usted debe saber antes de permitir que se guarde su información.

1. Sus características clínicas, conforme se describe más arriba, serán guardadas bajo un código, el cual no podrá relacionarse con usted.

Revisión 3.0 con fecha: 28-07-2011

Fecha del documento de consentimiento: 28-07-2011

Fecha de aprobación de la IRB: 21/10/2011

## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR  
Página 5 de 12  
Participantes ACT

2. Usted podrá negarse a permitir que se use la información. Usted podrá retirarse de este estudio en cualquier momento, y nosotros eliminaremos su información de la base de datos.

**¿Cuáles son los beneficios del estudio?**

Puede ser que no reciba ningún beneficio de su participación en este estudio. Sin embargo, la información obtenida de este estudio podría ayudar a los investigadores a conocer más sobre la causa de los tumores adrenocorticales y la mejor manera de tratar la enfermedad.

**Pagos por el tiempo que pase participando en este estudio o para cubrir gastos:**

No se le pagará por su participación en este estudio.

**¿Qué sucederá si hay nueva información?**

Le notificaremos sobre cualquier cosa que aprendamos durante el transcurso del estudio que pudiera hacer que cambie de parecer sobre permanecer en el estudio. Se pondrá a disposición del público un resumen de todos los casos registrados y de las actividades del registro a través de Internet ([www.stjude.org](http://www.stjude.org)). Usted tiene el derecho de obtener más información sobre los resultados del estudio. Si le interesa averiguar más acerca de cuándo y cómo obtener los resultados de este estudio de investigación, puede llamar al Dr. Raul C. Ribeiro al (901) 595-3694 o a la Dra. Lisa McGregor al (901) 595-2573.

**¿Cómo me enteraré de los resultados de este estudio?**

El investigador compartirá con usted la información disponible sobre los resultados en general de este estudio. Si usted conocerá o no los resultados personales de su prueba se discutirá en otra parte de este documento. Los investigadores de St. Jude comparten información con los participantes de muchas maneras, incluyendo:

- Artículos en [www.StJude.org](http://www.StJude.org)
- En boletines informativos,
- En publicaciones médicas o científicas
- En los medios de comunicación

Los resultados de la investigación publicados sólo describirán grupos de participantes. La información que identifique a los individuos no aparecerá en publicaciones sobre la investigación u otros informes.

**¿Qué hay de la privacidad?**

Su información, incluyendo la muestra del tumor, se entregará a los laboratorios de investigación de St. Jude usando un código en lugar del nombre de su hijo(a). El código se conservará en su historia clínica en el consultorio de su médico. En su historia clínica también se guardará el consentimiento informado, del cual se conservará una copia en St. Jude.

Revisión 3.0 con fecha: 28-07-2011  
Fecha del documento de consentimiento: 28-07-2011

Fecha de aprobación de la IRB: 21/10/2011

## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 6 de 12

Participantes ACT

Mantendremos sus historias clínicas confidenciales en la medida permitida por la ley. El patrocinador y/o St. Jude podrán entregar o vender a otros su información de salud, sin identificadores, o podrán usarla para otros proyectos de investigación no nombrados en este formulario. El patrocinador, St. Jude, los Doctores Ribeiro y McGregor y su personal cumplirán con cualquier y toda ley relacionada con la privacidad de tal información. No existen planes de pagarle por el uso o la transferencia de esta información sin identificación.

**¿Qué hay de la compensación por enfermedad o lesiones?**

Este estudio no involucra ningún tratamiento. Por lo tanto, usted no está en riesgo de sufrir una lesión física o enfermedad como consecuencia del mismo. Sin embargo, si cree que ha sufrido alguna lesión debido a la participación en esta investigación, o si tiene alguna pregunta sobre la misma, puede comunicarse con el Dr. Raul Ribeiro en Memphis, TN, EE.UU. (Teléfono: 901-595-3694) o la Dra. Lisa McGregor en Memphis, TN, EE.UU. al (901) 595-2573. Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como sujeto en un estudio de investigación, puede llamar al Presidente de la Junta de Revisión Institucional de St. Jude en St. Jude. 901/595-3300.

## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 7 de 12

Participantes ACT

**RESUMEN DE INVESTIGACIÓN  
Y DERECHOS DE PRIVACIDAD  
INVESTIGACIÓN NO TERAPÉUTICA DE RIESGO MÍNIMO**

Versión de la IRB: 7 de enero de 2011

**La siguiente declaración describe sus derechos como participante de investigación en este estudio:**

- 1) Usted podrá hablar todo lo que desee con los investigadores acerca de las razones para realizar este estudio y sus riesgos.
- 2) Este estudio podrá conllevar riesgos que los investigadores u otros médicos aún desconocen.
- 3) Podremos usar sus muestras e información para desarrollar un nuevo producto o pruebas médicas para la venta. El Patrocinador, hospital, y los investigadores podrán beneficiarse si esto llegara a ocurrir. No existen planes para pagarle si sus muestras e información se usan para tal fin
- 4) No se le cobrará por su participación en este estudio de investigación. Si cuenta con seguro o está afiliado a un programa de beneficios del gobierno como TennCare o Medicaid, facturaremos a esa compañía o programa por muchos de los servicios que ofrecemos. Sin embargo, nuestra política es no facturar a los pacientes ni a sus familias por el costo de la atención médica. Esto incluye cualquier costo por participar en estudios de investigación.
- 5) Si resulta lesionado durante esta investigación, St. Jude tratará su lesión en la medida en que el hospital decida que sea razonablemente posible, utilizando el personal, los suministros y las instalaciones físicas del hospital. Cuando usted necesite más tratamiento del que St. Jude pueda proveer, lo ayudaremos a encontrar atención médica adecuada en otra parte. Para más detalles, llame al investigador, el Dr. Raul Ribeiro, al 901/595-3300. Si bien la política del hospital indica que no se deben realizar pagos en caso de lesiones provocadas por la participación en este estudio, usted no está renunciando a ninguno de sus derechos al firmar este formulario de consentimiento.
- 6) Si opta por no participar en este estudio, usted aun podría recibir atención médica rutinaria en St. Jude Children's Research Hospital. Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Si usted deja el estudio, podría continuar siendo tratado en St. Jude.
- 7) Usted recibió una copia del Aviso de Prácticas de Privacidad de St. Jude cuando se inscribió por primera vez en St. Jude. El mismo le informa cómo se podrá utilizar o dar a alguien fuera del hospital su información médica. Usted tiene derecho a leer el Aviso de Prácticas de Privacidad antes de firmar este formulario. Lo puede obtener en la parte inferior de cada página en el sitio Web de St. Jude: [www.stjude.org](http://www.stjude.org)
- 8) Tiene derecho a ver, copiar y solicitar cambios a su información protegida de salud que se utilizará o entregará a otros. Este formulario de consentimiento describe cualesquiera limitaciones a este derecho, tales como información de investigación que no verá hasta que se termine el estudio o que se utilizará solamente para fines de investigación.
- 9) Tal y como las leyes de Estados Unidos lo exigen, habrá una descripción de este ensayo clínico disponible en <http://www.ClinicalTrials.gov>. Este sitio Web no incluirá ninguna información que pueda identificarlo. Como mucho, el sitio Web incluirá un resumen de los resultados. Usted puede realizar búsquedas en este sitio Web cuando lo desee.

Revisión 3.0 con fecha: 28-07-2011  
Fecha del documento de consentimiento: 28-07-2011

Fecha de aprobación de la IRB: 21/10/2011

## (ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 8 de 12

Participantes ACT

- 10) Agencias federales tales como la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés), la Oficina de Protecciones para Investigaciones en Seres Humanos (OHRP, por sus siglas en inglés) o los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), la Junta de Revisión Institucional (IRB, por sus siglas en inglés) de St. Jude Children's Research Hospital, así como también otras agencias reguladoras, comités o personas involucradas en la supervisión de estudios de investigación, podrán examinar sus registros de investigación y ficha médica.
- 11) La información sobre usted que se podrá entregar a otros incluye lo siguiente:
- Las fichas médicas completas, incluidos detalles sobre el diagnóstico, la enfermedad, el tratamiento e información que se pueda anotar en los registros sobre diagnósticos o tratamientos pasados.
  - Información tomada como parte de este estudio de investigación, según se explica en este consentimiento informado
- 12) Después de que sus registros se entreguen a otros o sean utilizados por los mismos, St. Jude Children's Research Hospital no puede prometer que esa información no se siga entregando. Además, es posible que la información entregada no siga gozando de la protección de las leyes federales de privacidad.
- 13) St. Jude utiliza salvaguardas y medios razonables para proteger la seguridad y confidencialidad de los correos electrónicos y mensajes de texto, información en faxes, o del correo postal que se le envíe y que se reciba de usted. Sin embargo, St. Jude no puede garantizar la seguridad y confidencialidad de las comunicaciones hechas por correo electrónico, mensajes de texto, fax o correo postal. A pesar de que St. Jude haga todo lo posible por proteger la información privada, los correos electrónicos, mensajes de texto o faxes pueden ser electrónicamente obtenidos por otros usuarios, pueden ser modificados, reenviados, o usados sin permiso ni detección. Algunos riesgos posibles incluyen que la persona que envíe el correo electrónico, mensaje de texto, fax o correo postal pueda cometer un error al escribir la dirección postal o de correo electrónico, o pueda marcar al número equivocado al enviar un fax. Es posible que aun existan copias de respaldo de los mensajes de correo electrónico, mensajes de texto o faxes, incluso después de que el remitente o el destinatario hayan borrado una copia.
- 14) El permiso para usar y entregar a otros la información de salud protegida de su hijo vencerá cuando su hijo cumpla 18 años de edad. En ese momento, los investigadores podrán obtener el consentimiento de su hijo si desean continuar usando o divulgando la información de salud protegida de su hijo.
- 15) Usted podrá retirar el permiso para el uso o la divulgación de sus registros en cualquier momento, por cualquier motivo, con las siguientes excepciones:
- Cuando esa información ya se haya entregado o se haya utilizado según su permiso
  - Cuando la información se necesite para mantener la integridad del estudio
- 16) Para retirar su permiso, por favor complete un formulario llamado Revocación de Emisión de Autorización. Puede solicitar este formulario llamando al Funcionario de Privacidad de St. Jude al 901-595-6141. Debe enviar el formulario por correo o entregarlo personalmente a:

HIPAA Privacy Officer  
 St. Jude Children's Research Hospital  
 262 Danny Thomas Place  
 Memphis, TN 38105

Revisión 3.0 con fecha: 28-07-2011  
 Fecha del documento de consentimiento: 28-07-2011

Fecha de aprobación de la IRB: 21/10/2011

(ANEXO VIII continua)

Spanish 10-20-11 final

Núm. de identificación del participante: Med Rec Nbr

Nombre del participante: Patient Name

Consent for Patient

IPACTR

Página 9 de 12

Participantes ACT

17) Si tiene más preguntas acerca del estudio o acerca de alguna posible lesión derivada del tratamiento, puede llamar al Investigador Principal de este estudio, el Dr. Raul Ribeiro al 901-595-3300.

18) Puede obtener más detalles sobre sus derechos como participante en la investigación llamando al presidente de la Junta de Revisión Institucional al 901-595-4357, o al Defensor de Participantes de Investigación al 901-595-4644. Si está fuera del área de Memphis, llame gratuitamente al 1-866-583-3472 (1-866-JUDE IRB).

El personal le dará una copia de esta declaración firmada.



## ANEXO IX. Hojas de información al paciente/familiares y consentimientos informados del Registro Internacional Blastoma pleuropulmonar/Síndrome DICER1 (PPB/DICER1)

Nombre del participante (en letra de imprenta)

### Registro internacional del blastoma pleuropulmonar para PPB, DICER1 y afecciones asociadas

Registro internacional del PPB, Children's Minnesota  
2525 Chicago Avenue South, Minneapolis, MN 55404

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO/PERMISO DE LOS PADRES PARA LA PARTICIPACIÓN EN UNA INVESTIGACIÓN**

*Si usted es el padre, la madre o el tutor legal de un niño que puede participar en este estudio, se requiere su permiso. También es posible que se requiera la aceptación (el acuerdo) de su hijo.*

- Cuando decimos "usted" en este formulario de consentimiento, nos referimos a usted o a su hijo.
- Cuando decimos "nosotros" en este formulario de consentimiento, nos referimos a los médicos y a otro tipo de personal.

#### **¿POR QUÉ SE REALIZA ESTE ESTUDIO?**

La sede del Registro internacional de blastoma pleuropulmonar (PPB)/DICER1 se encuentra en Children's Minnesota y se lleva a cabo en colaboración con otras instituciones de todo el mundo. El objetivo del estudio del Registro internacional de PPB/DICER1 (para PPB, DICER1 y afecciones relacionadas) es mejorar los desenlaces de las personas que tienen PPB y otras afecciones relacionadas con el gen DICER1.

Se le ha pedido que participe en este registro porque usted o un familiar tienen una afección que puede asociarse con un gen llamado DICER1 o se ha detectado que tienen un cambio en el gen DICER1. Muchas personas con un cambio en el gen DICER1 están sanas. Sin embargo, es posible que algunos niños y adultos desarrollen tumores u otras afecciones. En este estudio, se busca entender más la función del gen DICER1 y la evolución clínica de afecciones asociadas con él, que incluyen PPB, nefroma quístico del riñón, tumor de Wilms, sarcoma, tumores de ovario, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides, pineoblastoma, blastoma de hipófisis y otros.

#### **¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN EL ESTUDIO?**

Calculamos que, cada año, se inscribirán alrededor de 30 a 80 personas de todo el mundo en el Registro internacional de PPB (para PPB, DICER1 y afecciones asociadas).

#### **¿QUÉ IMPLICA ESTE ESTUDIO?**

Para todas las personas inscritas en este registro: el participante y su equipo de atención médica decidirán el mejor tratamiento. El registro no exige ningún tratamiento específico ni estudios de obtención de imágenes como parte de esta investigación. El registro aporta orientación/pautas de tratamiento por escrito para afecciones específicas, que se determinan mediante la revisión de datos de pacientes anteriores del registro y otros grupos de investigación. Estas pautas están a disposición de los participantes, sus familias y el médico que brinda tratamiento. Sin embargo, no se requiere dicho tratamiento para la participación en el registro.

Si elige participar en este estudio, se revisará su historia clínica, los antecedentes familiares, los estudios de obtención de imágenes y el tejido tumoral. En el registro, también se usarán estos elementos para ver si se puede aprender algo para beneficiar en el futuro a otras personas con estas afecciones. Además, es posible que se usen muestras de sangre, de orina y de tejido para entender más estas afecciones y para desarrollar nuevos tratamientos. Si se detecta un tumor nuevo o recurrente u otra afección durante el tiempo que participe en este estudio, también quisiéramos obtener información sobre eso. Si usted o sus médicos lo quieren, el registro puede compartir información para guiar su tratamiento o seguimiento, pero estos no forman parte de la participación en el registro y están disponibles independientemente de que elija participar en él.

(ANEXO IX continua)

Algunas personas con estas afecciones se someterán a cirugía. Si se realiza una cirugía como parte de su atención médica, le pedimos su permiso para obtener tejido en el momento de la cirugía. Esto puede incluir tejidos conservados o no conservados, que incluyen tejidos “nuevos” enviados el día de la cirugía o el día posterior y congelados, o tejidos conservados enviados después de satisfacer todos los requisitos del diagnóstico. Estos tejidos sin identificación, que pueden guardarse de manera indefinida, pueden usarse para producir “líneas celulares” o usarse en investigaciones en el posible desarrollo de tratamientos nuevos.

A las personas que deban realizarse extracciones de sangre y/o punciones lumbares como parte de su atención médica también se les puede pedir que entreguen una muestra adicional de sangre o de líquido cefalorraquídeo en momentos específicos, como en el diagnóstico de una nueva afección, durante el tratamiento o después de la finalización del mismo. De modo similar, si se va a colocar una vía intravenosa (en una vena, IV) con un fin clínico, como una exploración mediante tomografía computada (*computed tomography*, CT), una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o una cirugía, le pedimos su permiso para obtener una muestra de sangre en ese momento, generalmente con la misma aguja que se usa para colocar la vía IV. En dichos momentos, también le pediremos que entregue una muestra de orina.

**Puede elegir excluirse de estas extracciones de sangre/obtencciones de muestras adicionales. Para ello, marque aquí: \_\_\_\_\_**

Si se obtuvieron muestras de sangre o de tejido previas en las instituciones donde recibió tratamiento y estas muestras todavía están disponibles, le pedimos su permiso para recuperarlas para estudios adicionales.

Análisis genéticos: El análisis de detección de *DICER1* es un análisis clínico. Si corresponde, se revisará el consentimiento para el análisis de detección de *DICER1* mediante un consentimiento clínico separado. El registro recomienda que los participantes reciban asesoramiento genético antes y después del análisis. Durante su participación en el registro, es posible que se identifiquen genes adicionales relacionados con estos tumores, o que obtengamos información esperada o inesperada del estudio de estas muestras. Si se considera que estos resultados son importantes para su salud futura o la salud de sus familiares, se lo notificará y posiblemente se le recomiende que se realice análisis adicionales para confirmar los descubrimientos.

**Si NO quiere que se le notifique si surgen resultados inesperados e importantes desde el punto de vista clínico, marque aquí: \_\_\_\_\_**

**¿CUÁNTO TIEMPO PARTICIPARÉ EN EL REGISTRO INTERNACIONAL DEL PPB PARA PPB, *DICER1* Y AFECCIONES ASOCIADAS?**

Independientemente del tratamiento que reciba, si recibe alguno, quisiéramos seguir haciéndole un seguimiento y obtener información sobre su salud cada año. Estar en contacto con usted y controlar su salud nos ayudará a entender los efectos a largo plazo del tratamiento.

También quisiéramos entender la manera en que las afecciones relacionadas con *DICER1* y el tratamiento podrían afectar a la calidad de vida. Es posible que se envíe un cuestionario breve aproximadamente cada 2 años después de la finalización del tratamiento (si corresponde). Se les pedirá a los padres que completen el formulario en el caso de niños menores de 18 años de edad y los niños de 5 a 18 años de edad podrán completar un formulario de informe para niños. Estas preguntas sobre la calidad de vida son opcionales.

**Si no quiere recibir estos cuestionarios sobre la calidad de vida aproximadamente cada dos años, marque aquí: \_\_\_\_\_**

## (ANEXO IX continua)

Se guardará el tejido tumoral de una cirugía de manera indefinida para usarlo para la investigación de las causas y el tratamiento del PPB, y las afecciones asociadas con el PPB y *DICER1*. Puede dejar de participar en cualquier momento. Sin embargo, si decide dejar de participar en el estudio, le sugerimos que primero hable con su médico de cabecera o un médico del registro de PPB.

**¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DEL ESTUDIO? ¿EN QUÉ SE DIFERENCIAN DE LOS RIESGOS DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR?**

Los registros del estudio se mantienen confidenciales. Los resultados se publican sin información que lo identifique, como su nombre o ubicación. Sin embargo, en cualquier estudio, hay un pequeño riesgo de violación de la confidencialidad. Las extracciones de sangre implican un bajo riesgo de moretones, infección y, en casos poco comunes, desmayos. Sin embargo, en este estudio los pinchazos con aguja se realizan según lo indicado desde el punto de vista clínico y solo se extrae una pequeña cantidad adicional (1 a 2 cucharaditas en cada ocasión, menos en el caso de niños pequeños).

**¿HAY BENEFICIOS POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

El registro de PPB compartirá con usted y su equipo de atención médica lo que se haya averiguado sobre el PPB y otras afecciones asociadas con *DICER1*, independientemente de si decide participar en el estudio. No es necesario participar para recibir información sobre el PPB o *DICER1*. Esperamos y contamos con que la información que se obtenga de este estudio los beneficie a usted y a otros niños y adultos en el futuro.

**¿QUÉ OTRAS OPCIONES HAY?**

Puede elegir participar o no en esta investigación. Usted dispone de la alternativa de no participar en esta investigación ni en ninguna investigación de este tipo. Si elige no participar, esta decisión no afectará a la atención que recibe del médico o el hospital.

**¿QUÉ SUCEDE CON LA PRIVACIDAD?**

Se hará todo lo razonablemente posible para proteger la confidencialidad de la información protegida sobre su salud. Esta información puede compartirse con otras personas o entidades para respaldar esta investigación, cumplir con sus responsabilidades, realizar la presentación de informes de salud pública y cumplir con las leyes, según corresponda. Quienes reciban la información protegida sobre la salud podrán compartirla con otras personas o entidades si las leyes los obligan a hacerlo, y quizá la compartan con otras personas o entidades que pueden estar obligadas o no a cumplir la norma federal de privacidad. Si bien hay personas y entidades con quienes debe compartirse la información protegida sobre su salud, según se describe en el siguiente párrafo, no es probable que se vea comprometida su confidencialidad.

**Las organizaciones que pueden ver y/o copiar su historia clínica con fines de investigación, garantía de calidad y análisis de datos incluyen:**

- El Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute, NCI*).
- La Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*).
- Otras agencias reguladoras que se encargan de mantener la seguridad de las investigaciones para las personas.
- La Oficina de Protección de Seres Humanos que Participan en Investigaciones (*Office of Human Research Protections, OHRP*).
- Los colaboradores del Registro internacional de PPB para PPB, *DICER1* y afecciones asociadas.
- El Comité de Revisión Institucional (*Institutional Review Board, IRB*) (Comité de Sujetos Humanos [*Human Subject's Committee*], Comité de Helsinki [*Helsinki Committee*], Comité de Revisión de Ética [*Ethics Review Board*]) del hospital donde lo atienden.

(ANEXO IX continua)

**¿CUÁLES SON LOS COSTOS?**

No hay ningún costo por participar en esta investigación. No recibirá ningún pago por participar en este Registro internacional de PPB para PPB, *DICER1* y afecciones asociadas.

**¿CUÁLES SON MIS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?**

La participación en este Registro internacional del PPB para PPB, *DICER1* y afecciones asociadas es voluntaria. Puede elegir no participar y puede retirarse del registro en cualquier momento.

**¿A QUIÉN DEBO LLAMAR SI TENGO PREGUNTAS O PROBLEMAS?**

**1. Si su hijo es paciente de Children's Minnesota:**

Para hacer preguntas, puede comunicarse con la oficina de coordinación del Registro internacional de PPB para PPB, *DICER1* y afecciones asociadas de Children's Minnesota: Dra. Kris Ann Schultz (teléfono: 612-813- 7121 o correo electrónico: krisann.schultz@childrensmn.org).

Si tiene preguntas sobre sus derechos como participante de una investigación o quejas que crea que no puede analizar con los investigadores, puede llamar al administrador del Comité de Revisión Institucional de Children's Minnesota al número 952-992-5440.

Si tiene preguntas o preocupaciones que considere que quisiera analizar con una persona que no forme parte del equipo de la investigación, también puede llamar al Coordinador de Relaciones Familiares (*Family Relations Liaison*) al número 612-813-7393.

**2. Si su hijo NO es paciente de Children's Minnesota:**

Puede analizar sus preguntas o preocupaciones con el equipo de la investigación o el equipo de atención médica que le brinda tratamiento. El médico de su hijo puede indicarle que consulte con un administrador del Comité de Investigaciones o de Ética local del hospital que también puede ayudarlo. Usted también puede elegir analizar la participación con personal de apoyo del hospital de su hijo, como trabajadores sociales o asesores que brindan apoyo familiar.

También puede llamar al administrador del Comité de Revisión Institucional de Children's Minnesota ubicado en Edina, Minnesota, EE. UU., al número 952-992-5440.

**¿DÓNDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?**

Según lo exigen las leyes de los EE. UU., se dispondrá de una descripción de este ensayo clínico en <http://www.ClinicalTrials.gov>. Este sitio web no incluirá información que permita su identificación. A lo sumo, incluirá un resumen de los resultados. Puede consultar este sitio web en cualquier momento.

Recibirá una copia de este formulario. También puede pedir una copia del protocolo (plan del estudio completo).

**FIRMA**

**Su firma a continuación significa que ha leído la información anterior, que ha analizado este estudio con el médico y su personal, y que ha decidido participar en función de lo que ha leído y analizado.**

**Acepto participar en este estudio.**

Nombre del participante (en letra de imprenta) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del participante si tiene 18 años o más \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma del padre/la madre/el tutor \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

(ANEXO IX continua)

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Ciudad, estado, país, código postal: \_\_\_\_\_

Número(s) de teléfono: \_\_\_\_\_

Dirección de correo electrónico: \_\_\_\_\_

MÉTODO DE CONTACTO PREFERIDO: \_\_\_\_\_

Le he explicado este estudio de investigación de manera detallada al participante y, en mi opinión, se brindó suficiente información sobre los riesgos y los beneficios como para tomar una decisión fundamentada. Le comunicaré al participante de manera oportuna los cambios en el procedimiento o los riesgos y los beneficios, si se produjeran.

Firma del médico/investigador que obtiene el consentimiento \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Responda también esta pregunta:**

Los investigadores que estudian el PPB y *DICER1* quisieran obtener su permiso para comunicarse con usted en el futuro si se identifican nuevos temas de investigación para los cuales su participación resultaría útil. ¿Le gustaría que se comuniquen con usted en el futuro en relación con estudios de investigación adicionales asociados con este?

\_\_\_\_\_ **Acepto que se comuniquen conmigo en el futuro.**

N.º del IRB 1611-130

Aprobación inicial del IRB: 6/12/2016

Aprobación actual del IRB: 11/10/2022

(ANEXO IX continua)



**Autorización para entregar/solicitar información  
Registro internacional de PPB/DICER1**



Teléfono: 612-813-7121

Fax: 612-813-7108

Correo electrónico: [dicer1@childrensmn.org](mailto:dicer1@childrensmn.org)

<b>Información del paciente</b>	NOMBRE: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____ Dirección: _____ Ciudad/estado/país/código postal/código del país: _____		
<b>Clínica/hospital/ proveedor de atención médica Indique el hospital y/o la clínica específicos (¿Quién tiene la información que quiere entregar?)</b>	Nombres de los médicos: _____ Nombre del hospital/de la clínica: _____ Dirección: _____ Ciudad/estado/código postal o código del país/país: _____		
<b>Parte receptora (¿A dónde quiere que se envíe la información? ¿Quién puede obtener la información?)</b>	Nombre: <b>Registro internacional de PPB/DICER1</b> Dirección: <b>910 E. 26th St., Suite LL-08</b> Ciudad/estado/país/código postal/código del país: <b>Minneapolis, MN 55404 EE. UU.</b>		
<b>Información que se entregará (¿Qué información quiere que se envíe o entregue? Marque la casilla que corresponda)</b>	<input type="checkbox"/> <b>Todos los registros</b> , si corresponde <input type="checkbox"/> Informes de patología <input type="checkbox"/> Informes radiológicos <input type="checkbox"/> Notas clínicas <input type="checkbox"/> Informes de laboratorio <input type="checkbox"/> Notas quirúrgicas <input type="checkbox"/> Imágenes de radiología digitales (CD)	<input type="checkbox"/> Informes resumidos del alta hospitalaria <input type="checkbox"/> Informes sobre consultas <input type="checkbox"/> Antecedentes e informes físicos <input type="checkbox"/> Informes de los análisis genéticos; árbol genealógico <input type="checkbox"/> Muestras patológicas de diagnóstico: cortes, bloques y rollos	<input type="checkbox"/> Planes de quimioterapia y/u otra documentación sobre el tratamiento <input type="checkbox"/> Informes de radioterapia; resumen del tratamiento inicial y la finalización del tratamiento <input type="checkbox"/> <b>Otra:</b> Especifique
<p>Entiendo que la información incluida en mi historia clínica (la de mi hijo) puede incluir información relacionada con enfermedades de transmisión sexual, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También puede incluir información sobre servicios de salud conductual o mental, abuso infantil y el tratamiento del alcoholismo y la drogadicción.</p> <p>Esta autorización <b>no tiene fecha de vencimiento</b>, pero entiendo que tengo el derecho de revocarla en cualquier momento. Entiendo que, si interrumpo esta autorización, debo hacerlo enviándole un aviso por escrito al Registro de PPB. Entiendo que la interrupción de esta autorización no aplicará para la información que ya se haya entregado o dado a conocer.</p> <p>Entiendo que la autorización de la entrega de esta información sobre la salud es voluntaria. Puedo negarme a firmar esta autorización. Entiendo que puedo inspeccionar o copiar la información que se usará o entregará. Entiendo que cualquier entrega de la información implica la posibilidad de que se vuelva a entregar y es posible que la información no esté protegida por las normas federales de privacidad.</p>			
<b>SECCIÓN DE FIRMAS</b>			
_____ <i>Nombre del padre, de la madre, del tutor o del paciente (en letra de imprenta)</i>		_____ <i>Relación con el paciente</i>	
_____ <i>Firma del padre, de la madre, del tutor o del paciente</i>		_____ <i>Fecha de la firma</i>	
_____ <i>Dirección de correo electrónico del padre, de la madre, del tutor o del paciente</i>			

---

(ANEXO IX continua)

---

Nombre del participante (en letra de imprenta)

**Registro internacional de blastoma pleuropulmonar  
(para PPB, *DICER1* y afecciones asociadas)**

**Registro internacional del PPB, Children's Minnesota**  
2525 Chicago Avenue South, Minneapolis, MN 55404

**Formulario de aceptación para niños o adolescentes de 7 a 17 años de edad**

Te pedimos que participes en un estudio de investigación porque tienes blastoma pleuropulmonar (*pleuropulmonary blastoma*, PPB) o una afección relacionada. En este estudio, queremos aprender más sobre el PPB y las afecciones relacionadas, y la manera de tratarlos, con la esperanza de ayudarte a ti y a otros niños y adultos en el futuro. Según las experiencias y las investigaciones anteriores, el registro brinda una guía para el tratamiento y el seguimiento de estas afecciones, pero tus médicos decidirán tu plan de tratamiento específico, y lo analizarán contigo y con tus padres. Como parte de este estudio, se envía al registro información sobre tu afección y la manera en que recibes tratamiento. Al compartir esta información, esperamos conocer más rápido las mejores maneras de tratar el PPB y otras afecciones.

Si te han realizado una biopsia o una cirugía, los investigadores del registro recibirán una muestra del tejido que se extrajo, de modo que puedan averiguar en el futuro cómo y, tal vez, por qué existen estos tumores, y por qué algunas personas presentan PPB u otras afecciones que se relacionan con el PPB. La muestra provendrá de la cirugía, por lo que no deberá realizarse ningún procedimiento adicional para obtenerla. En ciertas circunstancias en las que te extraigan sangre, te realicen una punción lumbar o te coloquen una vía intravenosa (en una vena, IV) para tu atención, se obtendrá una muestra adicional en el mismo momento y se enviará al registro. También se obtendrá una muestra de orina en estos momentos.

Además, te preguntaremos cómo estás y cómo te sientes después del diagnóstico. Con el permiso de tu padre, tu madre o tu tutor, es posible que enviemos un cuestionario breve a tu casa cada año para que ellos lo completen y nos lo devuelvan. Asimismo, podemos pedirte que completes un formulario cada dos años. Esto es opcional.

Tus padres o tu tutor y los médicos pueden ayudarte a decidir si vas a participar en este registro. Analiza el tema con ellos. Tú y tus padres tienen la opción de participar en el estudio. Si eliges participar en este estudio ahora pero más tarde decides que no quieres hacerlo, puedes hablar con tu padre o tu madre sobre retirarte de este estudio. Si quieres dejar de participar en este estudio, puedes hacerlo y esto no afectará a tu derecho a recibir otros tratamientos y servicios. Nadie se enojará o disgustará contigo.

---





(ANEXO IX continua)

## **Registro internacional de blastoma pleuropulmonar/*DICER1* (para PPB, *DICER1* y afecciones relacionadas)**

**Registro internacional de PPB, Children's Minnesota**  
2525 Chicago Avenue South, Minneapolis, MN 55404  
**FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN SEGÚN LA HIPAA**  
**Ley de Responsabilidad y Portabilidad de Seguro Médico**  
**(Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA)**

### **Autorización para usar/entregar información protegida sobre la salud para investigación**

- *Cuando decimos “usted” en este formulario de consentimiento, nos referimos a usted o a su hijo.*
- *Cuando decimos “nosotros” en este formulario de consentimiento, nos referimos a los médicos y a otro tipo de personal.*

La ley de privacidad de los Estados Unidos (Ley de Responsabilidad y Portabilidad de Seguro Médico [HIPAA]) protege la información sobre la salud que permite la identificación personal (información protegida sobre la salud). La ley de privacidad requiere que usted firme una autorización para que los investigadores puedan usar o entregar la información protegida sobre su salud para fines de investigación en el estudio titulado **Registro internacional del PPB para PPB, *DICER1* y afecciones asociadas.**

#### **¿QUÉ INFORMACIÓN PROTEGIDA SOBRE LA SALUD SE PUEDE USAR O ENTREGAR?**

La información personal sobre su salud que se puede usar o entregar en la realización de esta investigación incluye:

- Iniciales, fecha de nacimiento, código postal, país de residencia, raza, origen étnico.
- Antecedentes y diagnóstico de la enfermedad que tiene.
- Información específica sobre el tratamiento que ha recibido, incluidos los tratamientos anteriores que le hayan realizado.
- Resultados de exploraciones físicas y procedimientos quirúrgicos.
- Información sobre otras afecciones que pueden afectar a su tratamiento.
- Datos médicos, que incluyen resultados de análisis genéticos y de laboratorio, mediciones del tumor, radiografías y exploraciones, y resultados de patología.
- Resultados de pruebas para controlar y detectar efectos secundarios, que incluyen pruebas auditivas, pruebas cardíacas, pruebas pulmonares, capacidad de aprendizaje.
- Información sobre efectos secundarios que pueda tener y la manera en que se trataron.
- Información a largo plazo sobre su estado de salud general y el estado de la enfermedad.

#### **¿PARA QUÉ SE USARÁ LA INFORMACIÓN PROTEGIDA SOBRE SU SALUD?**

**Si tiene PPB:** La razón principal para usar la información sobre su salud es poder realizar investigaciones sobre tratamientos para el PPB e investigaciones científicas y biológicas sobre el PPB. El PPB es una enfermedad maligna muy poco común que se manifiesta en los pulmones de niños pequeños. Se presenta en cuatro formas: los tipos I, II y III. Como es tan poco común, nunca se dio la situación del tratamiento concordante de un grupo grande de niños y, por lo tanto, el éxito del tratamiento es muy difícil de evaluar.

**Si tiene una afección asociada con el PPB:** El PPB parece asociarse con algunas otras afecciones (como quistes en los riñones) y, en algunos casos, parece estar determinado genéticamente por la delección del gen *DICER1*. Una vez más, dado que el PPB es tan poco común, no se conoce la totalidad de las enfermedades asociadas con él. Tampoco se conoce la cantidad ni la frecuencia de otras enfermedades posiblemente relacionadas con *DICER1*.

(ANEXO IX continua)

Además de en estas actividades de investigación sobre el PPB y afecciones asociadas con el PPB, la información protegida sobre la salud se comparte cuando es necesario garantizar que estas investigaciones cumplen con las normas legales, institucionales y de acreditación. Esta información también puede compartirse para comunicar eventos adversos (complicaciones de la terapia) o situaciones que pueden ayudar a evitar poner en riesgo a otras personas. Otros motivos incluyen el tratamiento, el pago o las operaciones de atención médica.

**¿QUIÉN PUEDE ENTREGAR LA INFORMACIÓN PROTEGIDA SOBRE SU SALUD/SOBRE LA SALUD DE SU HIJO A LOS INVESTIGADORES?**

Si acepta participar en este estudio, los investigadores y el personal del estudio pueden obtener la información personal protegida sobre su salud de sus médicos, clínicas y hospitales o de usted. Sus registros se guardarán en Children's Minnesota.

**¿CON QUIÉN SE COMPARTIRÍA LA INFORMACIÓN PROTEGIDA SOBRE LA SALUD?**

La información protegida sobre su salud se puede compartir con las siguientes partes:

- El Instituto Nacional del Cáncer.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos.
- Otras agencias reguladoras que se encargan de mantener la seguridad de las investigaciones para las personas.
- La Oficina de Protección de Seres Humanos que Participan en Investigaciones.
- Los colaboradores del Registro internacional del PPB para PPB, DICER1 y afecciones asociadas de Washington University, St. Louis, MO; University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido; y Children's National Medical Center and ResourcePath, Washington DC.
- El personal clínico del hospital que no participa en el estudio, pero que puede involucrarse en su atención si es potencialmente importante para el tratamiento.
- Su seguro médico o pagador, si fuera necesario, para garantizar el pago de cualquier tratamiento cubierto que no se pague a través de la investigación.
- El Comité de Revisión Institucional (Comité de Sujetos Humanos, Comité de Helsinki, Comité de Revisión de Ética) del hospital donde lo atienden.

**¿CUÁL ES LA POSIBILIDAD DE QUE LA INFORMACIÓN PROTEGIDA SOBRE SU SALUD VUELVA A ENTREGARSE?**

Se hará todo lo razonablemente posible para proteger la confidencialidad de la información protegida sobre su salud. Esta información puede compartirse con otras personas o entidades para respaldar esta investigación, cumplir con sus responsabilidades, realizar la presentación de informes de salud pública y cumplir con las leyes, según corresponda. Quienes reciban la información protegida sobre la salud podrán compartirla con otras personas o entidades si las leyes los obligan a hacerlo, y quizá la compartan con otras personas o entidades que pueden estar obligadas o no a cumplir la norma federal de privacidad. Si bien hay personas y entidades con quienes debe compartirse la información protegida sobre su salud, según se describe en este párrafo y en la sección previa de este formulario, no es probable que se vea comprometida su confidencialidad.

**¿QUÉ SUCEDE SI NO FIRMO ESTE FORMULARIO DE PERMISO?**

Si no firma este formulario de permiso, no participará en este Registro internacional de PPB (para PPB, DICER1 y afecciones asociadas).

**¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO SE USARÁ O COMPARTIRÁ LA INFORMACIÓN PROTEGIDA SOBRE SU SALUD CON OTRAS PERSONAS O ENTIDADES?**

No hay una fecha programada en la que esta información se destruya o se deje de usar. Esto se debe a que la información que se reúne con fines de investigación se sigue analizando durante muchos años más. No es posible determinar cuándo se completará esto. Por ello, esta autorización no tiene fecha de vencimiento.



## ANEXO X. Hojas de información al paciente/familias y consentimientos informados del Registro Internacional de Tumores del estroma ovárico y testicular (OTST)

Nombre del participante  
(en letra de imprenta)

*Registro Internacional de Tumores Estromales de Ovario y Testículo*  
Children's Minnesota  
910 26th St. East Ste, LL08, Minneapolis, MN 55404 USA  
347 North Smith Avenue, St. Paul, MN 55102 USA

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA LA INVESTIGACIÓN

#### INTRODUCCIÓN

Se le pide que participe en un registro de investigación sobre el cáncer infantil; este es para niños, adolescentes y adultos que tienen un tumor de ovario o de testículo muy poco común. El registro es una recopilación de información clínica y muestras biológicas (tejido tumoral y sangre) de personas con tumores de ovario o testículo muy poco comunes. Para participar, es necesario obtener su aceptación, pero esto es su decisión.

- Si usted es el padre, la madre o el tutor legal de un niño o adolescente que puede ser incluido en este registro, se requiere su permiso para que se le incluya.
- Según las prácticas del hospital donde se atiende al niño o adolescente, si este tiene la edad suficiente para entender algunos aspectos de la atención médica (generalmente entre 7 y 17 años), es posible que se requiera su "aceptación" (acuerdo), además del consentimiento del padre, la madre o el tutor legal.

La investigación está coordinada por el Registro Internacional de Tumores Estromales de Ovario y Testículo (*International Ovarian & Testicular Stromal Tumor Registry, OTST*) con sede en Children's Minnesota, St. Paul y Minneapolis, Minnesota, USA. Las personas incluidas en este formulario de consentimiento para la investigación pueden recibir atención en Children's Minnesota o en otras instituciones de todo el mundo.

Este registro consta de dos partes:

Parte 1: Obtención de datos de los niños, adolescentes y adultos con tumores de ovario o testículo muy poco comunes y del tratamiento que reciben. Las personas con diagnóstico de tumor de ovario o testículo muy poco común recibirán tratamiento según las decisiones del hospital donde los atienden. Se obtendrá la información sobre el tratamiento administrado y sobre la evolución de ahí en adelante

Parte 2: La segunda parte de este estudio implica investigaciones sobre la biología de los tumores de ovario y testículo muy poco comunes y las causas genéticas posibles. Esto implica la obtención de información sobre los antecedentes médicos familiares y la obtención de muestras de tumor, tejido cercano o sangre para realizar las investigaciones biológicas.

#### **Pacientes en Children's Minnesota:**

Usted puede decidir que su hijo o adolescente participe o que no lo haga. Las investigaciones como esta incluyen solo a las personas que eligen participar. Dedique el tiempo que necesite a tomar una decisión sobre la participación. Puede analizar su decisión con amigos, familiares u otras personas de confianza que lo aconsejen. También puede analizarla con el equipo de atención médica. Si tiene preguntas, puede pedirle más explicaciones al médico o al personal del registro.

- **Pacientes que no reciben tratamiento en Children's Minnesota:**

Un integrante del personal del registro puede explicarle este proyecto de investigación. Se le recomienda que revise este registro con el médico que lo trata. Dedique el tiempo que necesite para tomar una decisión sobre

## (ANEXO X continua)

la participación. Puede analizar su decisión con amigos, familiares u otras personas de confianza que lo aconsejen. Si tiene preguntas, puede pedirle más explicaciones al personal del registro.

**¿QUÉ ES EL REGISTRO INTERNACIONAL DE OTST?**

El registro recopila información acerca del tratamiento que reciben las personas con tumores de ovario o testículo muy poco comunes. Cuando se hayan recopilado los casos suficientes y haya pasado el tiempo suficiente para aprender cómo responden los niños, adolescentes y adultos, los resultados estarán disponibles para que los médicos puedan aprender cuáles son las terapias más beneficiosas.

Las personas con tumores estromales de ovario o testículo muy poco comunes o sus familiares también han compartido que presentan otras condiciones médicas, que sugieren una diferencia genética, como una alteración del ADN (una mutación), que puede predisponer a algunos familiares a padecer tumores estromales poco comunes u otras condiciones y pueden heredarse de generación en generación. La mayoría de las personas en familias con casos de tumores muy poco comunes no presentan otras condiciones médicas.

**¿POR QUÉ SE CREÓ EL REGISTRO?**

En resumen, los objetivos del Registro Internacional de OTST son:

- 1) Obtener datos sobre el tratamiento y los resultados de las personas con tumores de ovario y testículo muy poco comunes. Para hacer esto, el registro recopilará información sobre su expediente médico y le enviará un cuestionario de seguimiento a usted o la institución donde lo tratan para saber cómo se encuentra usted o su hijo o adolescente.
- 2) Obtener los antecedentes médicos familiares, y obtener y guardar muestras de tumores estromales de ovario y testículo muy poco comunes con el fin de obtener más información sobre la biología y los factores genéticos de estos tipos de tumores. Para hacer esto, el registro estudiará el tejido que sobre o el tejido cercano normal que se extirpa por razones clínicas durante la cirugía.

**¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN EL REGISTRO?**

Durante los primeros 15 años del estudio planeamos inscribir a unas 300 personas de todo el mundo en el registro internacional.

**¿CUÁNTO TIEMPO PARTICIPARÁ USTED O SU HIJO O ADOLESCENTE EN EL REGISTRO?**

Se le hará un seguimiento por tiempo indefinido a usted o su hijo O adolescente a fin de determinar el desenlace del tumor de ovario o testículo muy poco común. El tejido tumoral y los antecedentes médicos familiares se guardarán de manera indefinida.

**¿USTED O SU HIJO O ADOLESCENTE PUEDEN DEJAR DE PARTICIPAR EN ESTE REGISTRO?**

Sí. Usted puede decidir dejar de participar o que su hijo o adolescente deje de participar en este registro en cualquier momento. Comuníquese al Registro Internacional OTST y/o dígame a su médico o al médico que atiende a su hijo o adolescente que desea revocar el permiso para participar. La información de contacto se incluye en otras partes de este formulario de consentimiento. Su médico o el médico que atiende a su hijo o adolescente les seguirá atendiendo independientemente de la decisión de dejar de participar en este registro.

Si usted o su hijo o adolescente deja de participar en este estudio, no será posible eliminar la información de los resúmenes de los datos del estudio que ya estén incorporados en las presentaciones o publicaciones científicas. Las investigaciones futuras y resúmenes del estudio no incluirán esta información.

(ANEXO X continua)

**¿CUÁLES SON LOS RIESGOS POR PARTICIPAR EN EL REGISTRO?**

No existen riesgos médicos específicos para usted o su hijo o adolescente por ser incluido en este registro. Usted o su hijo o adolescente recibirá la misma atención médica de los médicos y del hospital independientemente de que participe o no en este registro. Existe un riesgo leve de que pueda ocurrir una pérdida de la confidencialidad debido a que su historia clínica o la de su hijo o adolescente se comparta con este registro. Se toman varias medidas para mantener la confidencialidad de toda la información personal, como se describe a continuación.

**¿HAY BENEFICIOS POR PARTICIPAR EN EL REGISTRO?**

La revisión central del tejido de diagnóstico puede beneficiar de manera directa a usted o su hijo o adolescente. Contar con sus datos médicos o los de su hijo o adolescente en el registro ayudará de manera indirecta a los médicos e investigadores a obtener más información sobre los tumores muy poco comunes y su tratamiento. La información puede ser útil en el tratamiento de los tumores de ovario y testículo muy poco comunes en el futuro. Además, el estudio de las muestras biológicas en este registro puede mejorar la comprensión de lo que causa los tumores de ovario y testículo muy poco comunes y las condiciones médicas asociadas, la manera de detectarlas con antelación, la forma de predecir qué personas serán susceptibles en las familias, y tal vez cómo tratar estos tumores con más éxito.

**¿QUÉ OTRAS OPCIONES HAY SI NO SE PARTICIPA EN EL REGISTRO INTERNACIONAL DE OTST?**

Puede elegir participar en esta investigación o no hacerlo. Este registro intenta reunir un grupo grande de pacientes con tumores de ovario y testículo muy poco comunes para evaluar los resultados del tratamiento que reciben y para realizar estudios de la biología y la genética de estos tumores. No participar en esta investigación o en ninguna otra es una alternativa disponible para usted.

Si elige no participar, esto no afectará la atención que recibirá usted o su hijo o adolescente del médico o del hospital donde lo atienden.

Este registro no determina cómo se debe tratar a las personas con tumores de ovario y testículo muy poco comunes. Los médicos y los colegas que lo atiendan a usted o a su hijo o adolescente tomarán esas decisiones.

Su consentimiento es obligatorio para participar en este registro. Varias instituciones animan a los pacientes a participar en registros similares porque es la única manera práctica de recopilar información de un grupo grande de personas con una condición muy poco común.

**¿SE MANTENDRÁ LA PRIVACIDAD DE LA INFORMACIÓN MÉDICA?**

Haremos todo lo posible para asegurarnos de que se mantenga la privacidad de la información personal de su expediente médico o del expediente médico de su hijo o adolescente. Las oficinas del registro guardarán los archivos y los datos en computadoras protegidas con contraseña dentro de oficinas cerradas con llave. Si la información de este registro se publica o se presenta en conferencias científicas, no se utilizará su nombre o el nombre de su hijo o adolescente ni ninguna otra información personal. No podemos garantizar la privacidad absoluta, pero la probabilidad de que la información personal se entregue a otra persona es muy pequeña.

**¿CUÁLES SON LOS COSTES POR PARTICIPAR?**

No hay ningún coste para los participantes de esta investigación. Ni usted ni su hijo o adolescente recibirá un pago por la participación en este registro.



(ANEXO X continua)

Los investigadores que estudian los tumores de ovario y testículo muy poco comunes desearían obtener su permiso para poder ponerse en contacto con usted en el futuro si se identifican nuevos temas de investigación sobre este tipo de tumores para los cuales su participación sería útil.

¿Acepta que se pongan en contacto con usted en el futuro con respecto a estudios de investigación adicionales y especiales sobre los tumores de ovario y testículo muy poco comunes? (Usted no está obligado a aceptar esto).

\_\_\_\_\_ **Acepto que se pongan en contacto conmigo en el futuro.**

\_\_\_\_\_ **No acepto que no se pongan en contacto conmigo en el futuro.**

**SI ACEPTA:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ciudad, estado, código postal: \_\_\_\_\_

Número de teléfono: \_\_\_\_\_

Dirección de correo electrónico: \_\_\_\_\_



(ANEXO X continua)

Usted o su hijo o adolescente pueden participar en la parte 1 para la obtención de información sobre los tumores estromales muy poco comunes, incluso si no desea participar en la parte 2 relativa a la investigación sobre la biología de los tumores. De manera alternativa, usted o su hijo o adolescente puede participar en la investigación sobre la biología de los tumores sin participar en la parte 1.

**Parte 2: Recopilación y almacenamiento de las muestras biológicas con fines de investigación**

Esta sección de este formulario de consentimiento trata sobre los estudios de investigación de la biología de los tumores de ovario y testículo muy poco comunes, y de los posibles factores genéticos que pueden ser responsables de algunos casos de estos tumores. Estas actividades de investigación son independientes de la obtención de datos sobre el tratamiento de los tumores de ovario y testículo muy poco comunes.

En este formulario de consentimiento se adjunta un documento llamado *How is Tissue Used for Research?* (Cómo se utiliza el tejido para realizar investigaciones).

**ELECCIÓN DE LAS OPCIONES SOBRE LA PARTICIPACIÓN EN EL REGISTRO INTERNACIONAL DE OTST**

Uno de los padres puede autorizar la participación de su hijo o adolescente en la parte 2: Registro de investigaciones biológicas. Lea la información que se incluye a continuación y piense en su decisión. No importa lo que decida hacer, esto no afectará la atención que su hijo o adolescente recibe para el tumor de ovario o testículo muy poco común.

1. El tejido y/o la sangre de mi hijo o adolescente se puede enviar al Registro Internacional de OTST para usarse en investigaciones sobre los tumores de ovario y testículo muy poco comunes.

**SÍ**    **NO**    Iniciales \_\_\_\_\_

2. Una persona de la oficina del Registro Internacional de OTST puede ponerse en contacto conmigo en el futuro acerca de investigaciones en el futuro.

**SÍ**    **NO**    Iniciales \_\_\_\_\_

**Su participación o la de su hijo o adolescente en el Registro Internacional de OTST**

*Acepto permitir que se obtengan mis antecedentes médicos familiares o los de mi hijo o adolescente. También acepto permitir que se extraigan y se guarden muestras de tejido y que cualquier tejido sobrante del tumor de ovario o testículo muy poco común (si está disponible) se guarde para realizar estudios de investigación relacionados con los tumores de ovario y testículo muy poco comunes.*

\_\_\_\_\_  
Firma de padre/madre/tutor legal

\_\_\_\_\_  
Relación con el sujeto

\_\_\_\_\_  
Fecha

**DECLARACIÓN DEL TESTIGOS:**

(ANEXO X continua)

El participante no ha podido leer o firmar este consentimiento debido a la razón siguiente:

- El participante no ha podido leer la información
- El participante tiene una discapacidad visual
- El participante no habla inglés
- El participante tiene una discapacidad física que le impide firmar el formulario de consentimiento. Describa:

\_\_\_\_\_

- Otro (especifique): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo                      Nombre del testigo (en letra de imprenta)                      Fecha

**Para el consentimiento de los participantes que no hablan inglés cuando se usa intérprete:**

Como alguien que entiende el idioma inglés y el idioma que habla la persona sujeto del presente formulario, declaro que la versión en inglés del formulario del consentimiento se interpretó en el idioma de la persona sujeto del presente formulario y que se le dio la oportunidad de hacer preguntas.

\_\_\_\_\_  
Firma del intérprete                      Nombre del intérprete (en letra de imprenta)                      Fecha

**O:**

**Declaración de una persona que no es intérprete:**

Como alguien que entiende el idioma inglés y el idioma que habla la persona sujeto del presente formulario, declaro que la versión en inglés del formulario del consentimiento se interpretó en el idioma de la persona sujeto del presente formulario y que se le dio la oportunidad de hacer preguntas.

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que no es intérprete                      Nombre (en letra de imprenta)                      Fecha

N.º del IRB: 1111-112

Aprobación de activación 12/08/2011  
Aprobación más reciente del IRB 27 de julio de 2022

(ANEXO X continua)

**Aceptación informada del Registro Internacional de OTST**

Children's Minnesota 910 26<sup>th</sup> East Suite, LL08, Minneapolis, MN 55404 USA 347  
 North Smith Avenue, St. Paul, MN 55102 USA

**Para niños o adolescentes que tienen entre 7 y 17 años de edad**

Te pedimos que participes en un estudio de investigación porque tienes un tumor de ovario o testículo muy poco común. Un estudio de investigación es cuando los médicos trabajan juntos para aprender nuevas formas de ayudar a las personas que están enfermas. En este estudio, queremos obtener más información sobre los tumores de ovario y testículo muy poco comunes y cómo tratarlos. Haremos esto obteniendo los registros con los tratamientos para los niños con tumores de ovario y testículo muy poco comunes. Tus médicos decidirán un plan de tratamiento específico para ti y te lo explicarán a ti y a tus padres o tutores legales.

Hemos estado hablando con tus padres y tutores legales sobre este estudio. Necesitamos su permiso para obtener información sobre el tumor que tienes y el tratamiento que el médico recomienda. Queremos incluirte también.

Como parte de este registro, se enviará la información sobre la enfermedad que tienes, la cirugía y los otros tratamientos posibles a la oficina de investigación del estudio del Registro Internacional de OTST. Los médicos de todo el mundo quieren compartir información sobre el tratamiento de niños y adolescentes que tienen un tumor de ovario o testículo muy poco común. Al compartir información, podemos aprender rápidamente las mejores maneras de tratar el cáncer. Usaremos un número generado por computadora para mantener tu identidad segura.

Con tu permiso, los investigadores también recibirán una muestra de tejido tumoral que se extirpó para que puedan obtener información en el futuro sobre cómo y tal vez por qué se presentan los tipos de cáncer con tumores de ovario y testículo muy poco comunes. La muestra provendrá de la cirugía que se te realizó, así que no se necesitará ningún procedimiento adicional para obtenerla.

Tu madre, tu padre o tu tutor legal te ayudarán a decir si quieres participar o no este estudio científico. Habla acerca del estudio con ellos. Y pregúntale a tu médico todas las preguntas que tengas. Tú y tus padres o tutores legales podéis elegir si queréis participar en este estudio. Si eliges participar ahora, pero quieres dejar de participar en el futuro, puedes hablar con tus padres o tutores legales acerca de dejar de participar. Si esa es tu elección, esto no afectará tu derecho a recibir tratamientos y servicios. Nadie se enojará contigo.

**Responde las siguientes preguntas encerrando en un círculo SÍ o NO y escribiendo tus iniciales.**

El tejido y/o la sangre que obtengan se puede enviar al Registro Internacional de OTST para usarse en investigaciones sobre los tumores de ovario y testículo muy poco comunes.

**SÍ NO** Iniciales \_\_\_\_\_

1. Una persona de la oficina del Registro Internacional de OTST puede comunicarse conmigo en el futuro para pedirme que participe en más investigaciones.

**SÍ NO** Iniciales \_\_\_\_\_

Acepto participar en este estudio.

\_\_\_\_\_  
 Aceptación del niño/adolescente

\_\_\_\_\_  
 Fecha

(ANEXO X continua)

***Para el profesional:***

Si el niño o adolescente *no firma* el formulario, pero usted cree que ha *aceptado activamente*, documéntelo en este formulario. Indique las conductas específicas (*el niño asintió con la cabeza, el niño dijo "OK" después de describirle el procedimiento, etc.*).

---

---

---

---

---

*Investigador*

---

*Fecha*

N.º del IRB: 1111-112

Aprobación de activación 12/08/2011  
Aprobación más reciente del IRB 27 de julio de 2022

## (ANEXO X continua)

Aprobación más reciente del IRB 07/27/2022  
**Autorización para compartir/solicitar información**

**Registro Internacional de OTST**  
 Teléfono: (612) 813-7121 Fax: (612) 813-7108

Fecha de nacimiento ( <i>mes, día, año</i> )	
	(Dirección)
Nombre del paciente ( <i>primer nombre, segundo nombre, apellido</i> ) y ( <i>nombre de soltera</i> )	(Ciudad/estado/código postal)
	Teléfono (de casa/celular)
	(Dirección de correo electrónico)

**Autorizo la entrega por parte de:****Para entregar a:**

<input type="checkbox"/> International OTST Registry Office, Children's Minnesota, 910 East 26 <sup>th</sup> St, Suite LL08 Minneapolis, MN 55404 EE. UU. Teléfono: (612) 813-7121 Fax: (612) 813-7108	<input type="checkbox"/> International OTST Registry Office, Children's Minnesota, 910 East 26 <sup>th</sup> St, Suite LL08, Minneapolis, MN 55404 EE. UU. Teléfono: (612) 813-7121 Fax: (612) 813-7108
<input type="checkbox"/> Otro _____ <i>Hospital/clínica/otro</i>	<input type="checkbox"/> Otro _____ <i>Hospital/clínica/otro</i>
_____ <i>Dirección</i>	_____ <i>Dirección</i>
_____ <i>Ciudad/estado/código postal</i>	_____ <i>Ciudad/estado/código postal</i>

**Información que se entregará:**

<input type="checkbox"/> Todos los registros enumerados <input type="checkbox"/> Visitas a la sala de emergencias <input type="checkbox"/> Notas clínicas <input type="checkbox"/> Informes radiológicos <input type="checkbox"/> Informes de patología <input type="checkbox"/> Informes de radioterapia <input type="checkbox"/> Antecedentes médicos familiares <input type="checkbox"/> Otros: _____	<input type="checkbox"/> Antecedentes y exploración física <input type="checkbox"/> Historias clínicas de oncología <input type="checkbox"/> Imágenes radiológicas <input type="checkbox"/> Muestras de patología <input type="checkbox"/> Resúmenes de altas hospitalarias	<input type="checkbox"/> Notas del hospital <input type="checkbox"/> Informes de laboratorio <input type="checkbox"/> Informes quirúrgicos <input type="checkbox"/> Informes genéticos <input type="checkbox"/> Plan de trabajo de la quimioterapia
---	---	---

Entiendo que la información en mi historia clínica (la de mi hijo) puede incluir información relacionada con enfermedades de transmisión sexual, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También puede incluir información sobre servicios de salud conductual o mental, abuso infantil y el tratamiento del alcoholismo y la drogadicción.

Esta autorización no tiene fecha de vencimiento, pero entiendo que tengo el derecho a revocarla en cualquier momento. Entiendo que si cancelo esta autorización, debo hacerlo enviándole un aviso por escrito al Registro de OTST. Entiendo que la interrupción de esta autorización no aplicará para la información que ya se haya entregado o dado a conocer.

Entiendo que la autorización de la entrega de esta información sobre la salud es voluntaria. Puedo negarme a firmar esta autorización. Entiendo que puedo inspeccionar o copiar la información que se usará o entregará. Entiendo que cualquier entrega de la información implica la posibilidad de que se vuelva a entregar y es posible que la información no esté protegida por las normas federales de privacidad.

Nombre de padre, madre, tutor legal o paciente (en letra de imprenta)

Fecha de la firma

Firma de padre, madre, tutor legal o paciente

Relación con el paciente

Dirección/ciudad/estado/código postal

Teléfono de casa de padre, madre, tutor legal o paciente

Teléfono del trabajo de padre, madre, tutor legal o paciente

(ANEXO X continua)

## Formulario de autorización HIPAA

Nombre del participante  
(en letra de imprenta)

### *Registro Internacional de Tumores Estromales de Ovario y Testículo*

Children's Minnesota  
910 26th St. East Ste, LL08, Minneapolis, MN 55404 USA  
347 North Smith Avenue, St.Paul, MN 55102 USA

### **Ley de Responsabilidad y Portabilidad de Seguro Médico**

### **Autorización para el uso/la divulgación de información de salud protegida con fines de investigación**

La ley de privacidad de los Estados Unidos (Ley de Responsabilidad y Portabilidad de Seguro Médico [HIPAA, por sus siglas en inglés]), protege la información sobre su salud/la salud de su hijo o adolescente que permite la identificación individual (información protegida sobre la salud). La ley de privacidad requiere que usted firme una autorización para permitir que los investigadores utilicen o divulguen la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente con los fines de investigación del estudio titulado **Registro Internacional de Tumores Estromales de Ovario y Testículo (Registro Internacional de OTST)**.

### **¿Qué información protegida sobre la salud se puede usar o divulgar?**

La información individual sobre su salud/la salud de su hijo o adolescente que se puede usar o divulgar para realizar esta investigación incluye:

- Iniciales, fecha de nacimiento, código postal, país de residencia, raza, origen étnico.
- Los antecedentes y el diagnóstico de la enfermedad que tiene usted o su hijo o adolescente.
- Información específica sobre el tratamiento que recibió, incluidos los tratamientos anteriores que haya recibido.
- Resultados de exploraciones físicas, procedimientos quirúrgicos.
- Información sobre otras afecciones médicas que pueden afectar al tratamiento que recibe usted/su hijo o adolescente.
- Datos médicos, incluidos resultados de análisis de laboratorios, mediciones del tumor, radiografías y exploraciones y resultados de patología.
- Los resultados de los análisis para controlar los efectos secundarios que incluyen pruebas auditivas, pruebas cardíacas, pruebas pulmonares, capacidad de aprendizaje.
- Información sobre los efectos secundarios que pueda tener usted o su hijo o adolescente y la manera en que se trataron.
- Información a largo plazo sobre su estado de salud general y el estado de la enfermedad que tiene usted o su hijo o adolescente.

## (ANEXO X continua)

**¿Para qué se usará la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente?**

El motivo principal para utilizar la información sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente es poder realizar investigaciones sobre los tratamientos para los tumores de ovario y testículo muy poco comunes e investigaciones biológicas. Debido a que los tumores de ovario y testículo son muy poco comunes, nunca ha habido un tratamiento constante para un grupo grande de niños y, por lo tanto, el éxito del tratamiento es muy difícil de juzgar. Tampoco se conoce la causa genética y la prevalencia de una enfermedad genética posible.

Además de estas actividades de investigación, la información protegida sobre la salud se comparte cuando es necesario para garantizar que esta investigación cumple con los estándares legales, institucionales y de acreditación. Esta información también se puede compartir para comunicar eventos adversos (complicaciones de la terapia) o situaciones que pueden ayudar a evitar que otras personas estén en riesgo. Otros motivos incluyen el tratamiento, el pago o las operaciones de atención médica.

**¿Quién puede entregar la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo a los investigadores?**

Si usted acepta o acepta que su hijo o adolescente participe en este estudio, los investigadores del estudio y el personal que trabaja con ellos pueden obtener información individual protegida sobre la salud del niño de los médicos, las clínicas y los hospitales que lo atienden a usted o a su hijo o adolescente.

**¿Con quién se compartiría la información protegida sobre la salud?**

La información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente se puede compartir con las siguientes personas o entidades:

- El Instituto Nacional del Cáncer.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos.
- Otras agencias reguladoras involucradas en mantener la seguridad de las investigaciones para las personas.
- La Oficina de Protección de Seres Humanos en la Investigación.
- Los colaboradores del Registro Internacional de OTST en ResourcePath, LLC y la universidad Washington University St. Louis
- El personal clínico del hospital donde lo atienden a usted o a su hijo o adolescente que no participa en el estudio, pero que puede estar involucrado en la atención que reciben usted o su hijo/adolescente, si puede ser importante para el tratamiento.
- Su compañía de seguro médico o pagador, si es necesario, para garantizar el pago de cualquier tratamiento cubierto que no se pague a través de la investigación.
- El Comité de Revisión Institucional (Comité de Sujetos Humanos; Comité de Helsinki; el Comité de Revisión de Ética) en Children's Minnesota.

**¿Cuál es la posibilidad de que se vuelva a divulgar la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente?**

Se hará todo lo necesario para proteger la confidencialidad de la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente. Es posible que esta información se comparta con otras personas para respaldar esta investigación, llevar a cabo sus responsabilidades, realizar informes de salud pública y cumplir con la ley, según corresponda. Las personas que reciban la información protegida sobre la salud pueden compartirla con otras personas o entidades si la ley se lo exige y la pueden compartir con otras personas que pueden estar obligadas a seguir o no la normativa de privacidad federal. Aunque hay personas con quienes se debe compartir la información protegida sobre su salud o la de su hijo adolescente como se indica en este párrafo y en la sección anterior de este formulario, no es probable que se comprometa su confidencialidad o la de su hijo o adolescente.

**¿Qué sucede si no firmo este formulario de permiso?**

(ANEXO X continua)

Si usted no firma este formulario de permiso, usted o su hijo o adolescente no participará en el Registro Internacional de OTST para el que se está considerando su participación.

**¿Durante cuánto tiempo se usará o compartirá con otras personas o entidades la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo/adolescente?**

No hay una fecha programada en la que esta información se vaya a destruir o ya no se vaya a usar. Esto es debido a que la información que se obtiene con fines de investigación continúa analizándose durante muchos años más. No es posible determinar cuándo finalizará esto. Debido a esto, esta autorización no tiene fecha de vencimiento.

**¿Cuáles son sus derechos o los de su hijo o adolescente después de firmar este formulario de autorización?**

Usted o su hijo o adolescente tiene derecho a dejar de participar en esta investigación. Usted tiene derecho a revocar por escrito su permiso para usar o compartir la información protegida sobre la salud obtenida durante esta investigación, excepto en la medida en que los investigadores ya se hayan basado en su permiso para realizar la investigación y las actividades relacionadas como la supervisión. Incluso si revoca su permiso, las instituciones involucradas en esta investigación pueden conservar y usar o entregar la información necesaria para la integridad del estudio. Una vez que se retire el permiso y usted o su hijo o adolescente ya no participe en el estudio, no se obtendrá más información privada sobre la salud. Si desea retirar su permiso, comuníquese con el investigador y se le pedirá que complete un formulario por escrito.

Usted tiene derecho a elegir no firmar este formulario. Si decide no firmar, usted o su hijo o adolescente no participará en esta investigación. Si se niega a firmar, esto no afectará la atención presente o futura que usted o su hijo o adolescente recibe en la institución donde recibe tratamiento ni causará ningún castigo ni pérdida de los beneficios a los que de otro modo tiene derecho.

Si usted o su hijo o adolescente decide compartir información privada sobre la salud con cualquier persona o entidad que no esté relacionada directamente con esta investigación, es posible que la ley federal diseñada para proteger su privacidad ya no proteja la información compartida.

**¿Cuáles son sus derechos o los de su hijo/adolescente para tener acceso a la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo/adolescente?**

Sujeto a determinadas limitaciones legales, tiene el derecho a tener acceso a la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente que (1) se genere durante esta investigación y que se relacione con el tratamiento o el pago proporcionado y (2) no esté exenta según determinadas leyes y normativas. Solamente puede acceder a esta información una vez que los análisis del estudio se hayan completado. Para solicitar esta información deberá comunicarse con el médico que lo atiende a usted o a su hijo o adolescente o con el Comité de Revisión Institucional en Children's Minnesota. Usted no tendrá acceso a los hallazgos de las investigaciones futuras en las que se use el material guardado en el banco de tejido que se estableció en este estudio (tejido que le haya extirpado a usted o a su hijo o adolescente).

Al firmar este formulario, autoriza al equipo de investigación del registro que administra este estudio a usar y divulgar la información protegida sobre su salud o la salud de su hijo o adolescente para los fines que se describen anteriormente. También permite que los médicos que lo atienden a usted o a su hijo o adolescente y otros proveedores de atención médica divulguen información sobre su salud o la salud de su hijo/adolescente para cumplir con los objetivos descritos arriba.

Si todavía no ha recibido una copia del "aviso de prácticas de privacidad" del hospital, puede solicitar una. Si tiene preguntas o preocupaciones sobre sus derechos de privacidad, debe comunicarse con el Comité de Revisión Institucional o la Oficina de Privacidad de Pacientes en Children's Minnesota.



---

(ANEXO X continua)

### SECCIÓN DE CERTIFICACIONES Y FIRMAS

**Yo soy el sujeto de la investigación o estoy autorizado para actuar en nombre del sujeto. He leído esta información y recibiré una copia de este formulario de autorización después de firmarlo.**

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente (sujeto de la investigación)  
(en letra de imprenta)

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente (sujeto de la investigación) O del representante  
autorizado del sujeto de la investigación (como el padre, la madre  
o el tutor)

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del representante autorizado del sujeto de la  
investigación (en letra de imprenta)


\_\_\_\_\_  
Relación del representante con el sujeto de  
la investigación (*por ejemplo: "padre",  
"madre" o "tutor"*)

Explique la relación del representante autorizado con el paciente (sujeto de la investigación) e incluya una descripción de la autoridad del representante para actuar en nombre del sujeto (por ejemplo: "padre o madre del paciente; paciente muy joven para firmar por sí mismo" o "tutor legal del paciente; paciente muy joven para firmar por sí mismo");

\_\_\_\_\_  
N.º del IRB: 1111-112

\_\_\_\_\_  
Aprobación de activación 12/08/2011  
Aprobación más reciente del IRB 27 de julio de 2022

## ANEXO XI. Consentimiento informado para el Tratamiento de Procesos Malignos Infantiles (modelo del Hospital Universitario Cruces)

 <p><b>Osakidetza</b> GURUTZETAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES</p> <p><b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO DE PROCESOS MALIGNOS INFANTILES</b></p>	<p><b>APELLIDOS</b></p> <p><b>NOMBRE</b>&lt;&lt;NOMBRE&gt;&gt;</p> <p><b>FECHA NACIMIENTO</b></p> <p><b>C.I.C.</b> &lt;&lt;CIC&gt;&gt;</p> <p><b>Nº HISTORIA</b> &lt;&lt;IDHISTORIA&gt;&gt;</p>
<p><b>FECHA C.I.:</b> _____ <b>SERVICIO:</b> ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA <b>Fecha propuesta:</b> _____</p>	
<p><b>A. Nombre del médico que le informa:</b> _____</p>	
<p><b>B. ¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente del cual es usted padre, madre o representante legal ha sido diagnosticado en nuestra unidad de: .....</li> <li>Se trata de una enfermedad maligna cuyo tratamiento y pronóstico se haya influenciado por múltiples factores: edad, localización y extensión de la enfermedad, situación clínica del paciente, etc... Todos estos puntos le son explicados por el/los médicos responsables de su tratamiento. Los pediatras oncológicos de este centro, en colaboración con otros centros oncológicos de nuestro país y extranjeros, trabajan conjuntamente para diseñar el mejor tratamiento para este tumor. Los pilares fundamentales del tratamiento habitualmente son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La utilidad de cada uno de estos tratamientos y su indicación o no en este proceso específico le será explicada por los profesionales responsables en cada momento.</li> <li>El empleo de las distintas modalidades terapéuticas: combinación de agentes quimioterápicos, cirugía y radioterapia, según el caso, pueden conseguir la curación de la enfermedad o una mayor supervivencia.</li> </ul>	
<p><b>Alternativas:</b> Las disponibles para el beneficio del paciente en el momento actual y que le son comunicados al paciente.</p>	
<p><b>C. ¿QUÉ RIESGOS TIENE?</b></p>	
<p>El tratamiento específico lleva asociado una serie de procedimientos y riesgos:</p>	
<p><b>1. Derivados del estudio para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Extracciones de sangre para el diagnóstico, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento de los posibles efectos secundarios derivados del uso de los medicamentos a utilizar.</li> <li>Estudios de médula ósea mediante aspirados y/o biopsias en la cresta iliaca o esternón que pueden conllevar dolor en la zona de la punción y en circunstancias excepcionales infección secundaria o formación de hematomas.</li> <li>Pruebas radiológicas cuyos riesgos potenciales les serán explicados por los profesionales responsables de su realización.</li> <li>Punciones lumbares para administrar medicación y tratar la enfermedad en el sistema nervioso central o para comprobar la evolución de la misma a dicho nivel. Los riesgos potenciales de este procedimiento son dolor local, infección secundaria, hematomas, vómitos, cefaleas y síntomas neurológicos derivados de la medicación administrada o de la irritación que puede producir la propia punción. En situaciones excepcionales existe la posibilidad de ocasionar daño cerebral.</li> <li>Cirugía con fines diagnósticos y/o terapéuticos cuyos riesgos potenciales les serán explicados por los profesionales responsables de su realización.</li> </ul>	
<p><b>2. Derivados del tratamiento quimioterápico.</b> Se llama quimioterapia a la administración de diversos medicamentos que tratan de destruir las células cancerosas. Suelen usarse en combinación para aumentar su efectividad constituyendo la poliquimioterapia. Todos ellos tienen probada eficacia frente a la enfermedad que su hijo/a padece, formando parte de un protocolo de tratamiento llevado a cabo por múltiples centros de oncología infantil españoles y extranjeros. La finalidad de la quimioterapia es atacar a las células tumorales tratando de evitar su crecimiento local, su diseminación y en muchas ocasiones hacer operables tumores que de entrada, por su tamaño o por su localización, no lo son.</p>	
<p>Aunque estos medicamentos van dirigidos a dañar las células tumorales también dañan a células "normales" de nuestro organismo y que comparten con las tumorales algunas características, como es su rápido crecimiento (células de la sangre, células del aparato digestivo, folículos pilosos...), constituyendo lo que se llaman "efectos secundarios de la quimioterapia". Estos efectos indeseados pueden aparecer a pesar de usar los medicamentos a las dosis correctas en función del peso, la edad y las circunstancias especiales del paciente.</p>	
<p>Estos efectos secundarios pueden ser divididos en:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inmediatos:</b> Los que se presentan muy cercanos a la administración del fármaco. Son principalmente vómitos, pérdida del apetito, cambio de humor, molestias abdominales, dolores musculares, reacciones alérgicas, fiebre, flebitis y dolor en la zona de administración, etc... Todos ellos son habitualmente de poca intensidad, bien tolerados y existen medidas de apoyo y medicamentos para hacerlos llevaderos. Un efecto indeseado es el que se deriva de la posible extravasación local de un medicamento y el consiguiente riesgo de quemadura de la piel y tejidos circundantes a la zona de extravasación. Este riesgo se reduce con el uso de catéteres centrales. En el caso de su hijo/a el médico le explicará la conveniencia o no de colocar un catéter y de qué tipo, variando esto en función de los quimioterápicos a usar, edad del paciente, duración total del tratamiento, etc...</li> <li><b>Mediatos:</b> Los que aparecen en los días posteriores al tratamiento. Los más frecuentes son la caída del cabello, que habitualmente se recupera al finalizar el tratamiento, la toxicidad sobre la médula ósea; la toxicidad sobre la médula ósea suele ser transitoria y se recupera pasados unos días. Durante estos días se produce un descenso de las cifras de hemoglobina que puede hacer necesario el uso de transfusiones de glóbulos rojos. Igualmente descienden las plaquetas que son las células sanguíneas que participan en la coagulación de la sangre. Su descenso puede dar origen a hemorragias y hacer preciso el uso de transfusiones de plaquetas para evitar riesgos, de los cuales será informado por el Servicio de Hematología. Las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, que suelen ser imprescindibles, pueden ocasionar reacciones alérgicas, a veces severas, e infecciones (como hepatitis), aunque todas las medidas contempladas por la ley para control y manejo de estos productos, son observadas en este hospital.</li> </ul>	

## (ANEXO XI continua)

Finalmente también descienden los glóbulos blancos que son los responsables de defender al organismo frente a las infecciones. Contra esto en algunos casos puede ser necesaria una medicación que acelera la recuperación de las defensas y medidas de apoyo que pueden incluir antibióticos. A pesar de ello estas infecciones en ocasiones pueden ser muy graves y comprometer la vida del paciente.

Estos efectos secundarios comentados son los que con más frecuencia se presentan, pero existen otros específicos para cada fármaco y que a veces son dependientes de la propia idiosincrasia (predisposición) del paciente, pudiendo producirse situaciones no deseadas a pesar de la correcta dosificación y adecuada administración del medicamento. Son conocidos y para evitar sus riesgos se ponen en marcha medidas de apoyo y prevención. A pesar de todo, algunos pueden ser graves y poner en riesgo vital al paciente o determinar algunas secuelas a largo plazo.

- **Tardíos:** Se deben a la toxicidad específica sobre órganos especialmente sensibles a algunos fármacos (pulmón, aparato cardiocirculatorio, sistema hormonal, sistema reproductor, etc.) Para evitarla se aplican medidas de prevención durante los tratamientos, se realizan controles clínicos y/o analíticos antes, durante y después de dichos tratamientos, y finalmente se realiza un seguimiento a lo largo de años en la consulta externa de la unidad.  
Éstas son las más frecuentes aunque existen otras muchas de mucha menor frecuencia y a veces absolutamente imprevisibles porque son dependientes de cada individuo.
  - Desarrollo de segundo tumor: Finalmente existe el riesgo de desarrollar en muy raras ocasiones una enfermedad maligna secundaria distinta a la inicial, que aparece años después del tratamiento y que pueden relacionarse con el empleo de los quimioterápicos y de la radioterapia.
3. **Existe el riesgo de que la enfermedad no responda adecuadamente al tratamiento**, o de que se produzca la recaída de la misma durante dicho tratamiento o una vez finalizado éste.

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todo el personal implicado de este hospital está dispuesto para intentar solucionarlas.

*Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:*

.....

.....

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Puede hacerlo en la consulta o el día de la exploración.

**D. CONSENTIMIENTO ADICIONAL**

La actividad que se le va a realizar puede ser de utilidad con fines de investigación y docentes para otro personal sanitario, por lo que le pedimos su consentimiento para que podamos utilizar esta información con estos fines. En ningún caso aparecerán sus datos personales.

**E. DECLARO:**

- Que he sido informado por el médico de las ventajas e inconvenientes de la realización de esta actividad y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

EN CONSECUENCIA,  DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE EL PROCEDIMIENTO Y  
 PARA QUE LA ACTIVIDAD PUEDA SER UTILIZADA CON FINES DOCENTES O INVESTIGADORES

Firma del paciente

Firma del Médico solicitante y/o realizador responsable

Nombre..... Nombre/s...../.....

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D./Dña.

D.N.I.

Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):

Firma:

**REVOCACIÓN:**

De la prueba

De su utilización con fines docentes o investigadores

Don/Doña..... con D.N.I. n°.....

(Paciente / Representante legal / Familiar / Allegado: **Táchese lo que no proceda**)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento/ utilización con fines docentes o investigadores, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....(Lugar y fecha)

Fdo: El Médico

Fdo: El Paciente

Fdo El representante legal, familiar o allegado

**ANEXO XII.** Sistema de clasificación de recomendaciones en guías clínicas basado en la evidencia. Adaptado de <sup>(319)</sup> en la última revisión (enero de 2017) del comité de guías ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica)

Categoría, grado	Definición
<b>Grados de la recomendación</b>	
<b>A</b>	Sólida evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial; muy recomendable
<b>B</b>	Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado; generalmente recomendado
<b>C</b>	La evidencia insuficiente de la eficacia o del beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, ...); opcional
<b>D</b>	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso; generalmente no recomendado
<b>E</b>	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o para un resultado adverso; nunca recomendado
<b>Calidad de la evidencia</b>	
<b>I</b>	Evidencia de al menos un gran ensayo clínico aleatorizado controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad
<b>II</b>	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o ensayos grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metaanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada
<b>III</b>	Estudios prospectivos de cohortes
<b>IV</b>	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles
<b>V</b>	Estudios sin grupo control, informes de casos, opiniones de expertos

## ANEXO XIII. Consentimiento Informado del paciente para compartir sus datos en las Redes Europeas de Referencia (ERN) para Enfermedades Raras para el cuidado del paciente y creación de una base de datos de enfermedades raras <sup>(315)</sup>



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE PARA COMPARTIR SUS DATOS 04/05/2018  
 en  
 LAS REDES EUROPEAS DE REFERENCIA PARA ENFERMEDADES RARAS  
 para  
 EL CUIDADO DEL PACIENTE Y LA CREACIÓN DE UNA BASE DE DATOS DE ENFERMEDADES RARAS

### ¿QUÉ SON LAS REDES EUROPEAS DE REFERENCIA Y CÓMO ME PUEDEN AYUDAR?

- Las Redes Europeas de Referencia (las RER) son redes de profesionales sanitarios de toda Europa que trabajan en favor de las enfermedades raras. Están establecidos por la Directiva 2011/24 / UE relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.
- Las RER existen para permitir la colaboración entre los profesionales sanitarios para ayudar a pacientes con enfermedades poco comunes y otras condiciones que necesitan procedimientos terapéuticos muy especiales.
- Con su consentimiento y de acuerdo con las leyes de protección de datos nacionales y europeas, su caso puede ser transmitido a la(s) RER mencionada(s) anteriormente para que los profesionales sanitarios de dicha RER puedan ayudar a su médico a determinar su diagnóstico y su plan de tratamiento.
- Para que la RER pueda ayudar a establecer su plan de tratamiento, los datos recogidos sobre usted en este hospital tienen que poder ser compartidos con profesionales sanitarios de otros hospitales, algunos de los cuales pueden ubicarse en otros países europeos. Su médico puede informarle de los países participantes en la(s) RER relacionada (s) con su enfermedad.
- Su tratamiento seguirá siendo llevado a cabo por los profesionales sanitarios que ya le estaban tratando.
- Sus datos no serán compartidos con terceros sin su consentimiento, y si decide no compartir sus datos, sus médicos seguirán tratándole lo mejor posible.



### ¿CUÁLES SON MIS DERECHOS?

- Tiene derecho a decidir si desea dar o no su consentimiento para compartir sus datos con la(s) RER.
- Si hoy decide dar su consentimiento, puede cambiar de opinión en cualquier momento. Su médico le explicará cómo puede eliminar sus datos de los registros si así lo desea. Es posible que no se pueda eliminar la información que ya fue utilizada para su tratamiento.
- Tiene derecho a recibir información sobre los propósitos para los que se utilizarán sus datos y sobre quién tendrá acceso a ellos. Su médico puede informarle sobre quién puede proporcionarle estos datos si desea obtener más información.
- Tiene derecho a ver qué datos se han almacenado sobre usted y también a hacer correcciones en caso de que observe errores. También puede tener derecho a bloquear o borrar sus datos.
- El hospital que ha recopilado sus datos es el responsable de sus datos. Debe abordar sus solicitudes relacionadas con sus datos en 30 días.
- Dicho hospital tiene el deber de asegurarse de que sus datos se procesen de forma segura y de informarle si ha habido una violación de seguridad en los datos.
- Si tiene alguna preocupación acerca de cómo se han procesado sus datos puede ponerse en contacto con su médico o con las autoridades nacionales pertinentes de protección de datos.
- Su hospital revisará la necesidad de mantener sus datos en la(s) RER cada 15 años

### LOS DATOS DE PACIENTES QUE SEAN COMPARTIDOS PARA TRATAMIENTOS SERÁN DESIDENTIFICADOS

- Si usted y su médico acuerdan que sería oportuno buscar la ayuda de una de las RER, este formulario de consentimiento permitirá a este hospital compartir los datos almacenados en su informe de salud. Éstos ayudarán a los profesionales sanitarios de la(s) RER a evaluar su tratamiento.
- Los datos no incluirán su nombre ni su dirección.
- Los datos podrían incluir imágenes médicas, informes de laboratorio, así como datos de muestras biológicas. Podrían incluirse también cartas e informes de otros médicos que le trataron en el pasado
- Si se requiere la ayuda de la(s) RER para su tratamiento, sus datos serán compartidos a través de un sistema seguro de información electrónica llamado ERN Clinical Patient Management System (sistema de gestión clínica del paciente RER).



### ¿HAY BASES DE DATOS/REGISTROS DE ENFERMEDADES RARAS?

- Con el fin de mejorar el conocimiento sobre las enfermedades raras, las RER dependen en gran medida de bases de datos de información para la investigación y el desarrollo del conocimiento.
- Las bases de datos, también llamadas registros, sólo contienen información des-identificada. Su nombre, fecha de nacimiento y dirección NO serán incluidos; sólo se incluirá información sobre su enfermedad.
- Para ayudar a construir las bases de datos, puede dar su consentimiento para incluir sus datos en este tipo de bases de datos. Si decide no dar su consentimiento, esto no afectará de ninguna manera a su tratamiento.



### ¿QUÉ PASA CON LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS?

- También puede indicar si quiere que se pongan en contacto con usted para informarle sobre proyectos de investigación para los que podrían usarse sus datos.
- Si decide compartir sus datos para la investigación, se pondrán en contacto con usted para que dé su consentimiento para un proyecto de investigación específico.
- Sus datos no se usarán para la investigación si usted no ha dado su consentimiento específico para un proyecto de investigación concreto.



(ANEXO XIII continua)

ESTE FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PUEDE USARSE PARA COMPARTIR SUS DATOS CON LA(S) SIGUIENTE(S) RER- (A completar con la firma del profesional del sector sanitario)

.....  
 .....  
 .....

**DATOS DEL PACIENTE**

Nombre: ..... Apellidos: .....

Fecha de nacimiento:

Número de DNI:

Por favor, marque la casilla correspondiente:

Soy paciente

Soy padre/tutor del paciente

Tengo poder notarial



DOY MI CONSENTIMIENTO a que mis datos des-identificados sean compartidos en la(s) RER para mi TRATAMIENTO Entiendo que mis datos serán compartidos con profesionales sanitarios en la RER para que puedan trabajar conjuntamente en mi tratamiento.

Firma ..... Fecha .....



NO DOY MI CONSENTIMIENTO a que mis datos sean compartidos en la(s) RER para mi TRATAMIENTO Entiendo que esto significa que las RER no podrán consultar mis datos para asistir en mi tratamiento.

Firma ..... Fecha .....



DOY MI CONSENTIMIENTO a que mis datos des-identificados sean incluidos en una o más bases de datos o registros de las RER.

Firma ..... Fecha .....



NO DOY MI CONSENTIMIENTO a que mis datos sean incluidos en una o más bases de datos o registros de las RER

Firma ..... Fecha .....



Me gustaría que me informaran sobre proyectos de investigación. Decidiré si doy mi consentimiento para el uso de mis datos en un proyecto específico cuando se pongan en contacto conmigo.

Firma ..... Fecha .....



No quiero que se pongan en contacto conmigo para utilizar mis datos en proyectos de investigación.

Firma ..... Fecha .....

**MÉDICO TRATANTE o PERSONA AUTORIZADA CON PERMISO DE TESTIGO**

Nombre ..... Cargo ..... Fecha .....

¿DÓNDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?

Puede obtener más información sobre las RER en [https://ec.europa.eu/health/ern\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern_en)







“Si supiéramos qué es lo que estamos haciendo, no se llamaría investigación, ¿o sí?”

*Albert Einstein*

