



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Medio Ambiente y Supervivientes
de Cáncer Pediátrico**

D. Alberto Francisco Cárceles Álvarez

2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Medio Ambiente y Supervivientes de Cáncer Pediátrico

D. Alberto Francisco Cárcelos Álvarez

Director

Dr. Juan Antonio Ortega García

“Deben enseñarles a sus hijos que el suelo que pisan son las cenizas de nuestros abuelos. Inculquen a sus hijos que la tierra está enriquecida con las vidas de nuestros semejantes, a fin de que sepan respetarla. Enseñen a sus hijos como nosotros hemos enseñado a los nuestros que la tierra es nuestra madre. Todo lo que le ocurra a la tierra les ocurrirá a los hijos de la tierra. Si los hombres escupen en el suelo, se escupen a sí mismos.

Esto sabemos: la tierra no pertenece al hombre; el hombre pertenece a la tierra. Todo va enlazado, como la sangre que une a una familia. Todo va enlazado”

Jefe indio Noah Sealh, 1854

AGRADECIMIENTOS

A l@s supervivientes de cáncer infanto-juvenil y sus familias, a ELL@S en mayúsculas, por ser la razón de ser de esta tesis y el motor para mejorar cada día en mi trabajo.

A la Federación Española de Padres de Niños con Cáncer, por confiar en el desarrollo de la Historia Clínica Medioambiental del Superviviente de Cáncer Infanto-Juvenil como modelo para el resto de Comunidades Autónomas con la financiación del Proyecto ENSUCHICA (Environment, Survival and Childhood Cancer) (FFIS-CCE-2019-11).

A Juan Antonio, maestro y amigo, por su confianza y apoyo durante estos años, por haberme abierto las puertas de la salud medioambiental.

A mis compañer@s de la PEHSU, Miguel, Damián, Rosa, Marisa, Esther, David Simo, David Saura, Ferrán, Alicia, Estefanía, por conseguir traspasar la frontera de lo laboral y hacer que la PEHSU sea más que una unidad de trabajo para convertirse en una familia.

A mi madre y a mi padre, por todo, especialmente por la educación que me habéis permitido recibir, sin ella esto no sería posible. Sois el mejor espejo en el que mirarse.

A Ainara, Dani, Gabi y Kala, mi FAMILIA, por dibujar una sonrisa en mi cara cada día, por aguantarme en los momentos malos, por celebrar conmigo los éxitos y llorar conmigo los fracasos. Por ser la razón de todo. Gracias.

Gracias a todas y a todos.

DOCUMENTO DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. ALBERTO FRANCISCO CÁRCELES ÁLVAREZ

Vista la solicitud presentada el día 1 de septiembre de 2020, por D. Alberto Francisco Cárcelos Álvarez, con DNI 48498578L, sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD
- el visto bueno de la Comisión de Ramas de Conocimiento de CIENCIAS DE LA SALUD,

resolvió, en su sesión de 16 de septiembre de 2020, **ACCEDER** a lo solicitado por el interesado pudiendo, por tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones, con los siguientes artículos:

1. "Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries".
2. "Spatial clustering of childhood leukaemia with the integration of the Paediatric Environmental History".
3. "Secondhand smoke: A new and modifiable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemias".
4. "Environment, lifestyle behavior and health-related quality of life in childhood and adolescent cancer survivors of extracranial malignancies".

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa. Frente a ella, de conformidad con lo previsto en el capítulo II del título V de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 21 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, aprobados por Decreto 85/2004, de 27 de agosto, los interesados pueden interponer recurso de alzada ante el Rector de la Universidad de Murcia, en el plazo de un mes, contado desde el día siguiente al de la notificación o publicación, sin perjuicio de que puedan intentar cualquier otro recurso que a su derecho convenga.

Lo que en cumplimiento del artículo 40.1 de la vigente Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, se notifica a D. ALBERTO FRANCISCO CÁRCELES ÁLVAREZ.

La Vicerrectora de Estudios, y
Presidenta de la Comisión General de Doctorado
Sonia Madrid Cánovas

Documento firmado electrónicamente



Edificio Rector Solar 3ª planta. Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia
T. 968 364 294 - F. 968 363 304 - email: 2vicib@um.es - www.um.es/centros/2vicib-murcia/



REGISTRO ELECTRÓNICO - SALIDA; Asiento: 00000218182000039674; fecha-hora: 18/09/2020 08:38:48

código seguro de verificación:
3UXPM1WU-0D9N8M5K-dam9C7B-ZHS03W9V

COPIA ELECTRÓNICA - página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.1 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

ÍNDICE GENERAL

1. Acrónimos y abreviaturas	11
2. Información de las publicaciones	15
3. Resumen / Abstract	21
4. Introducción	27
4.1. Cáncer infanto-juvenil	28
4.1.1. Epidemiología	28
4.1.2. Etiología	30
4.1.3. Supervivencia	36
4.2. Largos supervivientes	38
4.2.1. Efectos tardíos	39
4.2.2. Calidad de vida	42
4.3. Salud medioambiental	44
4.4. Medio Ambiente y cáncer infanto-juvenil en la Región de Murcia	47
4.4.1. MACAPEMUR	47
4.4.2. Historia Clínica Medioambiental Pediátrica del Superviviente de Cáncer Infanto-Juvenil	49
4.5. Justificación	55
5. Objetivos	59
6. Resumen global de resultados	61
7. Conclusiones	67
7.1. Conclusiones específicas	68
7.2. Conclusiones generales	69
8. Trabajos publicados	71
8.1. Artículo 1	72
8.2. Artículo 2	74

8.3. Artículo 3.....	76
8.4. Artículo 4.....	78
9. Bibliografía.....	80

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

1. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AL: acute leukemia.

ALL: acute lymphoblastic leukemia.

CACS: childhood and adolescent cancer survivors.

CI: cáncer infantil.

CIJ: cáncer infanto-juvenil.

CV: calidad de vida.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

ENSUCHICA: Environment, Survival and Childhood Cancer.

GIS: Geographic Information System.

HAT: humo ambiental de tabaco.

HR: hazard ratio.

HRQoL: health-related quality of life.

HverdeGEO: Hoja Verde de Georreferenciación.

ICCC-3: International Childhood Cancer Classification, third edition.

ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology.

JCR: Journal Citation Reports.

LA: leucemia aguda.

LAL: leucemia aguda linfoblástica.

LNH: linfoma no Hodgkin.

MA: Medio Ambiente.

MACAPE: Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico.

MACAPEMUR: Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico en la Región de Murcia.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEHis: historia clínica medioambiental pediátrica del superviviente de cáncer infanto-juvenil.

PEHSU: Pediatric Environmental Health Specialty Unit.

RT: radioterapia.

SCI: superviviente de cáncer infantil.

SCIJ: superviviente de cáncer infanto-juvenil.

SHS: second-hand smoke.

SIG: Sistemas de Información Geográfica.

SMA: salud medioambiental.

TC: tomografía computarizada.

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TSNC: tumores del sistema nervioso central.

TSNS: tumores del sistema nervioso simpático.

UE: Unión Europea.

UV: ultravioleta.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VHB: virus hepatitis B.

VHC: virus hepatitis C.

INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

2. INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral ha sido realizada por la modalidad de compendio de trabajos publicados en revistas científicas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR).

Las publicaciones que forman parte de esta tesis son:

Primer artículo:

Referencia:

Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárcelos-Álvarez A, Fuster-Soler JL, Sotomayor DI, Ramis R. Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries. Environ Res. 2017;156:63-73. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.009.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 4 de octubre de 2016; aceptado el 6 de marzo de 2017.
- Factor de impacto (JCR, 2017): 4,732.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 24/242; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 12/181; Q1.

Aportación del doctorando:

Participé en el diseño de la investigación y en la recogida de datos. Colaboré en el análisis estadístico e interpretación de los datos. Posteriormente colaboré en la redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.

Segundo artículo:

Referencia:

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Orozco-Llamas M, Espinosa-López B, Tobarra-Sánchez E, Alvarez L. Spatial clustering of childhood leukaemia with the integration of the Paediatric Environmental History. Environ Res. 2017;156:605-612. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.019.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 29 de noviembre de 2016; aceptado el 16 de abril de 2017.
- Factor de impacto (JCR, 2017): 4,732.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 24/242; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 12/181; Q1.

Aportación del doctorando:

Participé activamente en el diseño de la investigación y en la recogida de datos. Posteriormente colaboré en el análisis estadístico e interpretación de los datos. Finalmente, colideré la redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.

Tercer artículo:

Referencia:

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Ramis R, Kloosterman N, Castillo L, Sánchez-Solís M, Claudio L, Ferris-Tortajada J. Secondhand smoke: A new and modifiable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemias. Environ Res. 2019;178:108689. doi: 10.1016/j.envres.2019.108689.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 6 de mayo de 2019; aceptado el 22 de agosto de 2019.
- Factor de impacto (JCR, 2018): 5,026.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 33/251; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 14/186; Q1.

Aportación del doctorando:

Participé en el diseño de la investigación y en la recogida de datos. Posteriormente colaboré en el análisis estadístico e interpretación de los datos. Finalmente, colideré la redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.

Cuarto artículo:

Referencia:

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Sanz-Monllor A, Ramis R, Claudio L. Environment, lifestyle behavior and health-related quality of life in childhood and adolescent cancer survivors of extracranial malignancies. Environ Res. 2020;189:109910. doi: 10.1016/j.envres.2020.109910

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 30 de abril de 2020; aceptado el 3 de julio de 2020.
- Factor de impacto (JCR, 2019): 5,715.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 31/265; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 15/193; Q1.

Aportación del doctorando:

Colideré la concepción del estudio y el diseño de la investigación. Realicé la recogida de datos y su introducción en la base de datos. Posteriormente colaboré en el análisis estadístico de los datos y su interpretación. Finalmente, colideré la redacción del manuscrito original y las posteriores versiones incluyendo la correspondencia con los revisores hasta su versión final de publicación.

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Introducción. La creciente conciencia social de la relación entre la salud y el medio ambiente (MA) es un motor principal de cambio en las políticas y sistemas de salud durante el siglo XXI. Aunque todas las enfermedades son el resultado final de una combinación variable de dos determinantes, el interno o constitucional y el externo o medioambiental, la constante degradación y contaminación de los ecosistemas está provocando un aumento de las enfermedades medioambientalmente relacionadas, entre ellas el cáncer. Además, por su idiosincrasia, los niños, son especialmente vulnerables a los efectos deletéreos de los contaminantes medioambientales. La salud medioambiental constituye una disciplina clínica que integra la salud pública, ecología y la promoción de la salud con la práctica clínica de los profesionales sanitarios. En las Unidades de Salud Medioambiental Pediátricas (PEHSUs) se trabaja con herramientas como la Historia Clínica Medioambiental del Superviviente de Cáncer Infanto-Juvenil (PEHis) que nos permite evaluar de una forma integrativa el juicio clínico etiológico y pronóstico, incluida la calidad de vida, de los supervivientes de cáncer infanto-juvenil (SCIJ). La PEHis es una herramienta clínica innovadora, sencilla y reproducible que consolida el trabajo de las PEHSUs y genera nuevos perfiles profesionales que proporcionan un seguimiento con un enfoque integrativo y global para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los SCIJ.

Objetivos. Estudiar la influencia del MA en la etiología y pronóstico, incluyendo supervivencia y calidad de vida, del cáncer infanto-juvenil de la Región de Murcia.

Metodología. Tesis doctoral realizada por compendio de publicaciones. A) En el primer artículo analizamos la asociación entre los focos industriales de contaminación ambiental de la Región de Murcia y la incidencia de cáncer en menores de 15 años. B) En el segundo artículo analizamos la distribución geográfica durante períodos críticos del desarrollo (embarazo, primera infancia y el momento del diagnóstico) de todos los casos incidentes de leucemia aguda (LA) infantil (<15 años) diagnosticados en la Región de Murcia durante el

período 1998-2013 incorporando la PEHis para una evaluación de riesgo individual y comunitaria en el estudio de los agrupamientos de cáncer infantil. C) En el tercer trabajo analizamos las tasas de supervivencia de 146 pacientes menores de 15 años diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica (LAL) entre 1998-2016 en la Región de Murcia. Se evaluó la exposición a humo ambiental de tabaco (HAT) y otros factores pronósticos conocidos para determinar el impacto en la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos, la incidencia acumulada de recaída y la incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tratamiento. D) En el cuarto artículo comparamos la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de 117 SCIJ entre 8-18 años con un grupo sano emparejados por sexo y edad. Posteriormente se identificaron las asociaciones de los factores sociodemográficos, clínicos, ambientales y de estilos de vida, obtenidos de la PEHis, con la CVRS.

Conclusiones. A) La integración de la PEHis, considerando distintos periodos críticos (embarazo, infancia y momento del diagnóstico), en un SIG es útil para la identificación y estudio de clústeres de cáncer infanto-juvenil, mejorando los sistemas de información y vigilancia de la salud pública y comunitaria. B) Existe una asociación entre la proximidad a focos de actividad industrial y un mayor riesgo de cáncer infantil. C) La exposición persistente a HAT es un factor pronóstico modificable de las LAL infantiles. D) La CVRS de los SCIJ de la Región de Murcia es similar a la de controles sanos. Vivir en entornos contaminados con peor calidad del aire exterior, el déficit de contacto con la Naturaleza, el sedentarismo, el uso excesivo de dispositivos electrónicos y la pobreza empeoran la CVRS. E) La incorporación de la PEHis en los programas de largo seguimiento de SCIJ contribuye a mejorar el juicio clínico etiológico y pronóstico, situando en el eje central de las intervenciones una perspectiva ecológica para prevenir y/o disminuir el daño asociado a los efectos tardíos y mejorando la CVRS a través de la creación de ambientes y estilos de vida más saludables.

ABSTRACT

Introduction. The growing social awareness of the relationship between health and the environment is a major driver of change in health policies during the 21st century. Although all diseases are the final outcome of a variable combination of two determinants, the internal or constitutional and the external or environmental, the constant deterioration and contamination of ecosystems is causing an increase in environmentally related diseases, including cancer. Furthermore, due to their idiosyncrasy, children are especially vulnerable to the deleterious effects of environmental pollutants. Environmental health is a clinical discipline that integrates public health, ecology and health promotion with the clinical practice of health professionals. In the Pediatric Environmental Health Specialty Units (PEHSUs) we work with tools such as the Environmental Clinical History of the Childhood and Adolescent Cancer Survivor (PEHis) that allows us to evaluate in an integrative way the etiological and prognostic clinical judgment, including quality of life, of childhood and adolescent cancer survivors (CACS). The PEHis is an innovative, simple and reproducible clinical tool that consolidates the work of the PEHSUs and generates new professional profiles that provide follow-up with an integrative and global approach to improve survival and quality of life of the CACS.

Objectives. To study the influence of the environment on the etiology and prognosis, including survival and quality of life, of childhood and adolescent cancer in the Region of Murcia.

Methods. Thesis made by compendium of publications. A) In the first article we analyze the association between the industrial sources of environmental pollution in the Region of Murcia and the incidence of cancer in children under 15 years of age. B) In the second article we analyze the spatial distribution during critical periods of development (pregnancy, early childhood and the time of diagnosis) of all incident cases of childhood acute leukemia (AL) (<15 years) diagnosed in the Region of Murcia during the period 1998-2013

incorporating the PEHIs for an individual and community risk assessment in the study of childhood cancer clusters. C) In the third study, we analyzed survival rates in 146 patients under the age of 15 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) between 1998 -2016 in the Region of Murcia. Evaluation of parental second-hand smoke (SHS) and other known prognostic factors were assessed for impact on overall survival, event-free survival, cumulative incidence of relapse, and treatment-related mortality. D) In the fourth article we compared the health-related quality of life (HRQoL) of 117 CACS between 8-18 years with a healthy group matched by sex and age. Subsequently, we identified the associations of sociodemographic, clinical, environmental and lifestyle factors, obtained from the PEHIs, with the HRQoL.

Conclusions. A) The integration of the PEHIs, considering critical periods (pregnancy, early childhood and time of diagnosis), in a Geographic Information System (GIS) is useful for the identification and study of childhood and adolescent cancer clusters, improving the information systems and public and community health surveillance. B) There is an association between proximity to sources of industrial activity and an increased risk of childhood cancer. C) Persistent exposure to SHS is a modifiable prognostic factor for childhood ALL. D) The HRQoL of the CACS of the Region of Murcia is similar to healthy controls. Living in polluted environments with poorer outdoor air quality, lack of contact with Nature, sedentary lifestyle, excessive use of electronic devices and poverty worsen the HRQoL of the CACS in the Region of Murcia. D) The incorporation of PEHIs in long-term follow-up programs for CACS contributes to improve the etiological and prognostic clinical judgment, placing an ecological perspective at the center of the interventions to prevent and / or reduce the damage associated with late effects and improving the HRQoL through the creation of healthier environments and lifestyles.

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. CÁNCER INFANTO-JUVENIL

4.1.1. *Epidemiología*

El cáncer infanto-juvenil (CIJ) (<19 años), pese a ser poco frecuente, menos del 3% del total de cánceres diagnosticados en España para todas las edades (Ferlay et al. 2018), origina un fuerte impacto personal, familiar y social, siendo un tema de gran importancia para la salud pública, la atención sanitaria y la sociedad. Esto es debido principalmente a tres factores: a) el cáncer es considerado como una enfermedad muy grave y potencialmente mortal, siendo el CIJ la primera causa de mortalidad en la infancia relacionada con la enfermedad; b) la inmadurez anatómica y fisiológica, además de su indefensión social y política provocan una mayor vulnerabilidad en la edad pediátrica; y c) la mayor expectativa de vida de la infancia, alterando el curso natural establecido (Ferrís Tortajada et al. 2004).

En España, la tasa de incidencia estandarizada por edad del cáncer en <15 años es de 159,4 por millón de personas-año (Pardo Romaguera et al. 2018) y 210,2 entre los 15-19 años (Steliarova-Foucher et al. 2017b), mientras que mundialmente se sitúa en torno al 140,6 por millón de personas-año en menores de 15 años y 185,3 entre los 15-19 años (Steliarova-Foucher et al. 2017b).

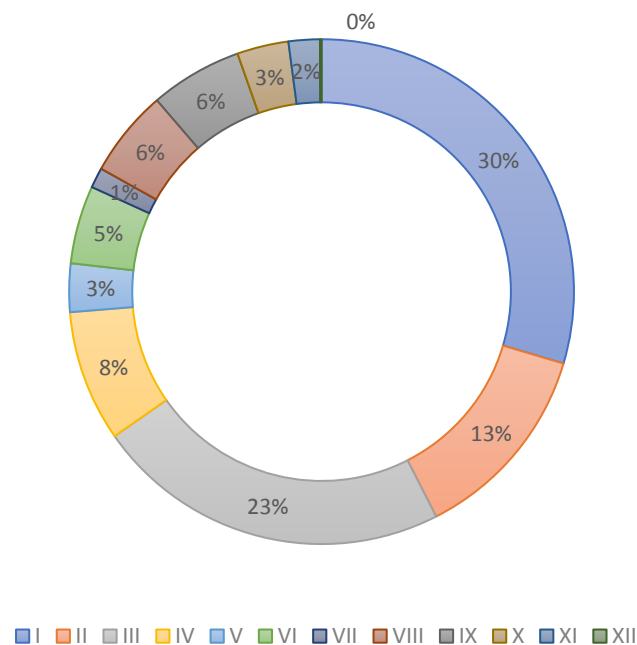
La Clasificación Internacional del Cáncer Infantil, en su tercera edición (ICCC-3) establece 12 grandes grupos en el CIJ (Steliarova-Foucher et al. 2005) (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC-3).

- I. Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas.
- II. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales.
- III. Sistema Nervioso Central y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales.
- IV. Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas.
- V. Retinoblastomas.
- VI. Tumores renales.
- VII. Tumores hepáticos.
- VIII. Tumores óseos malignos.
- IX. Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos.
- X. Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias gonadales.
- XI. Melanomas malignos y otras neoplasias epiteliales malignas.
- XII. Otras neoplasias malignas no especificadas.

En España, similar a los países de nuestro entorno, los tipos más comunes entre los <15 años son las leucemias (29,6%), seguido de los tumores del sistema nervioso central (22,8%), linfomas (12,9%) y neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas (8,4%), el resto de casos pertenecen a sarcomas de tejidos blandos, óseos y otros tumores sólidos (figura 1) (Pardo Romaguera et al. 2018). En el periodo 1990-2013, en España, entre los 15-19 años los tipos más frecuentes son los linfomas (28,5%), de los que los linfomas de Hodgkin representan el 19,3% del total, tumores del sistema nervioso central (TSNC) (13,5%), leucemias (12,9%) y los tumores de células germinales (9,5%) (Steliarova-Foucher et al. 2017a).

Figura 1. Distribución de los tumores infantiles (0-14 años) en España por grupo diagnóstico. 2000 - 2016.



4.1.2. Etiología

El cáncer es una enfermedad crónica multifactorial consecuencia de la interacción variable de dos determinantes, el endógeno o constitucional y el exógeno o ambiental. Cada determinante está constituido por una multitud de factores de riesgo y a su vez cada factor de riesgo puede agrupar varios agentes cancerígenos (Ferrís Tortajada et al. 2004). Un claro ejemplo es el humo del tabaco, un factor de riesgo cancerígeno que está constituido por más de 70 agentes cancerígenos (IARC 2012).

Las causas del CIJ son poco conocidas (Scheurer et al. 2015; Spector et al. 2015). Factores hereditarios, algunas infecciones virales, la exposición a radiación ionizante y el tratamiento previo con algunos quimioterápicos son los asociados con más consistencia a la etiología del CIJ (Roman et al. 2018; Scheurer et al. 2015; Spector et al. 2015). La baja prevalencia, las dificultades metodológicas y la escasa formación en salud medioambiental han

dificultado el avance en el estudio de los factores etiológicos del CIJ (Ortega-García et al. 2008). En la tabla 2 se resumen algunos factores de riesgo y protectores asociados con los distintos tipos de cáncer (Carozza et al. 2010; Chu et al. 2016; Ferrís i Tortajada et al. 2003; Ferrís i Tortajada et al. 2005a; Ferrís i Tortajada et al. 2005b; Ferrís i Tortajada et al. 2008; Imbach et al. 2014; Janitz et al. 2017; Karalexi et al. 2017; Lanzkowsky et al. 2016; Metayer et al. 2016a; Ortega-García et al. 2012; Ries et al. 1999; Roman et al. 2018; Scheurer et al. 2015; Van Maele-Fabry et al. 2017; Wang et al. 2013).

Tabla 2. Factores de riesgo y protectores asociados por grupos tumorales.

Grupo tumoral	Factores de riesgo estudiados	
	Constitucionales	Medioambientales
I. Leucemias		
Leucemia Aguda Linfoblástica	<ul style="list-style-type: none"> - Agammaglobulinemia congénita. - Anemia de Diamond-Blackfan. - Anemia de Fanconi. - Ataxia-telangectasia. - Histiocitosis de células de Langerhans. - Monosomía 7. - Neurofibromatosis. - Sd. de Bloom. - Sd. de Klinefelter. - Sd. de Kostmann. - Sd. de Li-Fraumeni. - Sd. de Poland. - Sd. de Shwachman-Diamond. - Trisomía 21. 	<ul style="list-style-type: none"> - Accidentes nucleares. - Campos electromagnéticos de muy baja frecuencia. - Contaminación atmosférica urbana e industrial. - Exposición a pesticidas, pinturas o solventes (ocupacional o doméstica). - Factores dietéticos (lactancia materna y ácido fólico prenatal – protectores). - Pobreza. - Radiación ionizante. - Radioterapia previa. - Tabaquismo parental. - Otros.
Leucemia Aguda Mieloblástica	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia de Diamond-Blackfan. - Anemia de Fanconi. - Ataxia-telangectasia. - Disqueratosis congénita. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido fólico prenatal (factor protector). - Alcohol prenatal - Exposición a pesticidas, pinturas

	<ul style="list-style-type: none"> - Granulocitopenia de Kostmann. - Monosomía 7. - Neurofibromatosis-1. - Neutropenia severa congénita. - Sd. de Bloom. - Sd. de Li-Fraumeni. - Sd. de Shwachman-Diamond. - Trisomía 21. 	<ul style="list-style-type: none"> o solventes (ocupacional o doméstica). - Lactancia materna (factor protector). - Quimioterapia previa: agentes alquilantes; epipodofilotoxinas; antraciclinas. - Radiación ionizante. - Tabaquismo parental.
II. Linfomas		
Linfoma de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> - Agammaglobulinemia. - Ataxia-telangiectasia. - Sd. de Wiskott-Aldrich. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lactancia materna (factor protector). - Nivel socioeconómico. - Virus (VEB, VIH).
Linfoma no Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> - Agammaglobulinemia. - Ataxia-telangiectasia. - Sd. de Bloom. - Sd. linfoproliferativo autoinmune. - Sd. de Wiskott-Aldrich. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición a pesticidas. - Inmunosupresores (infiximab). - Radiación ionizante. - Trasplante previo (médula ósea y/o sólido).
III. Tumores del Sistema Nervioso Central		
	<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis tuberosa. - Neurofibromatosis. - Sd. de Gorlin. - Sd. de Li-Fraumeni. - Sd. de Turcot. - Sd. de Von Hippel-Lindau. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido fólico prenatal (factor protector). - Campos electromagnéticos. - Compuestos N-nitrosos (dieta) - Contaminación atmosférica. - Exposición a pesticidas. - Exposiciones ocupacionales (agricultura, refinerías, metalurgia, pinturas, solventes). - Radioterapia previa craneal. - Radiación ionizante diagnóstica (TC craneal). - Tabaquismo parental.
IV. Neuroblastomas		
	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Hirschsprung. - Heterocromia. - Neurofibromatosis-1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido fólico prenatal (factor protector). - Consumo prenatal de alcohol y

	<ul style="list-style-type: none"> - Sd. de hipoventilación central congénita. - Sd. de Noonan. - Sd. de Turner. 	<ul style="list-style-type: none"> otras drogas. - Exposiciones ocupacionales parentales (minería, electrónica, agricultura, construcción, petróleo y derivados, etc.). - Infecciones (vaginales durante el embarazo, herpesvirus, poliomavirus). - Radiación ionizante. - Tabaquismo durante el embarazo.
V. Retinoblastomas	<ul style="list-style-type: none"> - Sd. deleción 13q. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo durante el embarazo.
VI. Tumores renales	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia de Fanconi. - Aniridia. - Hemihipertrofia aislada. - Neurofibromatosis. - Sd. de aneuploidía en mosaico variegada. - Sd. de Beckwith-Wiedemann. - Sd. de Denys-Drash. - Sd. de Frasier. - Sd. de Perlman. - Sd. de Simpson-Golabi-Behmel. - Sd. WAGR. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición a pesticidas. - Exposiciones ocupacionales parentales (hidrocarburos, plomo, boro, pesticidas). - Infecciones maternas durante el embarazo. - Nivel socioeconómico bajo. - Tabaquismo parental. - Uso de tintes capilares durante el embarazo.
VII. Tumores hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia de Fanconi. - Ataxia-telangiectasia. - Enfermedad de almacenamiento del glucógeno. - Esclerosis tuberosa. - Hemihipertrofia. - Poliposis adenomatosa familiar. - Sd. de Alagille. - Sd. de Beckwith-Wiedemann. - Sd. de Gardner. - Sd. de Li-Fraumeni. - Tirosinemia tipo I. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aflatoxinas. - Exposición a pinturas, solventes y pesticidas. - Fármacos hormonales. - Infecciones víricas: VHB, VHC. - Infecciones parasitarias: tremátodos. - Radiación ionizante. - Tabaquismo parental.

	- Trisomía 18.	
VIII. Tumores óseos	- Anemia de Diamond-Blackfan. - Retinoblastoma hereditario. - Sd. de Li-Fraumeni. - Sd. de Rothmund-Thomson. - Sd. de Werner.	- Exposiciones ocupacionales (industria manufacturera, granjas, fertilizantes). - Infecciones víricas (FBJ). - Quimioterapia previa: agentes alquilantes. - Radioterapia previa.
IX. Sarcomas de tejidos blandos	- Neurofibromatosis-1. - Sd. de Beckwith-Wiedemann. - Sd. de Li-Fraumeni.	- Exposiciones ocupacionales (derivados del petróleo). - Radiación ionizante. - Radioterapia previa.
X. Células germinales	- Ataxia-telangiectasia. - Sd. de Fraser. - Sd. de Klinefelter. - Sd. de Russell-Silver. - Trisomía 21.	- Dieta prenatal rica en frutas y verduras (protector). - Suplementos vitamínicos preconceptionales e intraútero (protector)
XI. Epiteliales	- Retinoblastoma hereditario. - Sd. de Werner. - Xeroderma pigmentosum.	- Exposición UV, quemaduras solares a edades tempranas (melanoma). - Radioterapia previa (cáncer de tiroides y melanoma).

Abreviaturas: Sd: síndrome. TC: tomografía computarizada. UV: ultravioleta. VEB: virus de Epstein-Barr. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. VHB: virus hepatitis B. VHC: virus hepatitis C.

La distribución de los tipos tumorales es diferente en adultos y en la etapa infanto-juvenil (tabla 3). Sin embargo, los mecanismos celulares, moleculares y bioquímicos de la carcinogénesis son similares en ambas etapas. Los niños no son adultos pequeños (Council on Environmental Health. American Academy of Pediatrics 2012). Las características específicas de vulnerabilidad, la mayor tasa de crecimiento y metabolismo en el tejido hematopoyético y del sistema nervioso, con una rápida división celular y con ciclos celulares más cortos de las células embrionarias con menor capacidad para establecer los mecanismos de reparación mutacional contribuirían a explicar las diferencias en la

distribución tumoral. Cualquier sustancia cancerígena para un adulto lo es también para un niño o adolescente mientras no se demuestre lo contrario (Ferrís Tortajada et al. 2004; Ortega-García et al. 2008). Globalmente, la resistencia innata celular al desarrollo del cáncer hace que sean necesarios con frecuencia largos periodos de latencia (Dean and Moitra 2018). De esta forma, en el CIJ cobran importancia las exposiciones prenatales y el efecto transgeneracional de la exposición a cancerígenos, prolongando el periodo de latencia del CIJ incluso a generaciones (Burgio et al. 2018; Ortega-García et al. 2010b).

Tabla 3. Distribución de grupos tumorales principales por grupos de edad.

Infanto - Juvenil	Adultos
Leucemias (24,9%)	Colorrectal (13,8%)
TSNC (13,2%)	Mama (12,2%)
LH (9,3%)	Próstata (11,8%)
LNH (8,5%)	Pulmón (10,2%)

Las tasas de incidencia de cáncer más altas durante los primeros años de vida (0 – 4 años) (Roman et al. 2018; Steliarova-Foucher et al. 2017b), y la evidencia de la vulnerabilidad de las células en la etapa prenatal a la exposición a carcinógenos, acumulando mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas relacionadas con el CIJ (Gale et al. 1997; Ghantous et al. 2015; Gluckman et al. 2008; Greaves et al. 2003; Herceg et al. 2018; Joubert et al. 2016), apoyan la importancia de la etapa prenatal o postnatal temprana en la predisposición o vulnerabilidad a desarrollar o prevenir un cáncer (Ortega-García et al. 2008; Scheurer et al. 2015; Schüz and Erdmann 2016). Las exposiciones prenatales y en los primeros años de vida son, desde hace décadas, un foco importante de investigación en la etiología y prevención del CIJ, e incluso de la vida adulta (Ferrís i Tortajada et al. 2005c).

A pesar de las dificultades metodológicas, son cada vez más numerosos los trabajos científicos. Se ha explorado la exposición a tabaco, alcohol y otras drogas (Azary et al.

2016; Bailey et al. 2017; Grufferman et al. 1993; Metayer et al. 2016b; Rios et al. 2019; Robison et al. 1989; Rudant et al. 2008; Severson et al. 1993; Sorahan et al. 2001; van Duijn et al. 1994), contaminación ambiental (García-Pérez et al. 2016; Ghosh et al. 2013; Lavigne et al. 2017; Magnani et al. 2016; Pearson et al. 2000; Raaschou-Nielsen et al. 2001; Savitz and Feingold 1989; Seifi et al. 2019; Weng et al. 2008), tratamientos de fertilidad (Doyle et al. 1998; Hargreave et al. 2019; Källén et al. 2010; Wainstock et al. 2017; Wang et al. 2019; White et al. 1990), pesticidas (Greenop et al. 2013; Meinert et al. 1996; Rios et al. 2017; Rudant et al. 2007; Sharpe et al. 1995; Van Maele-Fabry et al. 2019; Ward et al. 2009), exposiciones ocupacionales parentales (Bailey et al. 2014; Buckley et al. 1989; Cordier et al. 1997; Feychting et al. 2001; Johnson et al. 1987; Lowengart et al. 1987; McKinney et al. 2008; Miligi et al. 2013; Omidakhsh et al. 2018; Patel et al. 2020; Peters et al. 2013), campos electromagnéticos (Infante-Rivard and Deadman 2003; Kheifets et al. 2017; Li et al. 2009; Linet et al. 1997; Salvan et al. 2015; Savitz et al. 1988; Schüz et al. 2001), dieta materna durante el embarazo (Bunin et al. 1994; Bunin et al. 2005; Lombardi et al. 2015; Petridou et al. 2005; Pogoda et al. 2009; Singer et al. 2016), suplementos vitamínicos (French et al. 2003; Linabery et al. 2012; Metayer et al. 2014; Milne et al. 2012; Ortega-García et al. 2010a), o el nivel socioeconómico (Githens et al. 1965; Kehm et al. 2018; Kroll et al. 2011; Raaschou-Nielsen et al. 2004; Swensen et al. 1997). Estos estudios han encontrado asociaciones estadísticas con mayor o menor fuerza, pero, a pesar de estos avances, son necesarios más estudios con un adecuado diseño metodológico que exploren estas, y otras, asociaciones.

4.1.3. *Supervivencia*

Una persona con cáncer es considerada superviviente desde el mismo momento del diagnóstico y lo seguirá siendo hasta el final de su vida (National Cancer Institute 2019). La supervivencia alcanzada en el CIJ es uno de los mayores éxitos en la historia de la

medicina, logrando tasas de supervivencia inimaginables para los pioneros de la oncología pediátrica. En los países económicamente más desarrollados, entre los que se encuentra España, hemos pasado de una supervivencia a 5 años para todos los tumores combinados menor del 30% en los años 60 al 80% en la actualidad (Pardo Romaguera et al. 2018; Scheurer et al. 2015; Steliarova-Foucher et al. 2004; Ward et al. 2019), y algunos subtipos como el nefroblastoma, el retinoblastoma o los linfomas de Hodgkin alcanzan tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 90% (Pardo Romaguera et al. 2018). Este logro ha sido posible, principalmente, gracias a la investigación colaborativa internacional que ha permitido mejorar los procesos diagnósticos y los tratamientos (O'Leary et al. 2008). Es importante mencionar que este logro es también una muestra de la desigualdad imperante en el mundo con diferencias dramáticas entre los países económicamente más y menos desarrollados. Se estima que para todos los tumores combinados, la supervivencia a 5 años a nivel mundial es del 37,4%, variando del 8,1% de África del Este al 80-83% de América del Norte y Europa, esta enorme desigualdad es fruto de las diferencias en el acceso a los tratamientos multidisciplinarios, el riesgo de abandono de tratamiento y la calidad del cuidado asistencial (Ward et al. 2019).

Sin embargo, el aumento progresivo de las tasas de supervivencia observado en las últimas décadas, basado en la optimización e intensificación de los tratamientos, en muchos casos ha alcanzado una meseta (Pritchard-Jones et al. 2013; WHO 2019). Esta desaceleración, unida al escaso avance en los estudios etiológicos sugiere la necesidad de utilizar otros enfoques en la búsqueda de nuevos factores pronósticos del CIJ. La investigación actual, de forma mayoritaria, se centra en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y en las características farmacogenéticas de los pacientes (Moreno et al. 2017; Mörnicke et al. 2008; Pui et al. 2015; Simioni et al. 2020), y sin embargo, las investigaciones sobre los factores modificables medioambientales, incluidos los estilos de vida, todavía están muy poco

exploradas (Erdmann et al. 2016; Foliart et al. 2006; Mogensen et al. 2016; Petridou et al. 2015; Simony et al. 2016; Svendsen et al. 2007). El estudio de las asociaciones entre exposiciones medioambientales o estilos de vida y la supervivencia del cáncer de adultos está más explorado, siendo un área de gran interés en los últimos años. Así se ha estudiado la relación entre la exposición a pesticidas y supervivencia del cáncer de mama o leucemias (Høyer et al. 2000; Lamure et al. 2019; Parada et al. 2016), contaminación ambiental y supervivencia del cáncer de pulmón, mama, hígado u ovario (Deng et al. 2017; Eckel et al. 2016; Hu et al. 2013; Vieira et al. 2017), nivel socioeconómico o pobreza con distintos tipos tumorales (Galvin et al. 2018; Jansen et al. 2014; Singh and Jemal 2017; Tron et al. 2019), y el consumo de alcohol y/o tabaco con la supervivencia de diversos tipos tumorales como gastrointestinales, pulmonares, próstata, linfomas o leucemias (Battaglioli et al. 2006; Dobson Amato et al. 2015; Farris et al. 2018; Japuntich et al. 2019; Mayne et al. 2009; Varadarajan et al. 2012; Yuan et al. 2017) obteniendo resultados muy interesantes de una disminución de la supervivencia global asociada a las distintas exposiciones referidas anteriormente.

4.2. LARGOS SUPERVIVIENTES

El gran aumento en las tasas de supervivencia del CIJ ha hecho que aumente enormemente el número de largos supervivientes (pacientes que ya no reciben tratamiento oncológico y que al menos han transcurrido cinco años desde el diagnóstico), con las características y riesgos que veremos a continuación. En la actualidad, se estima que 1 de cada 450 adultos jóvenes en Europa es un superviviente de cáncer infantil (SCI), lo que equivaldría a medio millón de personas en el continente (Vassal et al. 2014).

4.2.1. *Efectos tardíos*

La mejora de las tasas de supervivencia ha venido acompañada de un incremento de la morbimortalidad asociada a los efectos tardíos y pérdida de calidad de vida. Una vez superado el cáncer, los supervivientes de cáncer infanto-juvenil (SCIJ) afrontan nuevos riesgos, como los efectos tardíos derivados de la enfermedad y asociados a los tratamientos utilizados y a otros factores medioambientales y estilos de vida, que provocan importantes problemas de salud a edades tempranas (Hudson et al. 2013; Landier et al. 2004; Oeffinger et al. 2006). Los efectos tardíos se definen como cualquier evento crónico, físico o psicosocial, que persiste o se desarrolla 5 años después del diagnóstico del cáncer (Hewitt et al. 2003). Se estima que la incidencia acumulada a los 30 años del diagnóstico es de casi el 75% para cualquier evento crónico, siendo del 42,4% para eventos graves, incapacitantes o potencialmente mortales (Oeffinger et al. 2006). Esto implica que los SCIJ tienen 3,3 y 8,2 veces más riesgo de aparición de cualquier evento crónico o de eventos graves, respectivamente, que sus hermanos sanos (Oeffinger et al. 2006). El cambio en los regímenes de tratamiento en las últimas décadas, potenciando el uso de la quimioterapia en detrimento de la radioterapia, ha disminuido la incidencia de eventos crónicos, pero aún así, un 27,5% de los SCIJ tratados en la década de los 90 tendrán algún evento grave o incapacitante a los 20 años del diagnóstico (Gibson et al. 2018). Los efectos tardíos pueden ocurrir en cualquier órgano o sistema (tabla 4), siendo los más frecuentes a nivel endocrino o reproductivo, cardiovascular, segundos tumores o neurocognitivos (Bhakta et al. 2017; Hudson et al. 2013). Fruto de las modificaciones en los protocolos de tratamiento en las últimas décadas, también ha cambiado la incidencia de eventos graves o incapacitantes por sistemas, disminuyendo los eventos endocrinos, musculo esqueléticos o segundos tumores y aumentando los auditivos principalmente, otros como los cardiovasculares o neurocognitivos han permanecido estables durante los años (Gibson et al. 2018).

Tabla 4. Efectos tardíos seleccionados por sistema y tratamiento implicado

Sistema	Efecto tardío	Tratamiento relacionado
Cardiovascular	Cardiomiopatía	Antraciclina, RT
	Valvulopatía	RT
	Dislipemia	RT
Endocrino	Sobrepeso / Obesidad	RT, neurocirugía
	Déficit hormona del crecimiento	RT
	Alteraciones tiroideas	RT
Gastrointestinal	Disfunción hepática	Metotrexato, mercaptopurina, RT
	Colelitiasis	RT, TPH
Nefrourológico	Toxicidad renal	Ifosfamida, carboplatino, cisplatino, RT, TPH
	Toxicidad urinaria	Ciclofosfamida, ifosfamida
Neurocognitivo	Déficit neurocognitivo	Metotrexato, citarabina, RT, neurocirugía
	Neuropatía periférica	Vincristina, vinblastina, carboplatino, cisplatino
Oral	Anomalías dentales	Cualquier quimioterapia, RT
	Xerostomía	RT, TPH
Órganos de los sentidos	Cataratas	Busulfán, corticoides, RT
	Hipoacusia	Cisplatino, carboplatino, RT
Osteomuscular	Osteoporosis	Metotrexato, corticoides, TPH
	Osteonecrosis	Corticoides, TPH
	Escoliosis	RT, cirugía torácica / columna
Piel y anejos	Alopecia	RT
	Displasia ungüea	TPH
Psicosocial	Afectación calidad de vida	Cualquier tratamiento

	Depresión, ansiedad	
Pulmonar	Fibrosis pulmonar	Busulfán, carmustina,
	Enfermedad pulmonar obstructiva, restrictiva	lomustina, RT
Reproductivo	Insuficiencia ovárica precoz	Alquilantes, RT
	Oligo/azospermia	
Segundos tumores	Leucemia aguda mieloide	Alquilantes, antraciclínas, epipodofilotoxinas, TPH
	Tiroides, mama, colorrectal, cerebral, melanoma	RT

Abreviaturas. RT: radioterapia. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

El exceso de riesgo de los SCIJ para la aparición de efectos tardíos continúa aumentando con el paso de los años, y no parece que alcance un nivel de meseta con el tiempo (Bhakta et al. 2017; Landier et al. 2018; Oeffinger et al. 2006). Además, en los SCIJ, la mortalidad prematura, principalmente secundaria a recaídas tardías, segundos tumores o de causas cardiovasculares, es significativamente más alta que en la población general (Armstrong et al. 2009; Fidler et al. 2016), de modo que los SCIJ que recibieron tratamiento en los años 90 tienen una esperanza de vida 9,2 años menor que la población general (Yeh et al. 2020). El riesgo de segundos tumores y enfermedades crónicas es mayor entre las niñas, los diagnosticados antes de los 5 años, con leucemia o tumores del sistema nervioso central y entre las familias más pobres (Erdmann et al. 2019; Friedman et al. 2010; Mertens et al. 2001).

Por estas razones, desde organismos nacionales e internacionales se recomienda que los SCIJ reciban un seguimiento individualizado basado en los riesgos específicos de cada individuo derivados del cáncer previo, el tratamiento recibido, su predisposición genética, comorbilidades previas, su entorno y sus estilos de vida, con el fin de prevenir, anticipar y abordar de manera integral las complicaciones y comorbilidades que afectan a los SCIJ

(Hewitt et al. 2006; Nathan et al. 2008). Además, este seguimiento debería asegurarse durante toda la vida del SCIJ (Henderson et al. 2010; Hewitt et al. 2003; Michel et al. 2019). Fruto de estas recomendaciones, en las últimas décadas se han ido creando distintos programas o modelos de seguimiento para los SCIJ.

En la actualidad existen diversos modelos de seguimiento a largo plazo para los SCIJ. En la mayoría de ellos, la atención es recibida en las mismas unidades de oncología infantil donde fueron tratados del tumor primario (Michel et al. 2019); en otros existen clínicas o unidades específicas de largo seguimiento compuestas por distintos profesionales (pediatras, médicos de adultos, enfermeros, trabajadores sociales, psicólogos o nutricionistas) (Nathan et al. 2008); en otros modelos el seguimiento recae únicamente en los profesionales de Atención Primaria (Singer et al. 2013); y por último existen modelos de atención compartida entre unidades especializadas y Atención Primaria, mostrando éste último modelo compartido de seguimiento un gran nivel de satisfacción por parte de los SCIJ y los profesionales (Blaauwbroek et al. 2008; Cárceles-Álvarez et al. 2015; Singer et al. 2013). Independientemente del modelo de seguimiento utilizado, para que este se considere de calidad para el SCIJ debe incluir: (1) vigilancia de efectos tardíos y estrategias de prevención basadas en las guías de práctica clínica publicadas; (2) coordinación entre los niveles asistenciales (principalmente en los modelos compartidos); y (3) formación de profesionales, supervivientes y sus cuidadores (Cárceles-Álvarez et al. 2015; Michel et al. 2019). En los últimos años, con las cotas de supervivencia alcanzadas y las limitaciones y riesgos que conllevan los efectos tardíos, está emergiendo la medida de la calidad de vida (CV) como un resultado de salud fundamental en los SCIJ (Varni et al. 2007).

4.2.2. *Calidad de vida*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la CV como “la percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en

los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones” (WHOQOL-Group 1995). Al tratarse de un constructo tan amplio, en el campo de la salud ha tratado de acotarse y se usa el término calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). No existe un claro consenso sobre la definición de CVRS, pero de todas ellas emanan dos ideas principales. En primer lugar, que la CVRS se trata de una evaluación subjetiva, y, por lo tanto, debería ser evaluada desde la perspectiva del paciente siempre que sea posible, aunque éste sea un niño (Matza et al. 2004; Taylor et al. 2011; Varni et al. 2007). En segundo lugar, que se trata de un constructo multidimensional en el que se han sugerido cuatro dominios principales: físico, psicológico, social y medioambiental (WHO Division of Mental Health 1996).

En general, los trabajos previos nos muestran que los SCIJ suelen tener niveles de CVRS similares, y en algunos casos superiores, a las poblaciones de referencia (Cantrell 2011; McDougall and Tsonis 2009). Para explicar este hecho encontramos dos teorías. Por un lado, hay autores que apoyan que el haber experimentado una experiencia negativa como el cáncer a edades tempranas produce una mayor madurez emocional y un cambio en el sistema de valores (Sprangers and Schwartz 1999), apreciando otros aspectos en la vida que hacen que sus posibles limitaciones físicas o psicosociales por el proceso oncológico no influyan a la hora de valorar su CV (Chan et al. 2014; Parry and Chesler 2005; Zebrack et al. 2012). Por el contrario, otros autores exponen que los SCIJ, en su afán de sentirse iguales a sus pares, pueden subestimar los aspectos negativos de su vida y sobreestimar los positivos (O'Leary et al. 2007). Sea como fuere, existen distintos factores que afectan la CVRS de los SCIJ. Los que con mayor frecuencia encontramos asociados son el sexo femenino, la edad al diagnóstico, la edad al momento de medir la CVRS, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el nivel socioeconómico, ciertos tipos de cáncer y tratamientos y la presencia de efectos tardíos (Cantrell 2011; Klassen et al. 2011;

McDougall and Tsonis 2009). Existen menos trabajos que exploren la relación entre el medio ambiente, incluido los estilos de vida, y la CVRS. En general se ha relacionado positivamente con la actividad física (Dumuid et al. 2017; Paxton et al. 2010), una dieta equilibrada o un bajo uso de tiempo de pantallas de dispositivos electrónicos (Dumuid et al. 2017; Gopinath et al. 2012). Sin embargo, siendo el dominio medioambiental uno de los principales que ocupan la CV (WHO Division of Mental Health 1996) todavía son escasos los trabajos que evalúan el efecto de exposiciones medioambientales en la CVRS (Shepherd et al. 2016; Yamazaki et al. 2005),

El reto actual en los programas de largo seguimiento de SCIJ no solo consiste en realizar un diagnóstico y manejo precoz de los posibles efectos tardíos, sino en conocer la “calidad” de esa supervivencia y en promover factores modificables, como los medioambientales y los estilos de vida, que disminuyan el riesgo de aparición de estos efectos y mejoren la CV de los SCIJ.

4.3. SALUD MEDIOAMBIENTAL

Para la OMS y la Unión Europea (UE), la salud medioambiental (SMA) constituye uno de los retos sanitarios más importantes del siglo XXI (Carlson and Tamburlini 2002; European Commission 2003). La creciente conciencia social de la relación entre la salud y el medio ambiente será un motor principal de cambio en las políticas y sistemas de salud durante los próximos años. En 1993, ante la progresiva contaminación de los ecosistemas y la creciente preocupación social ante los efectos potencialmente adversos en la salud humana, la OMS definió la SMA como: a) los aspectos de la salud humana, incluyendo la calidad de vida, determinados por las interacciones de los agentes medioambientales físicos, químicos, biológicos, psíquicos y sociales; y b) todos aquellos aspectos teórico-prácticos para evaluar, corregir, controlar y prevenir, disminuyendo o eliminando, los agentes

medioambientales que, potencialmente, afecten negativamente la salud de generaciones presentes y futuras (WHO 1993).

La SMA o medicina medioambiental constituye una disciplina clínica, un puente que traslada la salud pública, ecología y la promoción de la salud a la práctica diaria de los profesionales sanitarios. La medicina medioambiental tiene una secuencia lógica vertebradora, pero hasta ahora todavía son escasas las estructuras, herramientas y modelos pedagógicos en el mundo. El campo de acción es amplio, abarca los riesgos y enfermedades ambientalmente relacionadas como el cáncer, trastornos del neurodesarrollo, reproductivos o endocrinos, entre otros (Ortega-García et al. 2019b).

La OMS y la UE, reconociendo la especial vulnerabilidad y oportunidad de la etapa infantil, estimulan al desarrollo de estrategias para la SMA pediátrica en unidades y centros de excelencia (Council of the European Union 2004; WHO 2010). El Plan de Acción Europeo Salud de los Niños y Medio Ambiente (CEHAPE por sus siglas en inglés de Children's Environment and Health Action Plan for Europe) reconoce la necesidad de: a) incrementar la formación en SMA de profesionales de la salud orientados hacia la infancia; y b) crear Unidades Clínicas de Salud Medioambiental Pediátrica en todo el continente (WHO. Regional Office for Europe 2004).

Las Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica o PEHSUs (por su acrónimo inglés de Pediatric Environmental Health Specialty Units), son unidades clínicas situadas en hospitales, centros o servicios de pediatría, donde pediatras especializados en SMA trabajan en equipo junto a otros profesionales de otras áreas de la salud (subespecialidades pediátricas, médicos de familia, enfermería, obstetricia, matronas, oncología, toxicología, entre otros) y de otros ámbitos (ciencias ambientales, química, arquitectura, técnicos de SMA, por mencionar unos pocos). Los profesionales de estos centros son capaces de reconocer, evaluar y manejar los riesgos y enfermedades ambientalmente relacionados con

la salud de los niños (Ortega García et al. 2005). Entre sus objetivos, se encuentran: proporcionar asistencia a pacientes y colectivos, formación en SMA para profesionales, investigación clínica en SMA pediátrica, asesoramiento a agencias locales, regionales, nacionales o internacionales y divulgación sobre salud y medio ambiente para la comunidad (Ortega García et al. 2007).

Las primeras PEHSUs se desarrollaron en EE.UU. en el año 1998 (Paulson et al. 2009), llegando a Europa en 2001. En España, la primera PEHSU se implantó en el año 2001 en el Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia (Ortega García et al. 2005). Actualmente, existen dos PEHSUs en funcionamiento en Europa, situadas ambas en España. Desde el 2005, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (www.pehsu.org), y desde 2016, en el Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, en Girona (www.pehsu.cat) (Campillo i López and Ortega García 2018).

Los criterios de derivación a una PEHSU aparecen reflejados en la tabla 5 (Ortega García et al. 2005):

Tabla 5. Criterios de derivación a una PEHSU.

Incertidumbre sobre la naturaleza y la extensión de las exposiciones implicadas.
Incertidumbre sobre la relación medioambiental con un problema de salud específico.
Dificultad en la caracterización del riesgo (especialmente enfermedades crónicas o multifactoriales).
Necesidad de ayuda para una comunicación de riesgos exacta y comprensible.
Estudio de clúster (agrupamientos temporales y espaciales de enfermedades raras).
Necesidades de intervenciones diagnósticas y terapéuticas especializadas.
La consideración de una patología ambiental desconocida hasta ese momento.

Reproducido con permiso de: Ortega García et al. 2005

Dos de las herramientas más usadas en SMA son la Historia Clínica Medioambiental y la Hoja Verde (cribado medioambiental). Las dos comparten el hecho de ser un conjunto de preguntas básicas y concisas que nos permiten detectar a las familias en riesgo, y sus principales diferencias están recogidas en la tabla 6 (Ortega-García et al. 2013b).

Tabla 6. Diferencias entre la Historia Clínica Medioambiental y la Hoja Verde

	Historia Clínica Medioambiental	Hoja Verde
Destinario	Población con factores de riesgo o enfermedades ambientalmente relacionadas	Población sana
Finalidad	Diagnóstico/tratamiento de la “herida medioambiental”	Cribado
Nivel de habilidades requerido	Medio-Elevado	Básico
Escenario	Consulta de pediatría, medicina, enfermería	Control preconcepcional, prenatal o del “niño sano”
Enfoque	Prevención, cuidados y asistencia específicos	Prevención primaria y secundaria
Duración	Muy variable (de 20 a 120 minutos)	5-15 minutos
Complejidad	Media-alta	Sencilla

Reproducido con permiso de: Ortega-García et al. 2013b

4.4. MEDIO AMBIENTE Y CÁNCER INFANTO-JUVENIL EN LA REGIÓN DE MURCIA

4.4.1. MACAPEMUR

En el año 2005, con la puesta en marcha de la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, se inicia en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) el proyecto MACAPEMUR (Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico en la Región de Murcia), enmarcado dentro de la línea de investigación MACAPE (Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico). MACAPE es un proyecto de investigación financiado por la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer para el desarrollo de la Historia Clínica

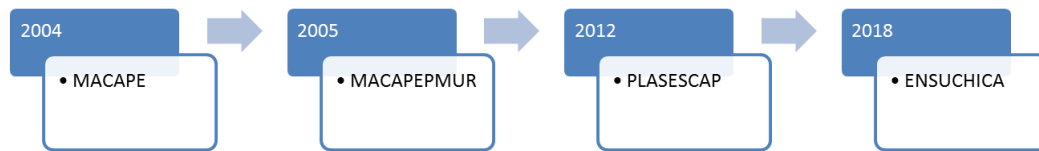
Medioambiental Pediátrica en los niños diagnosticados con cáncer de los hospitales que voluntariamente quisieron participar (Ferrís Tortajada et al. 2004). El proyecto MACAPEMUR recoge la Historia Clínica Medioambiental Pediátrica en todos los casos incidentes de cáncer en menores de 15 años desde el año 1998 en la Región de Murcia (Ortega-García et al. 2011). El carácter uniprovincial de la Región de Murcia y el cuidado centralizado en las unidades de referencia regional de la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica y la Sección de Oncohematología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca facilita el acceso a casi el 100% de la historia clínica y el contacto profesional con todos los menores de 18 años con cáncer y sus familias. Los casos son clasificados atendiendo a la *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O-3) (IARC 2011; Percy 2000) y a la ICC-3 (Steliarova-Foucher et al. 2005). Para evitar clasificaciones erróneas o duplicaciones, un médico realiza un seguimiento anual de la base de datos.

MACAPEMUR es la base para la puesta en marcha en el año 2012 del “Programa de Salud Ambiental y Comunitario de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Infanto-Juvenil”, el programa se inicia desde el mismo momento del diagnóstico y continúa a lo largo de toda la vida del SCIJ. Tiene dos estrategias clave: a) la educación y promoción de ambientes y estilos de vida más saludables para el enfermo, su familia y la comunidad; y b) el cribado y detección precoz para una intervención adecuada de los efectos tardíos (Ortega-García et al. 2013a). La dedicación en este programa requiere conocimientos básicos de oncología pediátrica, y sobre todo de medicina medioambiental y de los estilos de vida.

Desde 2018, trabajamos en la internacionalización de MACAPEMUR para poner en marcha la red ENSUCHICA (Environment, Survival and Childhood Cancer) (Figura 1), una red multidisciplinar colaborativa-internacional para integrar con un enfoque global, la SMA y de los estilos de vida en los programas de largo seguimiento de los SCIJ a través de

un intercambio estructurado de conocimiento, creando capacidades y nuevos perfiles profesionales (Ortega-García et al. 2019b).

Figura 1 Medio Ambiente y Cáncer Infanto-Juvenil en la Región de Murcia: de MACAPE a ENSUCHICA



4.4.2. Historia Clínica Medioambiental Pediátrica del Superviviente de Cáncer Infanto-Juvenil

La Historia Clínica Medioambiental Pediátrica del Superviviente de Cáncer Infanto-Juvenil o PEHis (por su acrónimo inglés de Pediatric Environmental History) es una herramienta clínica sencilla, económica e innovadora que permite una evaluación de riesgos personalizada y la creación de un plan individualizado de largo seguimiento para cada SCIJ con un enfoque ambiental y comunitario. La PEHis contribuye a mejorar el juicio clínico etiológico y pronóstico, mejorando la educación y la promoción de ambientes y estilos de vida más saludables para el superviviente, su familia y la comunidad. Fue reconocida como una buena práctica en la Estrategia Nacional del Cáncer del Sistema Nacional de Salud en 2006 (Ministerio de Sanidad y Consumo 2006).

La PEHis forma parte de la historia clínica estándar de medicina siendo una herramienta de investigación clínica al mismo nivel de validación que la historia clínica de la que forma parte. Comprende una serie de preguntas organizadas de forma estructurada que se realizan en diferentes momentos del proceso oncológico (tabla 7) mediante entrevistas “cara a cara” con los SCIJ y sus cuidadores por profesionales de la salud con experiencia en SMA, oncología pediátrica y comunicación de riesgos.

Al inicio del proceso, en los primeros días tras el diagnóstico, se realiza la **“Hoja Verde de Georreferenciación” (HverdeGEO)**, un screening medioambiental básico que incluye:

datos personales; clasificación tumoral según el ICC-3; factores genealógicos; localización geográfica en distintos periodos críticos del desarrollo; exposición a humo ambiental de tabaco, exposiciones químicas de riesgo en los trabajos de los padres y percepción subjetiva de riesgo etiológico de los padres (Ortega-García et al. 2019a). La HverdeGEO recoge la dirección postal de los casos de CIJ en tres instantes temporales críticos: durante el embarazo; al nacimiento y en el momento del diagnóstico. La georreferenciación de estas tres direcciones postales, asignando coordenadas de latitud y longitud a cada caso, permitirá analizar la información mediante el uso de Sistemas de Información Geográfica (SIG). Estas herramientas SIG serán utilizadas para crear mapas de incidencia urbanos que identifiquen patrones geográficos en áreas pequeñas (distrito o sección censal¹). La información temporal y espacial recogida de cada uno de los casos ayudará a la identificación de agrupamientos o clústeres espaciales y/o espacio-temporales generando un sistema de vigilancia medioambiental (Ortega-García et al. 2011). El estudio de estos agrupamientos ayudará también a la identificación de factores protectores y/o de riesgo relacionados con los distintos tipos tumorales, lo que permitirá realizar estudios posteriores más específicos. La georreferenciación ha demostrado repetidamente su utilidad como instrumento para la identificación de clústeres y potenciales factores de riesgo y de protección relacionados con el CIJ (Alexander et al. 1998; Demoury et al. 2012; Francis et al. 2020; García-Pérez et al. 2016; Knox and Gilman 1996; Kreis et al. 2016; McNally et al. 2009; Ortega-García et al. 2011; Ramis et al. 2015).

El siguiente proceso en la PEHis será la **“Evaluación de riesgos individualizada”** a cada SCIJ y su entorno, abordando la identificación de factores de protección y de riesgo medioambientales y constitucionales asociados con el CIJ en general y con cada subtipo en particular. Al igual que el resto de las intervenciones de la PEHis, se realiza “cara a cara”

¹ Una sección censal es la unidad administrativa, inferior al municipio, de menor tamaño en España. No tienen un tamaño poblacional fijo, pero contienen entre 1000 y 2500 habitantes. Las secciones de un municipio se agrupan a su vez en distritos censales.

con los padres y el menor por personal sanitario entrenado durante los primeros 4 meses tras el diagnóstico. En esta evaluación de riesgos se exploran cuatro grandes bloques (Ferrís Tortajada et al. 2004; Ortega-García et al. 2012): (a) Bloque genealógico-constitucional, donde se recogen datos de antecedentes personales y familiares oncológicos hasta el tercer grado de consanguinidad, factores genéticos asociados a los tumores infanto-juveniles, enfermedades raras, hereditarias y crónicas y causas de fallecimiento de familiares. (b) Bloque ambiental, donde se exploran datos socioeconómicos, demográficos, exposiciones medioambientales en la vivienda y el barrio, exposiciones ocupacionales y de ocio de los padres y consumo o exposición a drogas legales e ilegales. (c) Bloque clínico, donde se recogen antecedentes de exposición a radiación ionizante en los padres, la historia obstétrica, lactancia materna y antecedentes clínicos del niño previos al diagnóstico (parto, neonatal, historia radiológica, ingresos previos). (d) Bloque tumoral, donde se recoge la clasificación acorde al ICC-3, serologías y citogenética.

A medida que progresa en el programa, se realiza la **“Hoja de tránsito o pasaporte verde (hacia Atención Primaria)”**, se trata de un informe personalizado para cada SCIJ con tres apartados: (a) Clínico: incluye toda la información acerca del diagnóstico, tipos y dosis de los tratamientos utilizados y complicaciones acontecidas durante el tratamiento; (b) Efectos tardíos: identificación individualizada de los potenciales efectos tardíos asociados al tratamiento, así como el seguimiento recomendado (Landier et al. 2004) y descripción de los posibles efectos tardíos presentes en el momento de realización de la hoja de tránsito en cada SCIJ. Para la clasificación de los efectos tardíos y su graduación se usa la modificación del *Common Terminology Criteria of Adverse Events* propuesta por el *St. Jude Lifetime Cohort Study* (Hudson et al. 2016); (c) Medio ambiente y estilos de vida: aborda los factores medioambientales (incluidos los estilos de vida). La meta es prevenir la aparición de enfermedades crónicas y efectos tardíos, y la modalidad terapéutica más frecuente en este

apartado es conseguir cambios en el medio ambiente y los estilos de vida. El enfoque es motivar y asegurar cumplimiento de la intervención terapéutica (Cárceles-Álvarez et al. 2015).

A los 2-3 años de finalizar el tratamiento, el proceso sigue con el **“Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Infanto-Juvenil”**, que se continúa a lo largo de toda la vida del superviviente. Con un liderazgo compartido con Atención Primaria garantiza una adecuada transición hacia el primer nivel de salud, realizando un adecuado seguimiento basado en los riesgos individuales de cada SCIJ que permita un diagnóstico y manejo precoz de los posibles efectos tardíos, centrándose en la promoción y motivación de factores protectores medioambientales, incluidos los estilos de vida, que disminuyan el riesgo de aparición de dichos efectos tardíos, enfermedades crónicas, recaídas y segundos tumores, contribuyendo a mejorar la supervivencia global y la calidad de vida de los SCIJ. (Cárceles-Álvarez et al. 2015; Ortega-García et al. 2013a).

A lo largo de todo el proceso de la PEHis, se presta especial atención a la promoción de estilos de vida y entornos más saludables para tratar de mejorar el pronóstico, reducir la aparición de efectos tardíos y mejorar la CVRS de los SCIJ.

Tabla 7. Historia Clínica Medioambiental Pediátrica del Superviviente de Cáncer Infantil (PEHis).

NOMBRE	¿CUÁNDO?	DESCRIPCIÓN
Hoja Verde GEO	Al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> ○ Screening medioambiental básico, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> - Datos personales. - Clasificación tumoral (ICCC3). - Factores genealógicos. - Localización geográfica. - Exposición a humo ambiental de tabaco. - Exposiciones químicas de riesgo en los trabajos de los padres. - Percepción subjetiva de riesgo etiológico de los padres.
Evaluación de riesgos	1 – 4 meses después del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cuidadosa evaluación de riesgos ambientales y constitucionales: <ul style="list-style-type: none"> - Cuestionario descriptivo sobre los factores de riesgo descritos en la literatura científica que tengan algún tipo de asociación con el desarrollo de cada tipo tumoral o con el pronóstico - Evaluación de riesgos personal, familiar, casa, barrio y centro educativo. ○ Promoción de estilos de vida saludables. ○ Apoyo psicosocial (psicológico, académico, relaciones sociales). ○ Evaluación de la calidad de vida.
Hoja de Tránsito o Pasaporte Verde	Al finalizar el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> ○ Informe detallado del tratamiento, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> - Tipos y dosis individuales y acumuladas. - Complicaciones durante el tratamiento. ○ Identificación de potenciales efectos tardíos: <ul style="list-style-type: none"> - Identificación individualizada de potenciales efectos tardíos asociados al tratamiento. - Seguimiento recomendado. - Presencia de efectos tardíos o condiciones genéticas. ○ Promoción de estilos de vida saludables.

<p>Largo Seguimiento</p>	<p>Durante toda la vida del SCIJ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Evaluación de riesgos ambientales asociados con efectos tardíos. ○ Apoyo psicosocial (psicológico, académico, relaciones sociales). ○ Evaluación y monitorización de la calidad de vida. ○ En un modelo compartido de atención entre consulta de largo seguimiento y atención primaria: <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento individualizado acorde a la Hoja de Tránsito. - Prevención, diagnóstico y manejo de efectos tardíos. - Promoción de estilos de vida saludables. - Cambios en el medio ambiente y estilos de vida. - Apoyo psicosocial. - Evaluación y monitorización de la calidad de vida. ○ Corresponsabilidad. Fomentando el autocuidado y el empoderamiento de los SCIJ.
---------------------------------	--------------------------------------	--

4.5. JUSTIFICACIÓN

El medio ambiente es uno de los determinantes de la salud humana (Lalonde 1974). El enorme desarrollo industrial, tecnológico y científico del último siglo ha contribuido a alcanzar elevadas cotas de bienestar y mejoras de los indicadores de morbilidad infantil planetarias. Desgraciadamente, este desarrollo ha venido acompañado de un importante deterioro y contaminación de los ecosistemas, lo que ha provocado un aumento de las enfermedades crónicas medioambientalmente relacionadas (Ortega-García et al. 2019b). La OMS estima que el 24% de las muertes globales son debidas a factores medioambientales potencialmente modificables (Prüss-Üstün et al. 2016). Por su idiosincrasia, los niños, son especialmente vulnerables a los efectos deletéreos de los contaminantes medioambientales (American Academy of Pediatrics Council on Environmental Health 2012), de hecho, los menores de 5 años sufren el 40% de las enfermedades medioambientales (United Nations et al. 2002) y el porcentaje de muertes atribuibles a factores medioambientales en esta franja de edad sube al 28% (Prüss-Üstün et al. 2016). Enfermedades infantojuveniles íntimamente relacionadas con determinantes medioambientales como el asma, trastornos del neurodesarrollo, endocrinos o reproductivos y el cáncer han aumentado en las últimas décadas (Ortega-García et al. 2019b). Por estos motivos consideramos de vital importancia estudiar cómo los determinantes medioambientales influyen en la etiología del CIJ, su supervivencia y el bienestar de los SCIJ.

Tomando como referencia la definición de superviviente del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU., que refiere que una persona con cáncer es considerada superviviente desde el momento del diagnóstico y hasta el final de su vida (National Cancer Institute 2019) se desarrolló la PEHis, enfocada a conseguir una evaluación de riesgos personalizada y a la

creación de un plan individualizado de largo seguimiento para cada SCIJ con un enfoque ambiental y comunitario desde el momento del diagnóstico y durante toda su vida.

Un seguimiento de alta calidad de los SCIJ requiere considerar acciones que propicien o motiven cambios en el entorno o medio ambiente de los SCIJ y sus familias.

Por un lado, incorporar el juicio clínico etiológico en el CIJ y la integración con los nuevos sistemas de información geográfica y comunitaria, pueden ser herramientas que mejoren la comprensión sobre las causas del cáncer. En este sentido, como hemos visto en el punto 3.4.2 de la introducción, la producción de mapas con indicadores de salud ha demostrado repetidamente, en diversos países y regiones geográficas, su utilidad como un instrumento de salud pública para formular hipótesis sobre las causas de enfermedades y para ayudar mejorar la planificación sociosanitaria y desarrollo de estudios epidemiológicos más complejos (Alexander et al. 1998; Demoury et al. 2012; Francis et al. 2020; García-Pérez et al. 2016; Knox and Gilman 1996; Kreis et al. 2016; McNally et al. 2009; Ortega-García et al. 2011; Ramis et al. 2015).

En segundo lugar, el estancamiento en la supervivencia observada en los últimos años nos hace pensar que deban existir otros factores externos o medioambientales que influyan en esa supervivencia (Pritchard-Jones et al. 2013; WHO 2019). La investigación de esos factores externos que ayudarán a mejorar la supervivencia nos parece otro de los elementos claves en el seguimiento de los SCIJ.

Por último, el gran aumento en la supervivencia alcanzado en las últimas décadas ha cambiado el paradigma en el tratamiento del CIJ, pasando del “curar a cualquier precio” de los años 60 al “curar al menor coste posible” de la actualidad (Márquez Vega 2015). Cada vez más, el largo seguimiento de los SCIJ debe ir encaminado a conseguir la mejor calidad de vida en armonía con la Naturaleza o entorno en el que vive el superviviente, lo que se

conseguirá controlando la aparición de efectos tardíos y conociendo los factores modificables medioambientales y estilos de vida para promover y motivar los cambios desde los programas de largo seguimiento.

La herramienta de trabajo esencial de esta tesis es la PEHis, con la que pretendemos mejorar la comprensión de la influencia del medio ambiente en los SCIJ, integrando la SMA en el juicio clínico etiológico y pronóstico de la historia clínica de los SCIJ; y estudiando los factores modificables del medio ambiente, incluido los estilos de vida que pueden influir en la supervivencia y la mejora en la CVRS de los SCIJ.

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la influencia del medio ambiente en la etiología y pronóstico, incluyendo supervivencia y calidad de vida, del cáncer infanto-juvenil de la Región de Murcia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Estudiar la asociación entre los focos industriales de contaminación ambiental de la Región de Murcia y la incidencia de cáncer en menores de 15 años en la Región.
2. Analizar la distribución geográfica de las leucemias agudas infantiles de la Región de Murcia durante períodos críticos del desarrollo (embarazo, primera infancia y el momento del diagnóstico) incorporando la PEHIs para una evaluación de riesgo individual y comunitaria en el estudio de los agrupamientos de cáncer infantil.
3. Estudiar la asociación entre la exposición a humo ambiental de tabaco en el pronóstico y supervivencia de los niños y niñas diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica en la Región de Murcia.
4. Comparar la calidad de vida relacionada con la salud entre los supervivientes de tumores extracraneales de la Región de Murcia y un grupo de controles sanos y explorar los factores clínicos, medioambientales y estilos de vida que influyen en la calidad de vida relacionada con la salud de estos supervivientes.

RESULTADOS

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

RESULTADOS ARTÍCULOS 1 Y 2 (OBJETIVOS ESPECÍFICOS NÚMEROS 1 y 2).

En los dos primeros artículos, a partir de la información obtenida en la PEHis, se utilizan herramientas SIG para crear mapas de incidencia de cáncer infantil urbanos que permitan identificar agrupamientos o clústeres espaciales y/o espacio-temporales.

En el primer artículo se estudia la asociación entre los focos industriales de la Región de Murcia y la incidencia de CI. Para ello, se analiza la distribución espacial de todos los casos incidentes de CI (<15 años) diagnosticados en la Región de Murcia entre los años 1998 – 2015 en relación con los 12 focos industriales identificados en la Región de Murcia en el Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes (<http://www.prtr-es.es>) por su principal actividad (energética, química, farmacéutica, construcción de materiales e incineración/valorización de residuos peligrosos). Se observa una mayor incidencia global de linfomas no Hodgkin (LNH) alrededor de cualquier foco industrial ($p = 0,07$) y una alta incidencia de tumores del sistema nervioso simpático (TSNS) alrededor de los núcleos de industrias energéticas ($p = 0,02$) y químicas ($p = 0,07$). En el análisis foco a foco, se identifican tres clústeres de alta incidencia; en el foco #4 (actividad industrial energética, incineración/valorización de residuos y química) se observa un aumento significativo de todos los tipos de CI ($p < 0,001$), a expensas sobre todo del aumento de riesgo de TSNS ($p = 0,02$). En el foco #3 (actividad industrial de incineración/valorización de residuos peligrosos) se encuentra un aumento significativo de los LNH ($p = 0,05$). Por último, en el foco #9 (actividad industrial de construcción de materiales) se observa una incidencia aumentada de linfomas de Hodgkin ($p = 0,05$) y de otros tumores ($p = 0,02$). El impacto de resultados en sociedad ha sido importante en algunos de los focos como el #3 y #4,

porque ha conllevado una revisión de las autorizaciones ambientales de las empresas implicadas y algunos estudios de monitorización de la exposición medioambiental.

En el segundo artículo, se utilizan las direcciones de residencia durante el embarazo, los dos primeros años de vida y al diagnóstico obtenidas de la *HverdeGeo*, para analizar la distribución espacial de 158 casos incidentes de leucemia aguda (LA) diagnosticados entre los años 1998 – 2013. Se identifica un clúster espacial de leucemia aguda linfoblástica (LAL) utilizando la dirección durante el embarazo ($p = 0,03$). A partir de la *evaluación de riesgos* individual de la PEHis y de fuentes comunitarias destacamos la presencia de: mala calidad del aire exterior por quema de biomasa -benzopirenos- y episodios de contaminación frecuentes en el municipio (100%), exposición prenatal a tabaco (75%) y alcohol (50%), exposición intra y extradomiciliaria a pesticidas (62,5%), radiación ionizante prenatal o neonatal (42,8%) y exposiciones laborales parentales de riesgo (37,5%).

RESULTADOS ARTÍCULO 3 (OBJETIVO ESPECÍFICO NÚMERO 3).

En el tercer artículo se investiga la asociación entre la exposición a humo ambiental de tabaco (HAT) y la supervivencia en niños diagnosticados con LAL. Para ello, se analizan las tasas de supervivencia global, supervivencia libre de eventos, la incidencia acumulada de recaídas y la incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tratamiento en 146 niños menores de 15 años diagnosticados de LAL entre enero 1998 y mayo 2016 en la Región de Murcia, y su relación con la exposición a HAT, obtenida a través de la *evaluación de riesgos* de la PEHis, además de otros factores pronósticos conocidos (sexo, edad, cifra de leucocitos al diagnóstico, citogenética, criterios de Roma/NCI, respuesta al tratamiento y recaídas). En los resultados destaca la alta prevalencia de exposición a HAT debido al tabaquismo parental, el 44,4% de las madres y el 55,5% de los padres fumó en algún momento durante el embarazo; globalmente, el 70,4% de los fetos estuvo expuesto al HAT

porque algún progenitor fumó durante el embarazo. Después del diagnóstico de LAL, el 39,7% de las madres y el 45,9% de los padres fumaban, globalmente el 59,1% de los niños estaba expuesto al HAT. El modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que el tabaquismo materno durante el embarazo y después del diagnóstico (Hazard Ratio (HR) = 4,396; IC 95%: 1,173 – 16,474; $p = 0,028$); y las recaídas (HR = 7,919; IC 95%: 2,683 – 21,868; $p < 0,001$) son factores pronósticos independientes en la supervivencia global de la enfermedad. Además, el modelo de Fine-Gray mostró que el tabaquismo materno durante el embarazo y después del diagnóstico (HR = 14,525; IC 95%: 4,228 – 49,90; $p < 0,001$) es un factor pronóstico independiente en la incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el tratamiento. En nuestro conocimiento, es el primer estudio que identifica un factor pronóstico modificable para la supervivencia de las LA

RESULTADOS ARTÍCULO 4 (OBJETIVO ESPECÍFICO NÚMERO 4).

En el cuarto artículo se evalúan las diferencias en CVRS entre un grupo de SCI de tumores extracraneales y un grupo de referencia sanos. Además, se exploran cómo diversos factores clínicos, medioambientales y de estilos de vida impactan en la CVRS de los SCI. Para ello se propuso un estudio transversal donde se comparó la CVRS de 117 SCI con edades comprendidas entre 8 – 18 años y se comparó con un grupo de referencia sanos emparejados por edad, sexo y área de salud. Los datos en los SCI fueron obtenidos a partir del *Largo Seguimiento* de la PEHis, y la CVRS fue medida con el cuestionario validado y adaptado al español PedsQL™ (González-Gil et al. 2012; Varni et al. 2003). La CVRS en los SCI fue similar en todos los dominios evaluados con el grupo de referencia, excepto para el dominio físico, donde la puntuación fue mayor en los SCI (86,10 contra 80,34; $p = 0,001$). En el análisis multivariable para evaluar los factores que afectan a la CVRS de los SCI, impactaron significativamente en la CVRS las siguientes variables:

- a. Puntuación total: ingresos económicos ≥ 2.500 € / mes (B = 6,883; p = 0,044); la presencia de efectos tardíos grado 2 o superior (B = -6,545; p = 0,004); y la calidad de aire exterior percibida peor de 7 (B = -8,391; p = 0,003).
- b. Esfera física: presencia de efectos tardíos, grado 1 (B = -8,248; p = 0,011), y grado 2 o superior (B = -6,252; p = 0,012); la actividad física semanal a partir de 1 MET-hora por día (B = 0,106; p = 0,025); y la falta de contacto con la Naturaleza (B = -5,591; p = 0,019).
- c. Esfera psicosocial: ingresos económicos ≥ 2.500 € / mes (B = 7,561; p = 0,044); la presencia de efectos tardíos grado 2 o superior (B = -6,411; p = 0,010); y la calidad de aire exterior percibida peor de 7 (B = -11,122; p < 0,001).
- d. Subescala de función emocional: presencia de efectos tardíos grado 2 o superior (B = -7,568; p = 0,027); 5 o más horas al día de tiempo de pantallas (B = -12,417; p = 0,038); y la calidad de aire exterior percibida peor de 7 (B = -10,278; p = 0,015).
- e. Subescala de función social: presencia de efectos tardíos grado 2 o superior (B = -6,402; p = 0,025); y la calidad de aire exterior percibida peor de 7 (B = -9,975; p = 0,005).
- f. Subescala de función escolar/laboral fueron los ingresos económicos entre 1.500 – 2.500 € / mes (B = 9,348; p = 0,040), ≥ 2.500 € / mes (B = 13,668; p = 0,006); y la calidad de aire exterior percibida peor de 7 (B = -12,369; p = 0,005).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7.1. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

- i. La integración de la PEHis, considerando periodos críticos (embarazo, infancia y momento del diagnóstico), en un SIG es útil para la identificación y estudio de clústeres de CIJ, mejorando los sistemas de información y vigilancia de la salud pública y comunitaria.
- ii. Existe una asociación entre la proximidad a focos de actividad industrial y un mayor riesgo de CI.
- iii. La exposición persistente a HAT es un factor pronóstico modificable de las LAL, empeorando la supervivencia global y la mortalidad relacionada con el tratamiento en menores de 15 años diagnosticados con LAL.
- iv. La CVRS de los SCI de la Región de Murcia es similar a la de controles sanos.
- v. Vivir en entornos contaminados con peor calidad del aire exterior, el déficit de contacto con la Naturaleza, el sedentarismo, el uso excesivo de dispositivos electrónicos y la pobreza empeoran la CVRS de los SCI de la Región de Murcia.
- vi. La incorporación de la PEHis en los programas de largo seguimiento de SCIJ contribuye a mejorar el juicio clínico etiológico y pronóstico situando en el eje central de las intervenciones una perspectiva ecológica para prevenir y/o disminuir el daño asociado a los efectos tardíos y mejorando la calidad de vida a través de la creación de ambientes y estilos de vida más saludables.

7.2. CONCLUSIONES GENERALES

- i. Integrar la salud medioambiental en la práctica clínica contribuye a mejorar el conocimiento sobre la etiología, pronóstico y resultados del CIJ.

- ii. La PEHis es una herramienta clínica innovadora, sencilla y reproducible que consolida el trabajo de las Unidades de Salud Medioambiental Pediátricas y genera nuevos perfiles profesionales que proporcionan un seguimiento con un enfoque integrativo y global para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los SCIJ.

TRABAJOS PUBLICADOS

8.1. ARTÍCULO 1.

Referencia:

Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárcelos-Álvarez A, Fuster-Soler JL, Sotomayor DI, Ramis R. Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries. *Environ Res.* 2017;156:63-73. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.009.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 4 de octubre de 2016; aceptado el 6 de marzo de 2017.
- Factor de impacto (JCR, 2017): 4,732.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 24/242; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 12/181; Q1.

Abstract:

Aim: Pediatric cancer has been associated with exposure to certain environmental carcinogens. The purpose of this work is to analyse the relationship between environmental pollution and pediatric cancer risk.

Method: We analysed all incidences of pediatric cancer (< 15) diagnosed in a Spanish region during the period 1998-2015. The place of residence of each patient was codified in order to analyse the spatial distribution of cases of cancer in relation to industrial areas. Focal and Scan sampling methods were used for the identification of high-incidence-rate spatial clusters around the main industrial pollution foci.

Results: The gross incidence rate for the period was 14.19 cases per 100,000 children. The incidence of neuroblastoma increased significantly. Results indicated spatial clustering

around some industrial pollution foci. Considering all kinds of tumour, a cluster around energy-generating industries was identified, with 8 cases noted versus the expected 2.3. Concerning non Hodgkin lymphomas, two foci were identified: the first was around chemical industries (3 cases versus the expected 0.16) and another was around residue-valorisation plants (5 cases versus the expected 0.82).

Conclusion: Results suggest a possible association between proximity to certain industries and pediatric cancer risk.

Enlace a revista:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935116307010?via%3Dihub>

8.2. ARTÍCULO 2.

Referencia:

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Orozco-Llamas M, Espinosa-López B, Tobarra-Sánchez E, Alvarez L. Spatial clustering of childhood leukaemia with the integration of the Paediatric Environmental History. Environ Res. 2017;156:605-612. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.019.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 29 de noviembre de 2016; aceptado el 16 de abril de 2017.
- Factor de impacto (JCR, 2017): 4,732.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 24/242; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 12/181; Q1.

Abstract:

Background: Leukaemia remains the most common type of paediatric cancer and its aetiology remains unknown, but considered to be multifactorial. It is suggested that the initiation in utero by relevant exposures and/or inherited genetic variants and, other promotional postnatal exposures are probably required to develop leukaemia. This study aimed to map the incidence and analyse possible clusters in the geographical distribution of childhood acute leukaemia during the critical periods and to evaluate the factors that may be involved in the aetiology by conducting community and individual risk assessments.

Materials and methods: We analysed all incident cases of acute childhood leukaemia (<15 years) diagnosed in a Spanish region during the period 1998-2013. At diagnosis, the addresses during pregnancy, early childhood and diagnosis were collected and codified to analyse the spatial distribution of acute leukaemia. Scan statistical test methodology was used for the identification of high-incidence spatial clusters. Once identified, individual and community risk assessments were conducted using the Paediatric Environmental History.

Results: A total of 158 cases of acute leukaemia were analysed. The crude rate for the period was 42.7 cases per million children. Among subtypes, acute lymphoblastic leukaemia had the highest incidence (31.9 per million children). A spatial cluster of acute lymphoblastic leukaemia was detected using the pregnancy address ($p < 0.05$). The most common environmental risk factors related with the aetiology of acute lymphoblastic leukaemia, identified by the Paediatric Environmental History were: prenatal exposure to tobacco (75%) and alcohol (50%); residential and community exposure to pesticides (62.5%); prenatal or neonatal ionizing radiation (42.8%); and parental workplace exposure (37.5%)

Conclusions: Our study suggests that environmental exposures in utero may be important in the development of childhood leukaemia. Due to the presence of high-incidence clusters using pregnancy address, it is necessary to introduce this address into the childhood cancer registers. The Paediatric Environmental History which includes pregnancy address and a careful and comprehensive evaluation of the environmental exposures will allow us to build the knowledge of the causes of childhood leukaemia.

Enlace a revista:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935117307107?via%3Dihub>

8.3. ARTÍCULO 3.

Referencia:

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Ramis R, Kloosterman N, Castillo L, Sánchez-Solís M, Claudio L, Ferris-Tortajada J. Secondhand smoke: A new and modifiable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemias. Environ Res. 2019;178:108689. doi: 10.1016/j.envres.2019.108689.

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 6 de mayo de 2019; aceptado el 22 de agosto de 2019.
- Factor de impacto (JCR, 2018): 5,026.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 33/251; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 14/186; Q1.

Abstract:

Background. The 5-year overall survival (OS) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) has reached 90% in high-income countries, levels that can no be longer overcome with strategies based on intensification of treatment. Other approaches in the search for new and modifiable prognostic factors are necessary to continue to improve these rates. The importance of environmental factors in the etiopathogenesis of childhood ALL has been regaining interest but its role in the prognosis and survival of this disease is not well explored. We aim to investigate the association between secondhand smoke (SHS) and survival in children diagnosed with ALL.

Methods. We analyzed survival rates in 146 patients under the age of 15 years diagnosed with ALL between January 1998 and May 2016 in the Region of Murcia, Spain. Evaluation of parental SHS and other known prognostic factors (sex, age, white blood cell count at diagnosis, cytogenetics, NCI/Rome Criteria, early response to therapy, and relapse) were assessed for impact on OS, event-free survival (EFS), cumulative incidence of relapse (CIR), and treatment-related mortality (CITRM) using Kaplan-Meier analysis, Cox regression, and Fine-Gray model.

Results. The mean follow-up time was 105.3 months (\pm 66.5). Prenatal exposure to SHS due to parental smoking was highly prevalent. Of the mothers, 44.4% and 55.5% of the fathers smoked at some point during pregnancy. After the child's diagnosis of ALL 39.7% of mothers and 45.9% of fathers reported smoking. The Cox proportional hazards model showed that maternal smoking during pregnancy and after diagnosis (HR = 4.396, 95% CI: 1.173-16.474, p = 0.028); and relapse (HR = 7.919; 95% CI: 2.683-21.868; p <0.001) are independent prognostic factors in determining survival. The Fine-Gray model showed that maternal smoking during pregnancy and after diagnosis (HR = 14.525, 95% CI: 4.228-49.90, p <0.001) is an independent prognostic factor in CITRM.

Conclusions. Persistent SHS worsens OS and TRM in children with ALL. This negative impact contributes to a different prognosis and may possibly provide an exceptional insight into new therapeutic approaches, including environmental aspects such as prevention and smoking cessation to improve survival outcomes.

[Enlace a revista:](#)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119304864?via%3Dihub>

8.4. ARTÍCULO 4.

Referencia:

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Sanz-Monllor A, Ramis R, Claudio L. Environment, lifestyle behavior and health-related quality of life in childhood and adolescent cancer survivors of extracranial malignancies. Environ Res. 2020;189:109910. doi: 10.1016/j.envres.2020.109910

Información e indicadores de calidad:

- Revista: Environmental Research.
- Manuscrito recibido el 30 de abril de 2020; aceptado el 3 de julio de 2020.
- Factor de impacto (JCR, 2019): 5,715.
- Ranking:
 - o Environmental Sciences; 31/265; Q1.
 - o Public, environmental & occupational health; 15/193; Q1.

Abstract:

Background. Childhood cancer is a chronic disease with high survival rates. Childhood cancer survivors (CCS) can still face health effects later in their lives. Health-related quality of life (HRQoL) and the factors that modify it allow CCS and their families to improve care in the long-term follow-up. This study aims to: (1) examine the differences in HRQoL between CCS of extracranial malignancies and a comparison group, and (2) explore the clinical, environmental and lifestyles factors implicated in the HRQoL of CCS.

Methods. In this cross-sectional study with a case vs. non-case comparison, the HRQoL of 117 CCS between 8-18 years old was compared with healthy non-cases paired by sex and age. The Pediatric Environmental History (PEHis) was applied to obtain information on

sociodemographic, clinical, environmental and lifestyle factors. The PedsQL Generic Core Scales questionnaire was used to evaluate HRQoL.

Results. In the multivariate analysis among the CCS, the following variables were significantly associated with HRQoL: Poor outdoor air quality (Total, Psychosocial, Emotional, Social and School domains); household income (Total, Psychosocial and School domains); and the presence of late effects (Total, Physical, Psychosocial, and Social domains); regular contact with nature (Physical domain); and the daily hours of screen-time (Emotional domain). CCS present HRQoL results superior to the non-cases group in the physical domain (86.10 vs. 80.34; $p=0.001$), finding no differences in the other domains evaluated.

Conclusions. An environmental and community health approach, such as PEHIs, in CCS long-term programs promoting the creation of healthier environments and lifestyles contributes to improving their HRQoL and secondarily other chronic diseases.

[Enlace a revista:](#)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120308057?via%3Dihub>

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Draper GJ, Ekblom A, et al. 1998. Spatial clustering of childhood leukaemia: Summary results from the euroclus project. *Br J Cancer* 77:818-824.

Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. 2009. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 27:2328-2338.

Azary S, Ganguly A, Bunin GR, Lombardi C, Park AS, Ritz B, et al. 2016. Sporadic retinoblastoma and parental smoking and alcohol consumption before and after conception: A report from the children's oncology group. *PLoS One* 11:e0151728.

Bailey HD, Fritschi L, Metayer C, Infante-Rivard C, Magnani C, Petridou E, et al. 2014. Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Cancer Causes Control* 25:1351-1367.

Bailey HD, Lacour B, Guerrini-Rousseau L, Bertozzi AI, Leblond P, Faure-Contier C, et al. 2017. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption and the risk of childhood brain tumours: The estelle and escale studies (sfce, france). *Cancer Causes Control* 28:719-732.

Battaglioli T, Gorini G, Costantini AS, Crosignani P, Miligi L, Nanni O, et al. 2006. Cigarette smoking and alcohol consumption as determinants of survival in non-hodgkin's lymphoma: A population-based study. *Ann Oncol* 17:1283-1289.

Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. 2017. The cumulative burden of surviving childhood cancer: An initial report from the st jude lifetime cohort study (sjlife). *Lancet*.

Blaauwbroek R, Tuinier W, Meyboom-de Jong B, Kamps WA, Postma A. 2008. Shared care by paediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: A pilot study. *Lancet Oncol* 9:232-238.

Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, et al. 1989. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the childrens cancer study group. *Cancer Res* 49:4030-4037.

Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP, Buckley JD, Meadows AT. 1994. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: A report from the childrens cancer group (united states and canada). *Cancer Causes Control* 5:177-187.

Bunin GR, Kushi LH, Gallagher PR, Rorke-Adams LB, McBride ML, Cnaan A. 2005. Maternal diet during pregnancy and its association with medulloblastoma in children: A children's oncology group study (united states). *Cancer Causes Control* 16:877-891.

Burgio E, Piscitelli P, Colao A. 2018. Environmental carcinogenesis and transgenerational transmission of carcinogenic risk: From genetics to epigenetics. *Int J Environ Res Public Health* 15.

Campillo i López F, Ortega García J. 2018. Pediatría ambiental: La salud de los niños y el medio ambiente. *Pediatr Integral XXII*:155.e151-155.e156.

Cantrell MA. 2011. A narrative review summarizing the state of the evidence on the health-related quality of life among childhood cancer survivors. *J Pediatr Oncol Nurs* 28:75-82.

Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, Fuster-Soler JL, Rivera-Pagán GA, Bermúdez-Cortés M, Gomariz-Peñalver V, et al. 2015. [long-term follow up of childhood cancer survivors in the murcia region: Preferences and attitudes of primary care professionals]. *An Pediatr (Barc)* 83:264-271.

Carlson J, Tamburlini G. 2002. Policy development. In: Tamburlini, G., von Ehrenstein, O.S., Bertollini, R. (Eds.), *Children's health and environment: a review of evidence*. Copenhagen, DK: WHO, Regional Office for Europe.

Carozza SE, Puumala SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, Johnson KJ, et al. 2010. Parental educational attainment as an indicator of socioeconomic status and risk of childhood cancers. *Br J Cancer* 103:136-42.

Chan CW, Choi KC, Chien WT, Cheng KK, Goggins W, So WK, et al. 2014. Health-related quality-of-life and psychological distress of young adult survivors of childhood cancer in hong kong. *Psychooncology* 23:229-236.

Chu P, Wang H, Han S, Jin Y, Lu J, Han W, et al. 2016. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood neuroblastoma: Systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 12:999-1005.

Cordier S, Lefeuvre B, Filippini G, Peris-Bonet R, Farinotti M, Lovicu G, et al. 1997. Parental occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (italy, france, spain). *Cancer Causes Control* 8:688-697.

Council of the European Union. 2004. Conference on environment and health action plan (16048/04). Brussels, BE.

Council on Environmental Health. American Academy of Pediatrics. 2012. Children's unique vulnerabilities to environmental hazards. In: *Pediatric environmental health*, 3rd edition (Etzel RA, Balk SJ, ed). Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatrics.

Dean M, Moitra K. 2018. Biology of neoplasia. In: *Schottenfeld and fraumeni cancer epidemiology and prevention*, 4th Edition (Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds). New York, NY:Oxford University Press.

Demoury C, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Hemon D, Clavel J. 2012. Spatial variations of childhood acute leukaemia in france, 1990-2006: Global spatial heterogeneity and cluster detection at 'living-zone' level. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 21:367-374.

Deng H, Eckel SP, Liu L, Lurmann FW, Cockburn MG, Gilliland FD. 2017. Particulate matter air pollution and liver cancer survival. *Int J Cancer* 141:744-749.

Dobson Amato KA, Hyland A, Reed R, Mahoney MC, Marshall J, Giovino G, et al. 2015. Tobacco cessation may improve lung cancer patient survival. *J Thorac Oncol* 10:1014-1019.

Doyle P, Bunch KJ, Beral V, Draper GJ. 1998. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. *Lancet* 352:452-453.

Dumuid D, Olds T, Lewis LK, Martin-Fernández JA, Katzmarzyk PT, Barreira T, et al. 2017. Health-related quality of life and lifestyle behavior clusters in school-aged children from 12 countries. *J Pediatr* 183:178-183.e172.

Eckel SP, Cockburn M, Shu YH, Deng H, Lurmann FW, Liu L, et al. 2016. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax* 71:891-898.

Erdmann F, Winther JF, Dalton SO, Lightfoot T, Zeeb H, Simony SB, et al. 2016. Survival from childhood hematological malignancies in denmark: Is survival related to family characteristics? *Pediatr Blood Cancer* 63:1096-1104.

Erdmann F, Feychting M, Mogensen H, Schmiegelow K, Zeeb H. 2019. Social Inequalities Along the Childhood Cancer Continuum: An Overview of Evidence and a Conceptual Framework to Identify Underlying Mechanisms and Pathways. *Front Public Health* 7:84.

European Commission. 2003. Communication from the commission to the council, the european parliament and the european economic and social committee - a european environment and health strategy. Brussels, BE. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52003DC0338> [acceso 21 julio 2020].

Farris MS, Courneya KS, Kopciuk KA, McGregor SE, Friedenreich CM. 2018. Post-diagnosis alcohol intake and prostate cancer survival: A population-based cohort study. *Int J Cancer* 143:253-262.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. 2018. Global cancer observatory: Cancer today. Lyon, France. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today> [acceso 10 abril 2020].

Ferrís I Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA, López Andreu JA, García I Castell J, Balaguer Guill J, et al. 2003. Factores de riesgo para los tumores renales malignos pediátricos. *Rev Esp Pediatr* 59:527-536.

Ferrís I Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA, Claudio-Morales L, García I Castell J, Martí Perales V, et al. 2005a. [Risk factors for pediatric malignant bone tumors]. *An Pediatr (Barc)* 63:537-47.

Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Crehuá Gaudiza E. 2005b. [Risk factors for neuroblastoma]. *An Pediatr (Barc)* 63:50-60.

Ferrís I Tortajada J, Ortega García JA, García I Castell J, López Andreu JA, Ribes Koninckx C, Berbel Tornero O. 2008. [Risks factors for pediatric malignant liver tumors]. *An Pediatr (Barc)* 68:377-84.

- Ferrís i Tortajada J, Ortega García J, López Andreu J, García Castell J. 2005c. La prevención pediátrica del cáncer adulto. In: Hematología y oncología pediátricas, 2ª edición (Madero L, Muñoz A, eds). Madrid:Ergon, 767-782.
- Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. 2004. [environment and pediatric cancer]. *An Pediatr (Barc)* 61:42-50.
- Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. 2001. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environmental health perspectives* 109:193-196.
- Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al. 2016. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in great britain: Population based cohort study. *BMJ* 354:i4351.
- Foliart DE, Pollock BH, Mezei G, Iriye R, Silva JM, Ebi KL, et al. 2006. Magnetic field exposure and long-term survival among children with leukaemia. *Br J Cancer* 94:161-164.
- Francis SS, Enders C, Hyde R, Gao X, Wang R, Ma X, et al. 2020. Spatial-temporal cluster analysis of childhood cancer in california. *Epidemiology* 31:214-223.
- French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, et al. 2003. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 74:288-294.
- Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. 2010. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 102:1083-95.
- Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, et al. 1997. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:13950-13954.
- Galvin A, Delva F, Helmer C, Rainfray M, Bellera C, Rondeau V, et al. 2018. Sociodemographic, socioeconomic, and clinical determinants of survival in patients with cancer: A systematic review of the literature focused on the elderly. *J Geriatr Oncol* 9:6-14.

García-Perez J, Morales-Piga A, Gomez J, Gomez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, et al. 2016. Association between residential proximity to environmental pollution sources and childhood renal tumors. *Environmental research* 147:405-414.

García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, López-Abente G, et al. 2016. Residential proximity to environmental pollution sources and risk of rare tumors in children. *Environmental research* 151:265-274.

Ghantous A, Hernandez-Vargas H, Byrnes G, Dwyer T, Herceg Z. 2015. Characterising the epigenome as a key component of the fetal exposome in evaluating in utero exposures and childhood cancer risk. *Mutagenesis* 30:733-742.

Ghosh JK, Heck JE, Cockburn M, Su J, Jerrett M, Ritz B. 2013. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of early childhood cancers. *Am J Epidemiol* 178:1233-1239.

Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, Leisenring WM, Barnea D, Chow EJ, et al. 2018. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: A report from the childhood cancer survivor study cohort. *Lancet Oncol*.

Githens JH, Elliot FE, Saunders LH. 1965. The relation of socioeconomic factors to incidence of childhood leukemia. *Public Health Rep* 80:573-578.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. 2008. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359:61-73.

González-Gil T, Mendoza-Soto A, Alonso-Lloret F, Castro-Murga R, Pose-Becerra C, Martín-Arribas MC. 2012. The spanish version of the health-related quality of life questionnaire for children and adolescents with heart disease (pedsql(tm)). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 65:249-257.

Gopinath B, Hardy LL, Baur LA, Burlutsky G, Mitchell P. 2012. Physical activity and sedentary behaviors and health-related quality of life in adolescents. *Pediatrics* 130:e167-174.

Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. 2003. Leukemia in twins: Lessons in natural history. *Blood* 102:2321-2333.

Greenop KR, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et al. 2013. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 24:1269-1278.

Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, Maurer HM. 1993. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 4:217-224.

Hargreave M, Jensen A, Hansen MK, Dehlendorff C, Winther JF, Schmiegelow K, et al. 2019. Association between fertility treatment and cancer risk in children. *JAMA* 322:2203-2210.

Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. 2010. Childhood cancer survivors: Transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics* 126:129-136.

Herceg Z, Ghantous A, Wild CP, Sklias A, Casati L, Duthie SJ, et al. 2018. Roadmap for investigating epigenome deregulation and environmental origins of cancer. *Int J Cancer* 142:874-882.

Hewitt M, Weiner SL, Simone JV. 2003. *Childhood cancer survivorship*. Washington, DC:National Academies Press (US).

Hewitt M, Greenfield S, Stoval E. 2006. *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*. Washington DC:National Academies Pr.

Høyer AP, Jørgensen T, Brock JW, Grandjean P. 2000. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 53:323-330.

Hu H, Dailey AB, Kan H, Xu X. 2013. The effect of atmospheric particulate matter on survival of breast cancer among us females. *Breast Cancer Res Treat* 139:217-226.

Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. 2013. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 309:2371-2381.

Hudson MM, Ehrhardt MJ, Bhakta N, Baassiri M, Eissa H, Chemaitilly W, et al. 2016. Approach for classification and severity-grading of long-term and late-onset health events among childhood cancer survivors in the st. Jude lifetime cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.

IARC. 2012. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 100e. Personal habits and indoor combustions. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

Imbach P, Kühne T, Arceci RJ. 2014. Pediatric oncology. A comprehensive guide. 3rd ed. Switzerland.:Springer.

Infante-Rivard C, Deadman JE. 2003. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* 14:437-441.

Janitz AE, Ramachandran G, Tomlinson GE, Krailo M, Richardson M, Spector L. 2017. Maternal and paternal occupational exposures and hepatoblastoma: Results from the hope study through the children's oncology group. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 27:359-364.

Jansen L, Eberle A, Emrich K, Gondos A, Holleczeck B, Kajüter H, et al. 2014. Socioeconomic deprivation and cancer survival in germany: An ecological analysis in 200 districts in germany. *Int J Cancer* 134:2951-2960.

Japuntich SJ, Kumar P, Pendergast JF, Juarez Caballero GY, Malin JL, Wallace RB, et al. 2019. Smoking status and survival among a national cohort of lung and colorectal cancer patients. *Nicotine Tob Res* 21:497-504.

Johnson CC, Annegers JF, Frankowski RF, Spitz MR, Buffler PA. 1987. Childhood nervous system tumors--an evaluation of the association with paternal occupational exposure to hydrocarbons. *Am J Epidemiol* 126:605-613.

Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. 2016. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: Genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet* 98:680-696.

Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. 2010. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 126:270-276.

Karalexi MA, Dessypris N, Thomopoulos TP, Ntouvelis E, Kantzanou M, Diamantaras AA, et al. 2017. Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 26:433-441.

- Kehm RD, Spector LG, Poynter JN, Vock DM, Osypuk TL. 2018. Socioeconomic status and childhood cancer incidence: A population-based multilevel analysis. *Am J Epidemiol* 187:982-991.
- Kheifets L, Crespi CM, Hooper C, Cockburn M, Amoon AT, Vergara XP. 2017. Residential magnetic fields exposure and childhood leukemia: A population-based case-control study in california. *Cancer Causes Control* 28:1117-1123.
- Klassen AF, Anthony SJ, Khan A, Sung L, Klaassen R. 2011. Identifying determinants of quality of life of children with cancer and childhood cancer survivors: A systematic review. *Support Care Cancer* 19:1275-1287.
- Knox EG, Gilman EA. 1996. Spatial clustering of childhood cancers in great britain. *Journal of epidemiology and community health* 50:313-319.
- Kreis C, Grotzer M, Hengartner H, Spycher BD. 2016. Space-time clustering of childhood cancers in switzerland: A nationwide study. *Int J Cancer* 138:2127-2135.
- Kroll ME, Stiller CA, Murphy MF, Carpenter LM. 2011. Childhood leukaemia and socioeconomic status in england and wales 1976-2005: Evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. *Br J Cancer* 105:1783-1787.
- Lalonde M. 1974. A new perspective on the health of canadians. Ottawa, ON: Minister of Supply and Services. Public Health Agency of Canada.
- Lamure S, Carles C, Aquereburu Q, Quittet P, Tchernonog E, Paul F, et al. 2019. Association of occupational pesticide exposure with immunochemotherapy response and survival among patients with diffuse large b-cell lymphoma. *JAMA Netw Open* 2:e192093.
- Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. 2004. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The children's oncology group long-term follow-up guidelines from the children's oncology group late effects committee and nursing discipline. *J Clin Oncol* 22:4979-4990.
- Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. 2018. Surveillance for late effects in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*:JCO2017770180.

- Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. 2016. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. London, UK:Elsevier.
- Lavigne É, Bélair MA, Do MT, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, et al. 2017. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: A population-based study in ontario, canada. *Environ Int* 100:139-147.
- Li P, McLaughlin J, Infante-Rivard C. 2009. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and the risk of brain cancer in the offspring. *Cancer Causes Control* 20:945-955.
- Linabery AM, Johnson KJ, Ross JA. 2012. Childhood cancer incidence trends in association with us folic acid fortification (1986-2008). *Pediatrics* 129:1125-1133.
- Linnet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, et al. 1997. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 337:1-7.
- Lombardi C, Ganguly A, Bunin GR, Azary S, Alfonso V, Ritz B, et al. 2015. Maternal diet during pregnancy and unilateral retinoblastoma. *Cancer Causes Control* 26:387-397.
- Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, et al. 1987. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 79:39-46.
- Magnani C, Ranucci A, Badaloni C, Cesaroni G, Ferrante D, Miligi L, et al. 2016. Road traffic pollution and childhood leukemia: A nationwide case-control study in italy. *Arch Med Res* 47:694-705.
- Márquez Vega C. 2015. Efectos secundarios tardíos del cáncer infantil. In: *Hematología y oncología pediátricas*, 3ª edición (Madero L, ed). Madrid:Ergon.
- Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. 2004. Assessment of health-related quality of life in children: A review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 7:79-92.

- Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ. 2009. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:3368-3374.
- McDougall J, Tsonis M. 2009. Quality of life in survivors of childhood cancer: A systematic review of the literature (2001-2008). *Support Care Cancer* 17:1231-1246.
- McKinney PA, Raji OY, van Tongeren M, Feltbower RG. 2008. The uk childhood cancer study: Maternal occupational exposures and childhood leukaemia and lymphoma. *Radiat Prot Dosimetry* 132:232-240.
- McNally RJ, Alexander FE, Vincent TJ, Murphy MF. 2009. Spatial clustering of childhood cancer in great britain during the period 1969-1993. *Int J Cancer* 124:932-936.
- Meinert R, Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, Miesner A, Michaelis J. 1996. Childhood leukaemia and exposure to pesticides: Results of a case-control study in northern germany. *Eur J Cancer* 32A:1943-1948.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. 2001. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19:3163-72.
- Metayer C, Milne E, Dockerty JD, Clavel J, Pombo-de-Oliveira MS, Wesseling C, et al. 2014. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: A childhood leukemia international consortium study. *Epidemiology* 25:811-822.
- Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. 2016a. Childhood leukemia: A preventable disease. *Pediatrics* 138:S45-S55.
- Metayer C, Petridou E, Arangur  JM, Roman E, Sch z J, Magnani C, et al. 2016b. Parental tobacco smoking and acute myeloid leukemia: The childhood leukemia international consortium. *Am J Epidemiol* 184:261-273.
- Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, Skinner R, B rdi E, Brown MC, et al. 2019. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: A report from the pancareSURFup guidelines working group. *J Cancer Surviv*.

- Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, et al. 2013. Risk of childhood leukaemia and non-hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: The setil study. *Occupational and environmental medicine* 70:648-655.
- Milne E, Greenop KR, Bower C, Miller M, van Bockxmeer FM, Scott RJ, et al. 2012. Maternal use of folic acid and other supplements and risk of childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:1933-1941.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006. Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Mogensen H, Modig K, Tettamanti G, Talbäck M, Feychting M. 2016. Socioeconomic differences in cancer survival among swedish children. *Br J Cancer* 114:118-124.
- Moreno L, Caron H, Georger B, Eggert A, Schleiermacher G, Brock P, et al. 2017. Accelerating drug development for neuroblastoma - new drug development strategy: An innovative therapies for children with cancer, european network for cancer research in children and adolescents and international society of paediatric oncology europe neuroblastoma project. *Expert Opin Drug Discov* 12:801-811.
- Mörricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. 2008. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial all-bfm 95. *Blood* 111:4477-4489.
- Nathan PC, Greenberg ML, Ness KK, Hudson MM, Mertens AC, Mahoney MC, et al. 2008. Medical care in long-term survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 26:4401-4409.
- National Cancer Institute. 2019. NCI dictionary of cancer terms. Bethesda, MD. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> [acceso 20 mayo 2020].
- O'Leary M, Krailo M, Anderson JR, Reaman GH, Group CsO. 2008. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the children's oncology group. *Semin Oncol* 35:484-493.

- O'Leary TE, Diller L, Recklitis CJ. 2007. The effects of response bias on self-reported quality of life among childhood cancer survivors. *Qual Life Res* 16:1211-1220.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. 2006. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355:1572-1582.
- Omidakhsh N, Bunin GR, Ganguly A, Ritz B, Kennedy N, von Ehrenstein OS, et al. 2018. Parental occupational exposures and the risk of childhood sporadic retinoblastoma: A report from the children's oncology group. *Occupational and environmental medicine* 75:205-211.
- Ortega-García JA, Soldin OP, López-Hernández FA, Trasande L, Ferrís-Tortajada J. 2012. Congenital fibrosarcoma and history of prenatal exposure to petroleum derivatives. *Pediatrics* 130:e1019-25.
- Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, Claudio Morales L, Berbel Tornero O. 2005. [pediatric environmental health specialty units in europe: From theory to practice]. *An Pediatr (Barc)* 63:143-151.
- Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA. 2007. Paediatric environmental health speciality units in europe: Integrating a missing element into medical care. *Int J Hyg Environ Health* 210:527-529.
- Ortega-García J, Navarrete-Montoya A, Ferrís-Tortajada J, Tovar-Zapata I, Martínez-Ros M. 2008. *Cancer, a preventible disease*. 1st ed. Murcia, Spain:FFIS.
- Ortega-García J, Cárceles-Álvarez A, López-Hernández F, Fuster-Soler J. 2019a. *Manual de la hoja verde de georreferenciación del cáncer pediátrico*. 1st ed. Murcia, Spain:FFIS.
- Ortega-García J, Tellerías L, Ferrís-Tortajada J, Boldo E, Campillo-López F, van den Hazel P, et al. 2019b. [threats, challenges and opportunities for paediatric environmental health in europe, latin america and the caribbean]. *An Pediatr (Barc)* 90:124.e121-124.e111.
- Ortega-García JA, Ferris-Tortajada J, Torres-Cantero AM, Soldin OP, Torres EP, Fuster-Soler JL, et al. 2008. Full breastfeeding and paediatric cancer. *Journal of paediatrics and child health* 44:10-13.

Ortega-García JA, Lopez-Hernandez FA, Sobrino-Najul E, Febo I, Fuster-Soler JL. 2011. [environment and paediatric cancer in the region of murcia (spain): Integrating clinical and environmental history in a geographic information system]. *An Pediatr (Barc)* 74:255-260.

Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Claudio L, Soldin OP, Sanchez-Sauco MF, Fuster-Soler JL, et al. 2010a. Case control study of periconceptional folic acid intake and nervous system tumors in children. *Childs Nerv Syst* 26:1727-1733.

Ortega-García JA, Martin M, López-Fernández MT, Fuster-Soler JL, Donat-Colomer J, López-Ibor B, et al. 2010b. Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: An observational study. *Journal of paediatrics and child health* 46:291-295.

Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Martínez-Lage JF. 2011. Space-time clustering in childhood nervous system tumors in the region of murcia, spain, 1998-2009. *Childs Nerv Syst* 27:1903-1911.

Ortega-García JA, Fuster-Soler JL, Cárceles-Álvarez A. 2013a. Programa de largo seguimiento de supervivientes de cáncer pediátrico de la región de murcia (PLASESCAP - MUR). Disponible en: http://pehsu.org/wp/?page_id=1026%5D.

Ortega-García JA, Sánchez-Sauco MF, Jaimes-Vega DC, Pernas-Barahona A. 2013b. Hoja verde. Creando ambientes más saludables durante el embarazo y la lactancia. [accessed 10 de Noviembre de 2013].

Parada H, Wolff MS, Engel LS, White AJ, Eng SM, Cleveland RJ, et al. 2016. Organochlorine insecticides ddt and chlordane in relation to survival following breast cancer. *Int J Cancer* 138:565-575.

Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS, et al. 2018. Cáncer infantil en españa. Estadísticas 1980 - 2017. Disponible en: https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2017.pdf [acceso 10 abril 2020].

Parry C, Chesler MA. 2005. Thematic evidence of psychosocial thriving in childhood cancer survivors. *Qual Health Res* 15:1055-1073.

Patel DM, Jones RR, Booth BJ, Olsson AC, Kromhout H, Straif K, et al. 2020. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood

leukemia and central nervous system tumors: Findings from the international childhood cancer cohort consortium (i4c). *Int J Cancer* 146:943-952.

Paulson JA, Karr CJ, Seltzer JM, Cherry DC, Sheffield PE, Cifuentes E, et al. 2009. Development of the pediatric environmental health specialty unit network in north america. *Am J Public Health* 99 Suppl 3:S511-516.

Paxton RJ, Jones LW, Rosoff PM, Bonner M, Ater JL, Demark-Wahnefried W. 2010. Associations between leisure-time physical activity and health-related quality of life among adolescent and adult survivors of childhood cancers. *Psychooncology* 19:997-1003.

Pearson RL, Wachtel H, Ebi KL. 2000. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc* 50:175-180.

Percy CF, A.; Jack, A.; Shanmugarathan, S.; Sobin, L.; Parkin, D. M.; Whelan, S. 2000. International clasification of diseases for oncology (icd-o), 3rd edition. Geneva.

Peters S, Glass DC, Reid A, de Klerk N, Armstrong BK, Kellie S, et al. 2013. Parental occupational exposure to engine exhausts and childhood brain tumors. *Int J Cancer* 132:2975-2979.

Petridou E, Ntouvelis E, Dessypris N, Terzidis A, Trichopoulos D, Group CH-O. 2005. Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1935-1939.

Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, Papatoma P, Tsilimidos G, Kontogeorgi E, et al. 2015. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the united states and globally: A meta-analysis. *Ann Oncol* 26:589-597.

Pogoda JM, Preston-Martin S, Howe G, Lubin F, Mueller BA, Holly EA, et al. 2009. An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: A histology-specific analysis by food group. *Annals of epidemiology* 19:148-160.

Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, et al. 2013. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: Lessons from high-income countries. *Lancet Oncol* 14:e95-e103.

Prüss-Üstün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. 2016. Preventing disease through healthy environments: A global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva, Switzerland:World Health Organization.

Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. 2015. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Progress through collaboration. *J Clin Oncol* 33:2938-2948.

Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. 2001. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 153:433-443.

Raaschou-Nielsen O, Obel J, Dalton S, Tjønneland A, Hansen J. 2004. Socioeconomic status and risk of childhood leukaemia in denmark. *Scand J Public Health* 32:279-286.

Ramis R, Gomez-Barroso D, Tamayo I, Garcia-Perez J, Morales A, Pardo Romaguera E, et al. 2015. Spatial analysis of childhood cancer: A case/control study. *PLoS One* 10:e0127273.

Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young Jr JL, et al. 1999. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United states seer program 1975-1995. Bethesda, MD.

Rios P, Bailey HD, Lacour B, Valteau-Couanet D, Michon J, Bergeron C, et al. 2017. Maternal use of household pesticides during pregnancy and risk of neuroblastoma in offspring. A pooled analysis of the estelle and escale french studies (sfce). *Cancer Causes Control* 28:1125-1132.

Rios P, Bailey HD, Poulalhon C, Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, Bergeron C, et al. 2019. Parental smoking, maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of neuroblastoma in children. A pooled analysis of the escale and estelle french studies. *Int J Cancer* 145:2907-2916.

Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, et al. 1989. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the childrens cancer study group). *Cancer* 63:1904-1911.

- Roman E, Lightfoot T, Picton S, Kinsey S. 2018. Childhood cancers. In: Schottenfeld and Fraumeni cancer epidemiology and prevention, 4th edition (Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds). New York, NY:Oxford University Press.
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, et al. 2007. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The escale study (sfce). *Environmental health perspectives* 115:1787-1793.
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Lambilliotte A, Bertrand Y, et al. 2008. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: The escale study (sfce). *Cancer Causes Control* 19:1277-1290.
- Salvan A, Ranucci A, Lagorio S, Magnani C, Group SR. 2015. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: Findings from the Italian SETIL case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 12:2184-2204.
- Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. 1988. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 128:21-38.
- Savitz DA, Feingold L. 1989. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 15:360-363.
- Scheurer ME, Bondy ML, Gurney JG. 2015. Chapter 1: Epidemiology of childhood cancer. In: *Principles and practice of pediatric oncology, Part 7th ed.* (Pizzo PA, Poplack DG, eds). Philadelphia, Pa.:Lippincott Williams & Wilkins.
- Schüz J, Grigat JP, Brinkmann K, Michaelis J. 2001. Residential magnetic fields as a risk factor for childhood acute leukaemia: Results from a German population-based case-control study. *Int J Cancer* 91:728-735.
- Schüz J, Erdmann F. 2016. Environmental exposure and risk of childhood leukemia: An overview. *Arch Med Res* 47:607-614.
- Seifi M, Niazi S, Johnson G, Nodehi V, Yunesian M. 2019. Exposure to ambient air pollution and risk of childhood cancers: A population-based study in Tehran, Iran. *Sci Total Environ* 646:105-110.

Severson RK, Buckley JD, Woods WG, Benjamin D, Robison LL. 1993. Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: An analysis within morphological subgroups--a report from the childrens cancer group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:433-439.

Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, Lopes LF, Barreto JH, Johnsson RR, et al. 1995. Parental exposures to pesticides and risk of wilms' tumor in brazil. *Am J Epidemiol* 141:210-217.

Shepherd D, Dirks K, Welch D, McBride D, Landon J. 2016. The covariance between air pollution annoyance and noise annoyance, and its relationship with health-related quality of life. *Int J Environ Res Public Health* 13.

Simioni C, Bergamini F, Ferioli M, Rimondi E, Caruso L, Neri LM. 2020. New biomarkers and therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemias: Recent advances. *Hematol Oncol* 38:22-33.

Simony SB, Lund LW, Erdmann F, Andersen KK, Winther JF, Schüz J, et al. 2016. Effect of socioeconomic position on survival after childhood cancer in denmark. *Acta Oncol* 55:742-750.

Singer AW, Carmichael SL, Selvin S, Fu C, Block G, Metayer C. 2016. Maternal diet quality before pregnancy and risk of childhood leukaemia. *Br J Nutr* 116:1469-1478.

Singer S, Gianinazzi ME, Hohn A, Kuehni CE, Michel G. 2013. General practitioner involvement in follow-up of childhood cancer survivors: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 60:1565-1573.

Singh GK, Jemal A. 2017. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in cancer mortality, incidence, and survival in the united states, 1950-2014: Over six decades of changing patterns and widening inequalities. *J Environ Public Health* 2017:2819372.

Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, et al. 2001. Childhood cancer and parental use of tobacco: Findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (irescc). *Br J Cancer* 84:141-146.

Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. 2015. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 62:11-25.

Sprangers MA, Schwartz CE. 1999. Integrating response shift into health-related quality of life research: A theoretical model. *Soc Sci Med* 48:1507-1515.

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. 2004. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the accisproject): An epidemiological study. *Lancet* 364:2097-2105.

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. 2005. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 103:1457-1467.

Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries L, Hesselting P, Moreno F, Shin H, et al. 2017a. International incidence of childhood cancer, volume III (electronic version). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://iicc.iarc.fr/results/> [acceso 21 julio 2020]

Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. 2017b. International incidence of childhood cancer, 2001-10: A population-based registry study. *Lancet Oncol* 18:719-731.

Svendsen AL, Weihkopf T, Kaatsch P, Schüz J. 2007. Exposure to magnetic fields and survival after diagnosis of childhood leukemia: A German cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:1167-1171.

Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL. 1997. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: Exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer* 79:2045-2051.

Taylor RM, Grieve A, Gibson F, Dhawan A, Franck LS. 2011. Parental assessment of adolescent quality of life: Can it replace self-assessment? *Qual Life Res* 20:1715-1720.

Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, et al. 2019. Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: An analysis of the French network of cancer registries (francim) data. *Int J Cancer* 144:1262-1274.

United Nations Environment Programme, World Health Organization, United Nations Children's fund (UNICEF). 2002. Children in the new millennium : Environmental impact

on health. Nairobi, Kenia:United Nations Environment Programme. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42506> [acceso 7 abril 2020].

van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, van Zanen GE. 1994. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: An association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3:457-460.

van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. 2017. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 106:69-90.

van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. 2019. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 222:49-67.

Varadarajan R, Licht AS, Hyland AJ, Ford LA, Sait SN, Block AW, et al. 2012. Smoking adversely affects survival in acute myeloid leukemia patients. *Int J Cancer* 130:1451-1458.

Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. 2003. The pedsql 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 3:329-341.

Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. 2007. Literature review: Health-related quality of life measurement in pediatric oncology: Hearing the voices of the children. *J Pediatr Psychol* 32:1151-1163.

Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, et al. 2014. Challenges for children and adolescents with cancer in europe: The siop-europe agenda. *Pediatr Blood Cancer* 61:1551-1557.

Vieira VM, Villanueva C, Chang J, Ziogas A, Bristow RE. 2017. Impact of community disadvantage and air pollution burden on geographic disparities of ovarian cancer survival in california. *Environmental research* 156:388-393.

Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, Segal I, Harlev A, Sergienko R, et al. 2017. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: Results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol* 216:314.e311-314.e314.

- Wang KL, Liu CL, Zhuang Y, Qu HY. 2013. Breastfeeding and the risk of childhood hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 14:4733-4737.
- Wang T, Chen L, Yang T, Wang L, Zhao L, Zhang S, et al. 2019. Cancer risk among children conceived by fertility treatment. *Int J Cancer* 144:3001-3013.
- Ward MH, Colt JS, Metayer C, Gunier RB, Lubin J, Crouse V, et al. 2009. Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia. *Environmental health perspectives* 117:1007-1013.
- Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Girardi F, Atun R. 2019. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: A simulation-based analysis. *Lancet Oncol* 20:972-983.
- Weng HH, Tsai SS, Chiu HF, Wu TN, Yang CY. 2008. Association of childhood leukemia with residential exposure to petrochemical air pollution in taiwan. *Inhal Toxicol* 20:31-36.
- White L, Giri N, Vowels MR, Lancaster PA. 1990. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet* 336:1577.
- WHO. 1993. Action plan for environmental health services in central and eastern Europe and the newly independent states. Report on a WHO consultation, Sofia, Bulgaria, 19–22 October 1993. Copenhagen, DE: Regional Office for Europe.
- WHO. Division of Environmental Health. 1993. WHO global strategy for health and environment. Geneva: World Health Organization.
- WHO. Division of Mental Health. 1996. WHOQOL-BREF : Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Geneve: World Health Organization.
- WHO. Regional Office for Europe. 2004. Children's environment and health action plan for europe. Fourth ministerial conference on environment and health. Budapest, HU. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/publications/policy-documents/childrens-environment-and-health-action-plan-for-europe> [acceso: 21 julio 2020].

WHO. 2010. Children's environmental health units. (Pronczuk de Garbino J, Bruné M-N, Etzel R, Gavidia T, eds.); Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/ceh/publications/childreunit.pdf?ua=1> [acceso 20 abril 2020].

WHO. 2013. International Classification of Diseases for Oncology. (Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, Eds). Geneva: World Health Organization. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf?sequence=1 [acceso 12 abril 2020].

WHO. 2019. Who cancer mortality database. Available: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> [accessed 16 April 2020].

WHOQOL-Group. 1995. The world health organization quality of life assessment (whoqol): Position paper from the world health organization. *Soc Sci Med* 41:1403-1409.

Yamazaki S, Nitta H, Murakami Y, Fukuhara S. 2005. Association between ambient air pollution and health-related quality of life in japan: Ecological study. *Int J Environ Health Res* 15:383-391.

Yeh JM, Ward ZJ, Chaudhry A, Liu Q, Yasui Y, Armstrong GT, et al. 2020. Life expectancy of adult survivors of childhood cancer over 3 decades. *JAMA Oncol*.

Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, Clish CB, Kraft P, Bao Y, et al. 2017. Cigarette smoking and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol* 35:1822-1828.

Zebrack BJ, Stuber ML, Meeske KA, Phipps S, Krull KR, Liu Q, et al. 2012. Perceived positive impact of cancer among long-term survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Psychooncology* 21:630-639.
