Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Veinticinco años de trayectoria en oncohematología pediátrica en

JOSÉ LUIS FUSTER SOLER

Jefe de Sección de Oncohematología Pediátrica

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Jueves, día 16 de febrero de 2023

Lectura de discurso doctrinal

Han transcurrido ya más de 25 años desde mi incorporación al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Durante estos 25 años de trayectoria en la oncohematología pediátrica en Murcia hemos ido acumulando experiencia y conocimiento. Hablo en plural porque, aunque fui yo el primero en incorporarme para asumir la responsabilidad de la especialidad de la oncohematología pediátrica, pronto se incorporarían mis compañeras Mar Bermúdez, algo más tarde Esther Llinares y Ana Galera y más recientemente Mercedes Plaza y por último Irene Jiménez.

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en niños, menos de un 2% de todos diagnósticos de cáncer que se realizan en España ocurren en niños pero sigue siendo, en nuestro medio, la principal causa de muerte por enfermedad en la infancia.¹ Pero hemos aprendido o, más bien, constatado que la incidencia del cáncer en la población pediátrica ocurre de manera inexorable. Hemos tenido la precaución de registrar cada caso que diagnosticábamos en nuestro centro y el hecho de ser una unidad asistencial de referencia para toda nuestra comunidad ha permitido hacernos una idea bastante próxima a la realidad sobre la incidencia del cáncer en nuestra Región. Estamos recogiendo entre 50 y 60 casos nuevos de cáncer cada año lo que arroja una estimación de incidencia anual cercana a los 200 casos por cada millón de niños menores de 15 años si asumimos una población infantil que en nuestra Región debe estar en torno a los 250.000, es decir, una incidencia que está algo por encima pero próxima a la esperada de 175 casos por millón según los datos aportados por algunos grandes registros epidemiológicos.²⁻⁵ Si me preguntan si está aumentando la incidencia yo no puedo contestar que no porque es un hecho que estamos registrando un número creciente de casos cada año pero hay factores que deberíamos considerar como son los movimientos migratorios, la propia consolidación del funcionamiento de nuestra unidad asistencial que indudablemente contribuye a evitar la pérdida de pacientes o el hecho de que hayamos empezado a admitir también a los adolescentes hasta los 18 años de edad. En definitiva, en nuestra Región un niño (o adolescente) es diagnosticado de cáncer cada semana aproximadamente y con este dato uno no puede dejar de imaginar la dramática experiencia que atravesaron muchos pacientes y los familiares de los pacientes que fueron diagnosticados antes de que se organizara formalmente la especialidad de la oncohematología pediátrica en Murcia.

Podemos imaginar un verdadero éxodo de pacientes y familias emigrando cada semana de sus hogares en busca de atención especializada, a Madrid, a Barcelona, a Valencia, etc. De hecho, yo mismo, durante mi estancia entre enero de 1994 y mayo de 1997 en el hospital Valle Hebrón de Barcelona, fui testigo de ello y tuve la oportunidad de conocer a numerosas familias, no sólo de Murcia sino de toda España, que vieron literalmente amputada su trayectoria de vida tras el diagnóstico del cáncer y el problema se acentúa si consideramos que el tratamiento de estos pacientes se prolonga durante largos meses en la mayoría de los casos.

No sorprende, por tanto, que iniciativas como la protagonizada por la Asociación de Familiares de Niños con Cáncer de la Región de Murcia (AFACMUR) despertaran para ejercer la presión necesaria sobre las autoridades sanitarias para corregir este problema y creo que los responsables de aquellas iniciativas (Chitina, Paco Palazón) merecen nuestro agradecimiento.

El apoyo que hemos venido recibiendo de AFACMUR no se ha interrumpido en ningún momento durante estos 25 años y, desde mi punto de vista, AFACMUR ha sido uno de nuestros mejores aliados. Esta asociación representa a nuestros pacientes y a sus familiares y ocupa la mejor posición para reconocer las carencias que sufren y las áreas de mejora y los que nos dedicamos a esto reconocemos el valor que tiene contar con la colaboración María, Mariló, Loudes, Javi, Juanjo y el propio presidente Paco Palazón.

Pero con seguridad, la experiencia más alentadora durante estos años estriba en haber asistido a una mejoría progresiva de los resultados del tratamiento del cáncer en los niños.

No es esta una improvisación y por suerte contamos con evaluadores externos que analizan con neutralidad los datos de supervivencia en nuestra comunidad y es un hecho que desde finales del siglo pasado hasta la fecha de hoy las tasas de supervivencia a largo plazo de los niños diagnosticados de cáncer siguen mejorando y en un análisis reciente, la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico de los niños diagnosticado entre el 2014 y 2018 supera el 85% en nuestra comunidad.⁶

El acceso a la atención especializada y a nuevas terapias ha contribuido a incrementar las tasas de supervivencias en los países desarrollados. En buena parte, esto es fruto de la investigación pero cuando se nos habla de la llamada lucha contra el cáncer a veces creo que se banaliza el problema porque la lucha contra el cáncer no se desenvuelve en un solo frente sino que, por el contrario, independientemente de la investigación, en la práctica clínica diaria la lucha contra el cáncer exige una dedicación atenta y permanente a cada paciente. Literalmente, creo que al cáncer se le vence “arañándole” vidas, una a una, muchas veces de forma casi heroica, rescatando a los pacientes de complicaciones muy graves derivadas de su propia enfermedad o como consecuencia de la toxicidad de los tratamientos que deben recibir. La intervención de nuestra Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos resulta muchas veces providencial y tenemos que agradecer aquí la implicación y dedicación de nuestros colegas intensivistas que tantas vidas han rescatado. Tenemos que agradecerles su pericia, su dedicación y su perseverancia, evitando actitudes fatalistas y agotando tantas veces hasta el último recurso para rescatar a nuestros pacientes. A Cruz, a Susana y a todos los colegas de la UCIP, facultativos como no facultativos, debemos agradecer su contribución. Y si mencionamos la unidad de intensivos también deberíamos referirnos a otras muchas especialidades pediátricas comprometidas en el manejo de nuestros pacientes (cardiología, neumología, endocrinología, dermatología, etc.).

Por eso a veces se antojan tan frívolas nuestras clásicas curvas de supervivencia que no dejan de ser útiles y elocuentes pero que no reflejan el verdadero significado de cada evento o cada “censo” que señalan.

Deberíamos señalar que esta mejoría de los resultados de la supervivencia del cáncer que hemos vivido durante estas últimas décadas no es extrapolable a todos los países. Me refiero a los países subdesarrollados o en vías de desarrollo donde las tasas de supervivencia no alcanzan el 40%.^{4, 7-10} Como diría nuestro compañero Carlos Rodríguez Galindo, el factor pronóstico más importante de cualquier enfermedad maligna en la infancia es el lugar de residencia del paciente. No sorprende por tanto que hayan surgido iniciativas de colaboración con países en vías de desarrollo y nosotros, en Murcia, hemos tenido la oportunidad de

colaborar en una de estas iniciativas a través del Convenio de Colaboración del Servicio Murciano de Salud (SMS) con la Fundación Española para la Lucha contra la Leucemia (FELL), dirigida actualmente por don Antonio López Bermejo, convenio suscrito el 18 de marzo de 2005 para recibir un número indeterminado de paciente pediátricos con leucemia que no puedan ser tratados en su país de origen y carezcan de medios para conseguir el tratamiento adecuado. En virtud de dicho convenio hemos recibido más de 60 pacientes procedentes mayoritariamente de países de América del Sur, sobre todo procedente de Ecuador, la mayoría con diagnóstico de leucemia de alto riesgo que acudían para someterse a un trasplante de médula ósea. Precisamente este año una estudiante de sexto de medicina, Minerva Rabadán, se ha propuesto analizar esta experiencia como contenido de trabajo de fin de grado.

Volviendo a nuestra realidad, los resultados están mejorando aunque querríamos que lo hicieran más rápido y no quiero dejarme seducir por la tentación de recurrir al triunfalismo. Todo lo contrario, a lo largo de estos 25 años me ha ocurrido algo inesperado y que consiste en que la percepción del mérito de los logros alcanzados se va devaluando mientras se incrementa el peso de la frustración de cada fracaso. Por eso me gustaría dedicar este texto, en primer lugar, a todos los pacientes y los familiares que depositaron su confianza en nuestra ciencia y que vieron frustradas sus expectativas de la manera más radical. Queda mucho por hacer para intentar dar una solución a esta “inmensa” minoría de pacientes que sigue sucumbiendo al cáncer cada año.

Han transcurrido 25 años y aquí me encuentro preguntándome qué acontecimientos pueden haberme conducido a este punto permitiendo que pueda dirigirme a una audiencia tan distinguida. Sólo encuentro tres motivos capaces de justificarlo en parte y el primero es obviamente la propuesta de mis queridos maestros, compañeros y amigos, Rocío Álvarez López, Francisco Ayala de la Peña y Manuel Sánchez-Solís de Querol.

Mi respeto, aprecio y admiración hacia Rocío no es reciente, admiración por quien fue capaz de desarrollar una especialidad tan innovadora y tan desconocida en su momento, capaz de organizar un equipo sólido y eficaz a la hora de dar respuesta a la demanda de los clínicos e investigadores y capaz de generar una escuela que sigue adelante con paso firme tras su retiro, un equipo prometedor liderado por Manuel Muro y Alfredo Minguela, entre otros, un equipo con el que la especialidad de oncohematología pediátrica ha establecido una línea de colaboración necesariamente estrecha.

Mi relación con Francisco Ayala tampoco es reciente y se remonta a la época de mis primeros pasos como responsable de la oncohematología pediátrica en Murcia, cuando en julio de 1997 el profesor Parrilla, Juanjo Parrilla, nos convocó a los dos para debatir el abordaje de un caso muy complicado en una joven de 14 años con una extensa tumoración pélvica maligna y familiar cercana de Paco. Creo que puedo decir que desde aquel momento nuestra relación ha sido extraordinariamente cordial y afectuosa y su responsabilidad a cargo de la Oncología Médica en el Hospital Morales Meseguer merece todo mi respeto y admiración.

Manuel Sánchez-Solís es para mí y me consta que también para muchos otros, un ejemplo de trabajo, dedicación y entrega a nuestra profesión y, desde mis primeros pasos en el campo de la Pediatría, Manuel ha representado el modelo al que creo deberíamos aspirar todos, un erudito capaz de afrontar las áreas más complejas de la teoría de nuestra especialidad y a la

vez un modelo de arrojo, coraje, determinación y liderazgo a la hora de enfrentarnos al paciente crítico. Recuerdo escenas en las que admirábamos en nuestra sesión matutina de primera hora la facilidad con que abordaba la aproximación al diagnóstico de una compleja metabopatía y pocas horas después lo encontrábamos en la unidad de intensivos pediátricos desarrollando técnicas invasivas complicadas, intubando a un niño pequeño o abordando con naturalidad un acceso venoso central. Manuel representa un modelo de serenidad y pro-actividad en situaciones de emergencia y, a la vez, trabajo y dedicación constante en la rutina diaria.

Quizás el trabajo y la dedicación sean precisamente otros motivos que podrían justificar mi comparecencia hoy aquí. Una dedicación casi obsesiva. Cuando nos sumergimos en la especialidad de oncohematología pediátrica nos vemos literalmente atrapados en un laberinto del que no resulta fácil salir y que consume con voracidad nuestra energía y nuestro tiempo y debo manifestar aquí mi agradecimiento a toda mi familia por su paciencia, a mi mujer (Carmen), a mis hijos (Carmen, Lola y Juanjo) y también a mis padres, hermanos y amigos.

Cuando dirijo mi mirada al pasado, a los orígenes de lo que ahora constituye la Sección de Oncohematología Pediátrica del hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, me aturde pensar cómo fuimos capaces de desarrollar aquel proyecto y les confieso que hoy por hoy, siendo consciente de lo que hemos atravesado, me sentiría incapaz de volver repetir lo que se hizo. Parece que el entonces juvenil entusiasmo y la devoción por una especialidad pediátrica cuya complejidad se veía superada por la enorme satisfacción de los resultados, equilibraban la balanza y parecían justificar todos los esfuerzos.

Cuando empezamos, hace 25 años, encontramos en el entorno sanitario local, en mi humilde opinión, un enorme desconocimiento sobre las técnicas de diagnóstico y tratamiento y un abrumador escepticismo sobre los resultados del tratamiento de los pacientes pediátricos con cáncer. Pero algunos acontecimientos jugaban a nuestro favor.

Por aquel entonces, un cirujano pediátrico se enfrentaba en solitario desde años antes en nuestro centro al manejo de muchos pacientes con tumores sólidos extracraneales de la infancia. Sin apenas apoyo, el doctor Ruiz Jiménez tuvo el coraje de asumir durante años al abordaje de incontables casos de tumores renales (nefroblastomas), tumores suprarrenales (neuroblastomas, también presentes en otras localizaciones extra-adrenales), tumores hepáticos (hepatoblastomas), blastomas pleuropulmonares y otros. Cuando me incorporé al ambiente de la oncohematología pediátrica en España, el doctor Ruiz Jiménez, cirujano pediátrico, representaba con relevancia y con aplomo a nuestro centro en la denominada y ya extinguida Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP).

Consciente de que la cirugía era (y lo sigue siendo) un pilar esencial en el abordaje de la mayoría de estos tumores sólidos malignos, José Ignacio Ruiz Jiménez había también reconocido entonces que la relevancia del tratamiento adyuvante y neoadyuvante (cirugía y/o radioterapia) estaba ya bien establecida y muchos niños recibieron esquemas de quimioterapia prescritos y supervisados por un cirujano pediátrico. Soy capaz de imaginar la sensación de soledad e indefensión del doctor Ruiz Jiménez en aquellas circunstancias.

Pero sin ninguna duda, aquello sirvió para abonar los primeros pasos de la oncohematología pediátrica en nuestro hospital generando un ambiente sanitario que estaba reducido a un

grupo muy selecto de profesionales pero claramente comprometido en la necesidad de abordar el manejo de estos pacientes. Me refiero al equipo sanitario, equipo de enfermería y de auxiliares ubicado en lo que conocíamos como “cirugía 2” o también como “unidad de quemados”. Contar con este equipo fue una gran suerte para los que llegaríamos más tarde. De hecho, la generosa cesión del doctor Gutiérrez Cantó, entonces jefe del servicio de cirugía pediátrica, permitió dar una ubicación concreta y dotar de personal de enfermería a la recién inaugurada unidad de oncohematología pediátrica. Esto ocurrió en la segunda mitad del año 1997. Pronto supimos que el coraje, la dedicación y la constancia de aquel equipo sería capaz de doblegar cualquier manifestación de desconfianza en nuestro proyecto y a ellas les debemos todo lo que se pudo construir después. No debo, por el riesgo de dejarme siempre a alguien en el tintero, enunciar un listado de los nombres de aquellas personas pero permítanme al menos referirme a nuestra querida Fina Campillo, víctima prematura de un linfoma de Hodgkin, una neoplasia maligna frecuente en adolescentes y niños.

Creo que fue muy meritoria la aportación de José Ignacio Ruiz Jiménez, propia de alguien con una extraordinaria capacidad para desarrollar la necesaria colaboración entre diferentes disciplinas médicas, con una brillante empatía en su relación con los pacientes y familiares, tan importante en nuestro trabajo y además, con un instinto indiscutible por compartir y por enseñar, lo que a la larga se materializaría en la generación de una auténtica escuela de cirujanos oncológicos pediátricos, un legado que tenemos la gran fortuna de haber heredado y hoy por hoy, trabajar en equipo, en contacto permanente con Oscar Girón y Ramón Ruiz-Pruneda, cirujanos pediátricos, constituye una rutina de incalculable valor.

El peso que tiene la cirugía pediátrica en la oncohematología infantil queda bien ilustrado por el hecho de haber sido iniciativa de los propios cirujanos la inauguración de nuestro comité hospitalario de tumores pediátricos que coordina ahora mi compañera Esther Llinares en colaboración con ellos, con los cirujanos. A este comité se han incorporado delegados de muchas especialidades que no soy capaz de enumerar en detalle: radiología infantil, anatomía patológica, medicina nuclear, neurocirugía, etc. Todo esto obedece a la complejidad propia de las enfermedades malignas de la infancia, patologías que requieren la participación de múltiples especialistas para recorrer el camino que transcurre desde la primera sospecha diagnóstica hasta la eventual curación (radiología, biopsia, catéteres, patología, quimioterapia, megaterapia, radioterapia, cirugía definitiva, cuidados intensivos, terapia diferenciadora, inmunoterapia...).

Me he referido al nefroblastoma, al neuroblastoma, al hepatoblastoma y al blastoma pleuropulmonar como protagonistas de la familia de los tumores sólidos malignos extracraneales.

Pero los tumores sólidos más frecuentes en niños son los tumores intracraneales o, mejor dicho, los tumores del sistema nervioso central que constituyen la segunda causa de cáncer en niños, solo precedidos por la leucemia. Y otro temible blastoma es uno de los principales protagonistas de la familia de los tumores del sistema nervioso central. El meduloblastoma, es el tumor maligno intracraneal más frecuente en niños. Su origen es por concepto la fosa posterior y su curación exige una vez más la intervención de oncólogos, oncólogos radioterapeutas y cirujanos, neurocirujanos en este caso.¹¹

Si antes apelamos a la fortuna, a los acontecimientos que jugaban a nuestro favor cuando hablamos del doctor Ruiz-Jiménez, toca ahora hacer referencia a la figura del doctor Martínez-Lage, conocido de todos o casi todos ustedes. A Juan Martínez-Lage le sobraba experiencia cuando nosotros empezamos y su pericia quirúrgica y su enorme reputación eran y son indiscutibles dentro y fuera de Murcia.

El meduloblastoma y, con alguna excepción, el resto de tumores del sistema nervioso central en los niños, exige un abordaje quirúrgico primario si queremos aspirar a la curación. En el caso del meduloblastoma, aunque la quimioterapia y la radioterapia resultan esenciales para consolidar la remisión, la resección quirúrgica completa o casi completa del tumor primario es un requisito esencial. El cirujano aquí se enfrenta a la necesaria responsabilidad de acometer la extirpación completa del tumor asumiendo los riesgos asociados de lesiones de estructuras sanas vecinas y el riesgo de dejar desagradables secuelas neurológicas permanentes. Imaginen a nuestro neurocirujano desenvolverse en un campo quirúrgico de pocos centímetros, manipulando estructuras próximas al tronco cerebral, un tronco cerebral de calibre inferior en muchos casos al de un lápiz. Es un escenario complicado en el que me consta que Juan se desenvolvía con maestría. Pero también era bien consciente de la relevancia del tratamiento adyuvante y creo que Juan acogió de muy buen grado la inauguración del proyecto de la unidad de oncohematología pediátrica. Juan es además un clínico extraordinario, un neurocirujano capaz de realizar con el mayor detenimiento la exploración neurológica detallada de un niño pequeño, una pericia de la que me consta carecemos muchos pediatras. Y un compañero insuperable, cordial, de talante serio y firme pero dulce a la vez con los pacientes, con las familias y con todos sus compañeros. Un verdadero ejemplo que, de nuevo, ha quedado bien plasmado en la escuela que dejó tras su retiro y para nosotros trabajar ahora en colaboración con María José Almagro, Cristina Barceló y Antonio López, entre otros, supone todo un privilegio.

En los tumores del sistema central, entre otros, además de la cirugía y además de la quimioterapia es preciso emplear en muchos casos otra herramienta de terapia adyuvante, la radioterapia. En general, intentamos evitar la radioterapia siempre que sea posible, especialmente en los niños más pequeños, porque somos conscientes del riesgo asociado de provocar lesiones irreversibles en los tejidos a los que afecta y esto es particularmente preocupante en los menores de 3-4 años en los que el sistema nervioso central se encuentra en pleno desarrollo. Pero, hoy por hoy, la indicación de la radioterapia sigue siendo indiscutible con frecuencia y es responsabilidad de nuestros compañeros de la especialidad de oncología radioterápica aceptar el reto de la propia indicación y la planificación de este tratamiento tan complejo.

En definitiva, debemos recurrir de nuevo a la indispensable colaboración de otros especialistas y no todos los centros disponen de un equipo de oncología radioterápica preparado y dispuesto a asumir esta responsabilidad. Me gustaría agradecer a Isabel de La Fuente y ahora también a Enrique Cárdenas y a todo su equipo, su implicación y compromiso en esta difícil tarea.

Isabel coordina ahora de manera ejemplar el comité de protón-terapia (mejor llamado comisión interdisciplinar para evaluación de solicitudes para el tratamiento con

protonterapia). La llamada protón-terapia es una técnica de irradiación relativamente reciente que persigue de alguna forma restringir el territorio irradiado evitando así, en la medida de lo posible, la irradiación de los tejidos sanos circundantes. Esto cobra interés en los pacientes pediátricos, de manera muy especial en los pacientes pediátricos con tumores del sistema nervioso central y justifica que, desde su inauguración, nuestra sección de oncohematología pediátrica haya tenido representación en dicho comité.

Me he referido a nefroblastomas, a los neuroblastomas, hepatoblastomas y también a los meduloblastomas en el sistema nervioso central.

El sufijo “blastoma” se hace reiterativo y apela al concepto de tumores que surgen de tejidos de estirpe embrionaria, tejidos que deberían involucionar rápidamente tras el nacimiento pero que, por algún motivo, en lugar de involucionar como sería su deber, se transforman en tumores malignos de extraordinaria agresividad, capaces de crecer rápidamente, capaces de invadir los tejidos vecinos y muy capaces de diseminarse por cualquier vía imaginable (linfática, venosa o a través de cavidades serosas).^{12, 13} Sospecho que la imparable y sobrecogedora capacidad de progresión de estos tumores se apoya precisamente en la intrínseca naturaleza regenerativa de los tejidos de estirpe embrionaria de los que surgen. Los motivos de esta transformación vienen casi siempre representados por la aparición de alteraciones genéticas adquiridas que poco a poco vamos desvelando cada año a través de tediosos y meritorios proyectos de investigación básica y que denominamos **mutaciones somáticas**.¹²

Todo esto les distingue claramente de los tumores típicos de la edad adulta, representados mayoritariamente por los carcinomas, originados a partir de los tegumentos (la piel y las mucosas) y que, aunque también letales en muchos casos, carecen de la explosiva expresión regenerativa de los blastomas de la infancia.

El hecho de que los carcinomas sean típicos de la edad adulta, que su incidencia se incremente con la edad y que afecten a los tejidos que nos recubren por fuera y por dentro (los tegumentos), justificaría su frecuente relación causal con la exposición reiterada a agentes externos carcinógenos como el tabaquismo, por ejemplo, responsable de tantos casos de cáncer originados en la mucosa que recubre el árbol respiratorio.

Por el contrario, los blastomas de los niños, surgen de tejidos profundos (parénquima renal, suprarrenal, parénquima hepático, cerebelo), aparecen a edades muy precoces y rara vez se reconoce un factor exógeno responsable de su origen. Es por ello que insistimos en apelar a las mencionadas alteraciones genéticas adquiridas y quizás esto justifique que en la comunidad científica de la oncohematología pediátrica casi nadie se preocupe seriamente por el papel de los agentes exógenos en la etiología de estas enfermedades. Sin embargo, en las primeras entrevistas con los padres de nuestros pacientes diagnosticados de cáncer, cuando les presentamos y explicamos el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de sus hijos, casi siempre surge la misma cuestión, una cuestión para la que hoy por hoy no tenemos respuesta: ¿Por qué a mi hijo? Para intentar responder apelamos al azar, a la adquisición arbitraria de aquellas mutaciones somáticas referidas anteriormente, responsables de la transformación maligna de la célula afectada. Pero esta explicación no parece muy satisfactoria y, desde mi punto de vista, estaría bien justificado que alguien se preocupara por investigar la participación de agentes externos en la generación de dichas mutaciones tan perversas. Y

aparece aquí en escena la figura emblemática y controvertida de alguien cuyo proyecto es tan ambicioso, temerario y tan alternativo al abordaje habitual de la oncohematología pediátrica que su desarrollo, por revolucionario, resulta ya meritorio en su propio diseño. Me refiero a Juan Antonio Ortega García, pediatra responsable de la Unidad de Salud Medioambiental de nuestro hospital.

Una vez más la suerte entra en escena y nos concede el privilegio de trabajar con alguien muy capaz de eludir el desinterés y el ostracismo de muchos de los que le rodean, capaz de reconocer con brillantez la dificultad que supone establecer relaciones causa-efecto en una patología tan infrecuente como el cáncer pediátrico que se desarrolla en edades tan precoces y de forma tan agresiva y capaz de diseñar modelos de estudio cuyos resultados se han divulgado a través de instrumentos de prestigio reconocido a través publicaciones de elevado impacto en las que se han difundido sus hipótesis y sus hallazgos relacionando la exposición a metales pesados, a derivados del petróleo, la influencia de la polución ambiental, la deprivación peri-concepcional de folato o la influencia de la lactancia materna y otros factores con el riesgo de cáncer en la infancia o desarrollando provocadores modelos matemáticos de georeferenciación estableciendo auténticos mapas de riesgo de cáncer pediátrico en nuestra región.¹⁴⁻³² Juan Antonio ha sido capaz de excitar la imaginación de propios y ajenos y su aportación científica atrae la atención y el interés de otras unidades asistenciales, de grupos de trabajo y de sociedades científicas como demuestra su liderato en la coordinación del comité de salud medioambiental de la Asociación Española de Pediatría.³³

Pero además, como en tantas otras cosas, Juan Antonio se adelantó a su tiempo y reconoció hace ya bastantes años la necesidad de que nuestro sistema sanitario proporcionara a los supervivientes del cáncer pediátrico un plan de seguimiento, de asesoramiento y de atención continuada. Como consecuencia de la mejoría progresiva de los resultados del tratamiento del cáncer pediátricos, asistimos a un número creciente de individuos que han sobrevivido al diagnóstico de cáncer en la infancia. Me he referido anteriormente al riesgo de secuelas permanentes que acarrearán nuestros pacientes, secuelas derivadas de la propia enfermedad y del tratamiento, secuelas neurológicas o neurocognitivas y endocrinas en el caso de los tumores del sistema nervioso central, secuelas de la cirugía en tumores óseos o musculoesqueléticos, secuelas de la quimioterapia, problemas de fertilidad, riesgo de segundas neoplasias malignas y un listado casi interminable de problemas de salud que afectan de manera relevante a los individuos que han superado un cáncer pediátrico.³⁴⁻⁴² Juan Antonio ideó la creación de un programa y una consulta de “largo seguimiento” que de manera muy rigurosa debía adaptar el plan de seguimiento de cada paciente a su patología oncológica y al tratamiento recibido. Entendió que el desarrollo de este plan debía realizarse necesariamente en colaboración con atención primaria ya que la propuesta estribaba en realizar un seguimiento prolongado, más allá de la edad pediátrica. Durante varios años un médico especializado en atención primaria, Alberto Cárceles, ha participado estrechamente en el desarrollo de este programa. Pero además, Juan entendió acertadamente que el objetivo de un programa como este no debía ceñirse exclusivamente al cribado y detección precoz para intervención adecuada de los efectos adversos, sino que debía proponerse como objetivo primario la educación y la promoción de ambientes y estilos de vida saludables para el enfermo, su familia y la comunidad.⁴³ El programa de largo seguimiento de supervivientes de cáncer pediátrico en nuestra región es pionero en España y ha despertado también el interés

de otros centros que están llamando a la puerta de Juan Antonio para compartir su experiencia.^{44, 45}

Son los blastomas, por tanto, tumores de estirpe embrionaria propios de niños pequeños. Pero si nos alejamos de las edades más precoces de la infancia aparecen en escena otros tumores como los sarcomas óseos y de partes blandas: osteosarcomas, sarcomas de Ewing y rhabdomiosarcomas, entre otros. El primer paciente que conocí durante mi estancia en el hospital Valle Hebrón fue un muchacho de unos 10 años de edad que apareció en aquel centro con una extensa tumoración dependiente del húmero pero con compromiso extenso de partes blandas en el hombro derecho. Estaba molesto, incómodo y afligido con su tumoración cuando llegó. Cuando volví al hospital un día después, le habían amputado el brazo y, en lugar de lamentarse, me saludó alegremente mientras jugaba emocionado con su consola empleando hábilmente su mano izquierda, la única que le quedaba. Supe que ese chico agradeció que le extirparan el mal que arrastraba aunque ello significara perder el brazo. Y tuve que acostumbrarme a desenvolverme entre adolescentes y niños amputados por este tipo de tumores, adolescentes y niños que acudían desde toda España y fuera de España a aquel servicio de oncología pediátrica en Barcelona que tan brillantemente dirigía el doctor Sánchez de Toledo, un verdadero experto en el manejo de los tumores óseos y cualquier tipo de tumor sólido en niños, un maestro y un amigo. Pepe Sánchez de Toledo tenía y tiene (aunque ya retirado) la extraña habilidad de conjugar el don de relacionarse con absoluta naturalidad con un niño pequeño y ganarse su confianza y a la vez enfrentarse con determinación y dureza a las autoridades sanitarias para exigir medidas y recursos.

En el abordaje de los sarcomas, de los tumores músculo-esqueléticos se hace también necesaria la coordinación entre especialidades muy diferentes y el cirujano debe asumir que su primera intervención debe limitarse en muchos casos a la biopsia y esperar después pacientemente a que se administre durante meses la terapia adyuvante (quimioterapia en general) para entrar entonces en acción y extirpar definitivamente la lesión tumoral. Afortunadamente, las amputaciones constituyen hoy por hoy una excepción, gracias a la pericia de estos cirujanos, capaces de sustituir los tejidos afectados por prótesis o aloinjertos o combinaciones de ambos. Pepe Calatayud, se hacía cargo en la Arrixaca del manejo de los tumores músculo-esqueléticos en niños, se trata de un cirujano verdaderamente comprometido, responsable, una persona cercana y entrañable y, de nuevo, alguien capaz de dejar tras su retiro un equipo magistral dirigido ahora por el doctor Pablo Puertas.

El legado que han dejado José Ignacio Ruiz Jiménez, Juan Martínez-Lage y Pepe Calatayud debería inspirar la necesidad de reconocer que es nuestra obligación perpetuar el desarrollo de nuestra especialidad en nuestra Región formando a nuevos especialistas que puedan en el futuro desempeñar nuestras funciones.

Por tanto, los tumores sólidos malignos representan a la mayoría de los casos de cáncer en la infancia pero constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades. La enfermedad maligna más frecuente en niños es la leucemia. Uno de cada tres o cuatro casos de cáncer pediátrico que tratamos es un diagnóstico de leucemia. La leucemia aguda linfoblástica es la más frecuente y representa un 25% de todos los casos de cáncer diagnosticados en la edad pediátrica.⁴⁶⁻⁴⁸

El diagnóstico de la leucemia se sigue basando en un examen microscópico de una extensión de sangre medular. Sólo se necesita un método relativamente sencillo de tinción y un microscopio convencional. Además, la técnica de obtención de la muestra es relativamente sencilla y no precisa intervención por ningún otro especialista. Un pulsioxímetro, unos miligramos de midazolam y ketamina, una aguja, una jeringa y unos cristales para realizar las extensiones es lo que necesitamos, contando con la colaboración del personal de enfermería. La clave está en saber interpretar lo que observamos al microscopio y, afortunadamente, durante mi período de formación en el Hospital Valle Hebrón, en el Servicio de Hematología infantil que dirigía el doctor Juan José Ortega Aramburu, donde disponíamos de nuestro propio laboratorio y archivo de citología, el examen de incontables muestras de sangre y médula ósea era una rutina diaria y, tras finalizar a mediodía la tarea asistencial, era habitual y emocionante dedicar un buen rato a examinar muestras de pacientes con todo tipo de patología oncohematológica a través del clásico microscopio multiocular y aprender, aprender diariamente de forma casi obsesiva.

El doctor Ortega Aramburu fue en su momento el líder indiscutible de la hematología infantil en España, fue pionero en el desarrollo de protocolos de tratamiento de la leucemia y otras hemopatías malignas y no malignas, inauguró en su centro, el hospital Valle Hebrón, la primera unidad de trasplante hematopoyético para niños en España y lideró incontables proyectos de colaboración a nivel nacional e internacional. El número de publicaciones científicas que protagonizó resulta abrumador.⁴⁹⁻¹⁶¹ Fue además un maestro ejemplar y un amigo entrañable y su memoria siempre me acompañará.

Cuando llegué a Murcia yo sabía que en un centro como La Arrixaca había medios técnicos y profesionales suficientes para empezar a abordar el problema de los tumores sólidos. Yo me sentía capaz de diagnosticar y tratar la leucemia. Para diagnosticar la leucemia necesitábamos un microscopio convencional para analizar las muestras de médula ósea y encontramos nuestro hueco en el laboratorio de análisis que teníamos entonces en el hospital infantil, un laboratorio que coordinaba Juan Luis Fernández con el que entablé una buena amistad. Yo creo que él no fue verdaderamente consciente de la aportación que estaba entonces haciendo a la especialidad de oncohematología pediátrica en Murcia. Fue un intercambio acertado, mientras nosotros disponíamos de nuestro laboratorio de citología, ellos, el personal del laboratorio, agradecía la oportunidad de compartir con nosotros sus dudas sobre pacientes pediátricos que consultaban en urgencias por patologías muchas veces banales pero acompañadas de alteraciones hematológicas en ocasiones inquietantes.

A lo largo de estos años el diagnóstico y los criterios de clasificación de la leucemia se han complicado de forma notable y este hueco se ha ido cubriendo gracias a las aportaciones de nuestros aliados procedentes del área de la biología dentro y fuera de Murcia, particularmente en el servicio de inmunología de la Arrixaca con Alfredo Minguela, José Antonio Campillo, Helios Martínez Banacloch, entre otros aunque la colaboración de laboratorios externos como el que lidera el profesor Hernández Rivas en el Centro de Investigación del Cáncer en Salamanca, el doctor Francisco Ortuño en el hospital Morales Meseguer y otros centros como el hospital San Juan de Dios ha sido también muy constructiva.

Una vez diagnosticada, para tratar la leucemia, necesitamos la colaboración estrecha de nuestra farmacia hospitalaria, responsable de la preparación, dispensación y supervisión de los agentes citostáticos y otros fármacos. En este punto el apoyo recibido por parte del personal de farmacia liderado por María Sacramento Díaz ha resultado esencial.

Desde que en 1948 el joven Sydney Farber publicara en *New England Journal of Medicine* los primeros casos de remisión completa en niños con leucemia aguda linfoblástica empleando un fármaco inhibidor de la aminopterina (el precursor del actual metotrexato) los resultados del tratamiento de esta enfermedad han ido mejorando de forma espectacular y, actualmente, con la aplicación de protocolos de tratamiento ajustados al riesgo de cada paciente se ha logrado alcanzar tasas de supervivencia cercanas al 90% en los países de nuestro entorno.^{46-48,}

162

El trasplante hematopoyético y la terapia celular en general constituyen hoy por hoy una herramienta esencial en el manejo de muchas enfermedades hematológicas malignas de la infancia. Aunque la mayoría de los integrantes de nuestro equipo de oncohematología pediátrica acumulaba experiencia en el tema del trasplante en niños, la complejidad técnica del procedimiento del trasplante nos había obligado a derivar a nuestros pacientes a otros centros para este tipo de tratamiento hasta la incorporación en el año 2007 del profesor Moraleda y su equipo (Miguel Blanquer, Andrés Sánchez Salinas, Ignacio español) al servicio de hematología de nuestro hospital. La llegada de José María Moraleda supuso un auténtico vuelco en nuestras perspectivas. Él no dudó en incluir desde el primer momento a los pediatras la sección de oncohematología en su equipo de trasplante y terapia celular y nos ofreció la posibilidad de tratar a nuestros pacientes con las estrategias más avanzadas.

Setenta años después del trabajo de Farber en *New England Journal of Medicine*, se publicaron en la misma revista los resultados de un estudio multinacional con una moderna y revolucionaria estrategia de tratamiento basada en el empleo de linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (terapia CART).¹⁶³ El doctor Moraleda impulsó la creación de un comité de terapias avanzadas en nuestro centro y actualmente es de los pocos hospitales seleccionados y autorizados para administrar este tipo de tratamiento tanto en adultos como en niños.

Sin duda la introducción de nuevas estrategias de inmunoterapia modificará el pronóstico de muchos de nuestros pacientes.

Probablemente haya sido para mí la leucemia el área de mayor interés dentro de la oncohematología pediátrica. El grupo de trabajo de leucemia de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) nos adjudicó la responsabilidad de la coordinación a nivel nacional de la recaída de la leucemia aguda linfoblástica. Aunque alcanzamos actualmente la curación en más del 90% de los casos, la recaída sigue siendo el principal obstáculo para la curación y afecta a un 15% de pacientes. Los resultados del tratamiento de la recaída siguen siendo muy pobres con tasas de supervivencia a largo plazo inferiores al 50% lo que convierte a la recaída de la leucemia aguda linfoblástica en una de las principales causas de muerte por cáncer en niños.¹⁶⁴⁻¹⁷⁸

Durante los últimos ocho años hemos tenido el privilegio de representar a nuestro grupo nacional en un comité internacional de trabajo para abordar el problema de la recaída y hemos coordinado a nivel nacional el desarrollo una guía de recomendación terapéutica y la apertura y desarrollo de ensayos clínicos multinacionales dirigidos a la recaída.

Antes de terminar, es necesario referirnos de nuevo a aquel grupo de pacientes para los que nuestra ciencia carece de una opción curativa, a esa inmensa minoría de pacientes en los que fracasan los tratamientos actuales.

En algún punto durante el proceso de su enfermedad se hace necesario limitar el esfuerzo terapéutico, asumir que se han agotado las posibilidades de curación y dirigir nuestros esfuerzos a preservar en lo posible la calidad de vida. La importancia de implementar los programas y los equipos de cuidados paliativos es comparable o superior a cualquier otra iniciativa. Nuestros pacientes terminales deben finalizar el proceso de su enfermedad fuera del hospital, en sus hogares, rodeados de sus familiares, lejos del oprimente ambiente sanitario y apoyados por equipos o unidades de cuidados paliativos suficientemente preparados para aliviar sus síntomas ya sean físico o de otra índole y preparados también para acompañar a los familiares. Hace ya bastantes años que, con alguna excepción, ningún paciente oncológico pediátrico terminal fallece en nuestro hospital. Nuestra unidad de atención domiciliaria y de cuidados paliativos (Teresa Montero, Silvia, Juanjo, etc.) se esmera en proporcionar a estos niños y a sus familiares los cuidados necesarios en la fase final de la vida.

Además, para los que viene detrás, nuestra obligación es alentar, apoyar, favorecer y contribuir a desarrollar proyectos de investigación. Nuestra sección lleva años participando en incontables proyectos de investigación clínica tanto en proyectos financiados por la industria farmacéutica como en proyectos académicos. Esto supone un extraordinario derroche de tiempo y esfuerzo pero nos ha permitido la satisfacción de haber participado en primera línea en algunos avances definitivos. Investigar supone abrir una ventana de esperanza para los pacientes con enfermedades rebeldes a los tratamiento actuales.¹⁷⁹

Aparte de la investigación clínica, los clínicos somos los más indicados para dirigir la investigación preclínica ya que conocemos las carencias de la especialidad y ello nos permite formular las preguntas correctas para las que se hace necesario buscar respuestas. Hace más de 10 años que nuestra sección de oncohematología, en colaboración con los servicios de inmunología y hematología de nuestro hospital desarrolla un proyecto de investigación básica que pretende estudiar la relación entre las células asesinas naturales (natural killer) y las células tumorales. Este proyecto, desde su inicio, ha sido enteramente financiado por la Asociación Pablo Ugarte (APU) presidida por don Mariano Ugarte y cuyos fondos nos han permitido financiar la contratación de una bióloga experta en inmunología (Vicky).¹⁸⁰

Por temor a extenderme demasiado, no he querido profundizar en una parcela de nuestra actividad que cubre buena parte de nuestra responsabilidad asistencial y que viene representada por la hematología no oncológica, infinidad de trastornos hematológicos que se presentan con frecuencia en la infancia, hemoglobinopatías, trastornos hemolíticos, insuficiencias medulares, trastornos de las plaquetas, etc.

Tras estos 25 años de trayectoria por la especialidad de oncohematología pediátrica creo que hemos satisfecho nuestra primera aspiración de aquel inicio que consistió en intentar evitar que ningún niño en la Región de Murcia con una enfermedad oncológica o hematológica tenga menos oportunidades que cualquier otro de acceder a las mejores herramientas de diagnóstico y tratamiento.

El futuro está lleno de aspiraciones, la más inmediata será terminar de dar forma a una unidad de adolescentes en la que la participación de expertos procedentes de diferentes especialidades entre las que se cuentan la oncología médica, la hematología, la pediatría y otras, permitirá ofrecer a los pacientes de este intervalo de edad las mejores oportunidades de atención sanitaria. El compromiso y la colaboración con los responsables correspondientes, José Luis Alonso, José María Moraleda, Jerónimo Martínez, Domingo, Joaquín Gómez-Espuch y muchos otros, garantizarán la materialización de este proyecto.

Bibliografía

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, Hesselning P, Shin HY, Stiller CA; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):719-731.
2. Age-Specific SEER Incidence Rates. 2009-2013. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.12.html#table2. Accessed Jan 2017.
3. Cirera L, Chirlaque MD, Correa JF, et al. Incidencia del cáncer en la Región de Murcia. Período 2008-2009. *Boletín epidemiológico de Murcia*. 2014;34(782):103-110.
4. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier L, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 2020;21:e185-224.
5. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2022 (Edición preliminar)
6. Cabrera-Rivera LT, Sweetser B, Fuster-Soler JL, Ramis R, López-Hernández FA, Pérez-Martínez A, Ortega-García JA. Looking Towards 2030: Strengthening the Environmental Health in Childhood-Adolescent Cancer Survivor Programs. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 27;20(1):443.
7. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li C-K, et al. Paediatric Cancer in Low-Income and Middle-Income Countries. *The Lancet Oncology* 2013, 14, e104–e116.
8. Hak B, Piddock K, Stanway S, Balachandran K, Board R, Chopra N, et al. Cancer control in low- and middle-income countries: time to action. *J R Soc Med* 2019;112(6):213-217.
9. Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and Health for All Children with Cancer. *Science* 2019, 363, 1182–1186.
10. Guzman PC, Cordoba MA, Godoy N, Castaño A, Ribeiro CB, Moreno F, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiology* 2021;71.
11. Archer TC, Mahoney EL, Pomeroy SL. Medulloblastoma: Molecular Classification-Based Personal Therapeutics. *Neurotherapeutics*. 2017 Apr;14(2):265-273.
12. Maris JM, Denny CT. Focus on embryonal malignancies. *Cancer Cell*. 2002;2:447–50.

13. Vogel H, Fuller GN. Primitive neuroectodermal tumors, embryonal tumors, and other small cell and poorly differentiated malignant neoplasms of the central and peripheral nervous systems. *Ann Diagn Pathol*. 2003;7:387–98.
14. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López-Ibor Aliño B. Etiology and prevention of pediatric cancer. *An Pediatr (Barc)*. 2004 Jul;61(1):1-4.
15. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Environment and pediatric cancer. *An Pediatr (Barc)*. 2004 Jul;61(1):42-50.
16. Ferrís I Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA, Claudio-Morales L, García I Castell J, Martí Perales V, Miranda Casas L. Risk factors for pediatric malignant bone tumors. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Dec;63(6):537-47.
17. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Crehuá Gaudiza E. Risk factors for neuroblastoma. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Jul;63(1):50-60.
18. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, Garcia I Castell J, López Andreu JA, Ribes Koninckx C, Berbel Tornero O. Risks factors for pediatric malignant liver tumors. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Apr;68(4):377-84.
19. Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Torres-Cantero AM, Soldin OP, Torres EP, Fuster-Soler JL, Lopez-Ibor B, Madero-López L. Full breastfeeding and paediatric cancer. *J Paediatr Child Health*. 2008 Jan;44(1-2):10-3.
20. Soldin OP, Nsouli-Maktabi H, Genkinger JM, Loffredo CA, Ortega-Garcia JA, Colantino D, Barr DB, Luban NL, Shad AT, Nelson D. Pediatric acute lymphoblastic leukemia and exposure to pesticides. *Ther Drug Monit*. 2009 Aug;31(4):495-501.
21. Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Claudio L, Soldin OP, Sanchez-Sauco MF, Fuster-Soler JL, Martínez-Lage JF. Case control study of periconceptional folic acid intake and nervous system tumors in children. *Childs Nerv Syst*. 2010 Dec;26(12):1727-33.
22. Ortega-García JA, Martin M, López-Fernández MT, Fuster-Soler JL, Donat-Colomer J, López-Ibor B, Claudio L, Ferrís-Tortajada J. Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study. *J Paediatr Child Health*. 2010 Jun;46(6):291-5.
23. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Martínez-Lage JF. Space-time clustering in childhood nervous system tumors in the Region of Murcia, Spain, 1998-2009. *Childs Nerv Syst*. 2011 Nov;27(11):1903-11.
24. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Sobrino-Najul E, Febo I, Fuster-Soler JL. Environment and paediatric cancer in the Region of Murcia (Spain): integrating clinical and environmental history in a geographic information system. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Apr;74(4):255-60.
25. Ortega-García JA, Soldin OP, López-Hernández FA, Trasande L, Ferrís-Tortajada J. Congenital fibrosarcoma and history of prenatal exposure to petroleum derivatives. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e1019-25.
26. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Santiago-Rodríguez EJ, Sánchez AC, Bermúdez-Cortes M, Fuster-Soler JL. Analysis of small areas of pediatric cancer in the municipality of Murcia (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar;84(3):154-62.
27. 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 Jul;156:605-612.
28. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Fuster-Soler JL, Sotomayor DI, Ramis R. Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries. *Environ Res*. 2017 Jul;156:63-73.
29. 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. Secondhand

- smoke: A new and modifiable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemias. *J Environ Res.* 2019 Nov;178:108689.
30. Asenjo S, Nuñez O, Segú-Tell J, Pardo Romaguera E, Cañete Nieto A, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, García-Pérez J, Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, Ramis R. Cadmium (Cd) and Lead (Pb) topsoil levels and incidence of childhood leukemias. *Environ Geochem Health.* 2022 Aug;44(8):2341-2354.
 31. Ojeda Sánchez C, Segú-Tell J, Gomez-Barroso D, Pardo Romaguera E, Ortega-García JA, Ramis R. Urban green spaces and childhood leukemia incidence: A population-based case-control study in Madrid. *Environ Res.* 2021 Nov;202:111723.
 32. Ojeda Sánchez C, García-Pérez J, Gómez-Barroso D, Domínguez-Castillo A, Pardo Romaguera E, Cañete A, Ortega-García JA, Ramis R. Exploring Blue Spaces' Effects on Childhood Leukaemia Incidence: A Population-Based Case-Control Study in Spain. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 25;19(9):5232.
 33. Ortega-García JA, Sánchez-Solís M, Ferrís-Tortajada J. Air pollution and children's health. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018 Aug;89(2):77-79
 34. D'Angio GJ. Pediatric Cancer in perspective: cure is not enough. *Cancer* 1975;35(3 suppl):866-70.
 35. Bathia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4386-4394.
 36. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WL, et al. Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER Study Cohort: role of chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35(20).
 37. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, et al. 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.* 2018 Dec;19(12):1590-1601.
 38. Landier W, Skinner R, Wallace H, et al. Surveillance for late effects in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2018;36(21).
 39. Nosker FN, Pedersen C, Armstrong GT, et al. Late effects in childhood cancer survivors: early studies, survivors cohorts, and significant contributions to the field of late effects. *Pediatr Clin N Am.* 2020;67:1033-1049.
 40. Reulen RC, Winter DI, Frobisher C, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304(2).
 41. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational randomized, noninferiority phase II study. *J Clin Oncol* 2020;39(4):295-307.
 42. Hudson MM, Bathia S, Casillas J, et al. Long-term follow-up care for childhood, adolescents, and young adult cancer survivors. *Pediatrics.* 2021;148(3):e202105312.
 43. Ortega García JA, Fuster Soler JL, Cárceles Álvarez (eds). Programa de Largo Seguimiento de Supervivientes de Cáncer Pediátrico de la Región de Murcia (PLASECAP-MUR). Murcia, 19 de febrero 2013. VERSION 0.0.
 44. Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, Fuster-Soler JL, Rivera-Pagán GA, Bermúdez-Cortés M, Gomariz-Peñalver V, Monzó-Nuñez E, López-Hernández FA. Long-term follow up of childhood cancer survivors in the Murcia Region: preferences and attitudes of Primary Care professionals. *An Pediatr (Barc).* 2015 Oct;83(4):264-71.
 45. 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 Oct;189:109910.

46. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;(30):1663–9.
47. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1541-52.
48. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration, *J Clin Oncol* 2015;33(27):2938-2949.
49. Ortega JJ, Javier G, Sáenz A, Sala JA, Marín L. Immunosuppressive therapy in idiopathic thrombopenic purpura. Results obtained with the use of azothioprine in 24 cases in children. *Sangre (Barc)*. 1973;18(1):48-9.
50. Javier G, Ortega JJ, Domingo A, Sáenz A, Tusell J. Factors influencing outcome in children with acute lymphoblastic leukemia (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1976 Jun;9(4 Suppl):35-40.
51. Javier G, Ortega JJ, Sáenz A, Tusell J. Neonatal leukemia. Report of seven cases (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1976 Jun;9(4 Suppl):1-6.
52. Ortega JJ, Javier G, Sáenz A, Tusell J. Duration of chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1976 Jun;9(4 Suppl):41-8.
53. Ortega JJ, Saenz A, Javier G, Tusell J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. A study of one-hundred and seventy cases (author's transl)]. *Sangre (Barc)*. 1977;22(2):169-90.
54. Javier G, Tusell J, Compte J, Saenz A, Ortega JJ. Wiskott-Aldrich syndrome. Three cases in one family. *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells*. 1977;18(1):182-4.
55. Ortega JJ, Javier G, Saenz S, Tusell J. (Protocolo C-70). Therapy for childhood acute lymphocytic leukaemia with cyclic chemotherapy (C-70 protocol) (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1977;22(5):585-605.
56. Tusell J, Ortega JJ, Saenz A, Javier G. A case of thrombocytic hemorrhagic dystrophy.
57. *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells*. 1977;18(1):185-7.
58. Javier G, Ortega JJ. Chronic myelogenous leukaemia, juvenile type, in two siblings (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1978;23(4):470-8.
59. Ortega JJ. Pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult and children. *Sangre (Barc)*. 1979;24(2):174-86.
60. Ortega JJ. Congenital or primary alterations of granulocyte function (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1979;24(5B):681-714.
61. Ortega JJ, Feliú E, Español T, Cardellach F. Hyperimmunoglobulinaemia E and defective chemotaxis associated with recurrent bacterial infections and asthma (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1980;25(2):231-9.
62. Ortega JJ, Sáenz A, Cardelús I, Javier G. Chronic granulomatous disease: clinical and functional studies in six cases (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1980 May;13(5):405-22.
63. Ortega JJ. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Present inquiries (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1981;26(5B):824-44.
64. Ortega JJ, Javier G. Evaluation of reinductions in a modern protocol for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemias. Analysis of the D-74 protocol (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1981;26(1):47-57.
65. Javier G, Domingo A, Sáenz A, Ortega JJ. Type II congenital dyserythropoietic anaemia. Report of two cases (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1981;26(5-A):638-45.
66. Ortega JJ, Javier G. Maintenance chemotherapy and immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1981 Oct;15(4):357-64.
67. Ortega JJ, Torán N, Javier G. Testicular biopsies in childhood ALL (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1981 Apr;14(4):239-46.

68. Javier G, Ortega JJ, Tuset M, Velazquez LE. Aplastic anaemia associated with congenital dyskeratosis (Zinsser-Fanconi syndrome (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1981;26(3):367-73.
69. Ortega JJ, Javier G, Torán N. Testicular relapses in childhood acute lymphoid leukaemia (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1981;26(2):168-79.
70. Javier G, Ortega JJ, Valbuena C. Evaluation of initial risk factors in acute lymphoblastic leukemias in children. *An Esp Pediatr*. 1982 Oct;17(4):302-9.
71. Ortega JJ, Javier G. Central nervous system leukemia, its prevention and treatment (author's transl). *An Esp Pediatr*. 1982 Feb;16(2):127-36.
72. Ortega JJ, Javier G, Torán N. Leukemic testicular infiltrates in boys with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (author's transl). *Med Clin (Barc)*. 1982 Jan 25;78(2):45-51.
73. Ortega JJ, Javier G. Cessation of chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia. Probable cures and post-suppression relapses. *Sangre (Barc)*. 1982;27(5):899-911.
74. Javier G, Ortega JJ. Bone marrow relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sangre (Barc)*. 1982;27(6):1011-7.
75. Ortega JJ, Javier G. BCG and irradiated allogenic blast cells in maintenance chemotherapy of children with acute lymphoblastic leukemia in remission. A controlled study. *Sangre (Barc)*. 1982;27(3):349-57.
76. Ortega JJ, Javier G. BCG immunotherapy in children with acute lymphocytic leukemia in continuous remission after 3 years of intensive chemotherapy (protocol C-70) (author's transl). *Med Clin (Barc)*. 1982 Mar 1-15;78(5):183-8.
77. Tusell J, Ortega JJ, Hernández JM, Piqueras J. Hepatitis and liver disorders in hemophiliac children. *Sangre (Barc)*. 1983;28(4):476-85.
78. Vilalta R, Ortega JJ, Herrera M, Torán N, Brossa F. Juvenile malignant osteopetrosis. Clinico-radiological study of 7 cases. *An Esp Pediatr*. 1983 Jul;19(1):33-40.
79. Ortega JJ, Vives Corrons JL, Alonso JL. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: hemolytic anemia in a heterozygote]. *Sangre (Barc)*. 1983;28(3):360-2.
80. Ortega JJ, Javier G, Montagut JM. Efficacy and toxicity of preventive treatment with cranial irradiation and intrathecal methotrexate on the central nervous system in childhood lymphoblastic leukemia. *Sangre (Barc)*. 1983;28(1):24-38.
81. Javier G, Ortega JJ. Treatment of extramedullary localizations in acute lymphoblastic leukemia. *An Esp Pediatr*. 1983 Sep;19 Suppl 19:56-60.
82. Ortega JJ, Javier G, Mayol L. Chronic myeloid leukemia in children. *Sangre (Barc)*. 1984;29(4-B):607-28.
83. Vilalta R, Ortega JJ, Javier G, Tusell J. Acquired aplastic anemia in children. Therapy using androgens and antilymphocyte gamma globulin. *An Esp Pediatr*. 1984 Feb 15;20(2):91-9.
84. Fernández MJ, Javier G, Tusell J, Ortega JJ. Treatment of acute promyelocytic leukemias in children. *An Esp Pediatr*. 1984 Jun;20(9):869-75.
85. . Ortega JJ. Testicular infiltration in acute lymphoblastic leukemia. *Sangre (Barc)*. 1984;29(2):174-85.
86. Ortega JJ, Javier G, Torán N. Testicular infiltrates in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(6):386-93.
87. Ortega JJ, Baiget M, Aulesa C, Alonso JL. Cooley's anemia syndrome in a double heterozygote for hemoglobin Lepore Washington-Boston and beta thalassemia. *Med Clin (Barc)*. 1984 Nov 24;83(17):717-20.
88. Rabasa M, Ortega JJ, Español T, Alonso JL. Immunologic changes in the acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpuras in the child. *Sangre (Barc)*. 1984;29(3):267-72.

89. Ortega JJ, Javier G, Torán N. Clinical and occult testicular relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. Treated with the D.74 and pethema 7/78 protocols. *An Esp Pediatr.* 1984 Sep 15;21(3):199-214.
90. Carrascosa A, Audi L, Ortega JJ, Javier G, Toran N. Hypothalamo-hypophyseal-testicular function in prepubertal boys with acute lymphoblastic leukemia following chemotherapy and testicular radiotherapy. *Acta Paediatr Scand.* 1984 May;73(3):364-71.
91. González M, Tusell J, Ortega JJ. Hematuria and obstructive uropathy in children with hemophilia. *An Esp Pediatr.* 1984 Feb 15;20(2):107-14.
92. Ortega JJ, Javier G, Montagut JM, Torán N. Acute lymphoblastic leukemia in children. Long survivals obtained with protocols C2-72 and D-74 (1972-1977). *An Esp Pediatr.* 1986 Feb;24(2):87-97.
93. Ortega JJ, Aulesa C, Balliu P. Sick cell anemia (Hb S/S) in the native Spanish population. Description of a case. *Med Clin (Barc).* 1987 Feb 28;88(8):329-33.
94. Ortega JJ, Javier G, Olivé T, Montagut JM. Prophylaxis against central nervous system recurrences with and without cranial irradiation in acute lymphoblastic leukemia in children. Prospective study. *Sangre (Barc).* 1987;32(3):333-50.
95. Ortega JJ, Javier G, Olive T. Treatment of standard- and high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia with two CNS prophylaxis regimens. *Haematol Blood Transfus.* 1987;30:483-92.
96. Ortega JJ, Javier G, Olivé T. Treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia with protocols PETHEMA LAL 7/78 and LAL 17/84. *An Esp Pediatr.* 1988 Oct;29 Suppl 34:72-83.
97. Ortega JJ, Javier G, Olivé T, Montagut JM. 21 years in the treatment of acute lymphoblastic leukemias in children (1967-1987). *Sangre (Barc).* 1988 Oct;33(5):372-82.
98. Ortega JJ, Olivé T, Sánchez C, Giralt J, Serret E. Bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. Results in 5 patients. *Sangre (Barc).* 1990 Dec;35(6):433-40.
99. Navarro C, Dominguez C, Costa M, Ortega JJ. Bone marrow transplant in a case of mucopolysaccharidosis I Scheie phenotype: skin ultrastructure before and after transplantation. *Acta Neuropathol.* 1991;82(1):33-8.
100. Viñallonga X, Sanz N, Balaguer A, Miro L, Ortega JJ, Casaldaliga J. Hypertrophic cardiomyopathy in mucopolysaccharidoses: regression after bone marrow transplantation. *Pediatr Cardiol.* 1992 Apr;13(2):107-9.
101. Giralt J, Ortega JJ, Olive T, Verges R, Forio I, Salvador L. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: comparison of two CNS prophylactic regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(1):49-53.
102. Ortolá J, Aulesa C, Olivé T, Ortega JJ. Transient reticulocyte increase in patients undergoing bone marrow transplantation after erythrocyte concentrate transfusion. *Sangre (Barc).* 1993 Aug;38(4):339-40.
103. Ras RM, Aulesa C, Ortega JJ. Reference values for vitamin B12 in blood in a population of children and one of adults using the IMxRB12 method. *Sangre (Barc).* 1994 Feb;39(1):29-34.
104. Pronk JC, Gibson RA, Savoia A, Wijker M, Morgan NV, Melchionda S, Ford D, Temtamy S, Ortega JJ, Jansen S, et al. Localisation of the Fanconi anaemia complementation group A gene to chromosome 16q24.3. *Nat Genet.* 1995 Nov;11(3):338-40.
105. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Ringden O, Kapaun P, Ortega JJ, O'Meara A, Cornu G, Souillet G, Frappaz D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. The European Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet.* 1995 Jun 3;345(8962):1398-402.
106. Bureo E, Ortega JJ, Muñoz A, Cubells J, Madero L, Verdaguer A, Baro J, Olivé T, Maldonado MS, Pardo N, et al. Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients

- with non-Hodgkin's lymphoma. Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Mar;15(3):353-9. PMID: 7599558 Clinical Trial.
107. Aulesa C, Comellas J, Sentis M, Ortega JJ. First evaluation of the Variant haemoglobin analyzer (Bio-Rad). *Sangre (Barc)*. 1995 Oct;40(5):369-76.
 108. Aulesa C, Llop M, Sentis M, Ortega JJ. Evaluation of the Serono System 9020+ hematologic analyzer in oncohematologic patients. *Sangre (Barc)*. 1995 Jun;40(3):232-3.
 109. Limón A, Bertran J, Lluçà M, Carmona M, Canals C, Ortega JJ, García J, Rueda F. Presentation of a PCR-nuclease protection strategy for minimal residual disease monitoring in B-ALL. *Leukemia*. 1995 Apr;9(4):656-61.
 110. Tusell L, Caballín MR, Coll MD, Ortega JJ, Egozcue J. Isochromosome 14q in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995 Mar;80(1):78-9.
 111. Dufort G, Ventura C, Olivé T, Ortega JJ. Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Jun;15(6):494-8.
 112. Aulesa C, Petit M, Sentis M, Ortega JJ. Initial evaluation of the ACL-Futura coagulation analyzer. *Sangre (Barc)*. 1996 Dec;41(6):417-26.
 113. Badell I, Ortega JJ, Muñoz A, Bureo E, Madero L, Olivé T, Cubells J, Maldonado MS, Baro J, Díaz MA. Allogenic bone marrow transplantation versus autograft in acute lymphoblastic leukemia, in second remission in 113 children. Results of the Grupo Español de Transplante de Medula Niños (GETMON). *Sangre (Barc)*. 1996 Apr;41(2):101-8.
 114. Tusell L, Caballín MR, Coll MD, Ortega JJ, Bastida P, Egozcue J. t(5;12)(q31;q24) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1996 Jul 15;89(2):163-5.
 115. Sierra J, Brunet S, Grañena A, Olivé T, Bueno J, Ribera JM, Petit J, Besses C, Llorente A, Guardia R, Macía J, Rovira M, Badell I, Vela E, Díaz de Heredia C, Vivancos P, Carreras E, Feliu E, Montserrat E, Julía A, Cubells J, Rozman C, Domingo A, Ortega JJ. Feasibility and results of bone marrow transplantation after remission induction and intensification chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *Catalan Group for Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol*. 1996 Apr;14(4):1353-63.
 116. Ortega JJ, Olivé T, Díaz de Heredia C, Coll MT, Bastida P, Massuet L. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in AML in first remission. *The Spanish experience. Bone Marrow Transplant*. 1996 Nov;18 Suppl 2:53-8.
 117. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli F, Vermylen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souillet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanesco L, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2000 Jan 15;95(2):422-9.
 118. Madero L, Muñoz A, Sánchez de Toledo J, Díaz MA, Maldonado MS, Ortega JJ, Ramírez M, Otheo E, Benito A, Salas S. Megatherapy in children with high-risk Ewing's sarcoma in first complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Apr;21(8):795-9.
 119. Ortega JJ, Olive T. Haematopoietic progenitor cell transplant in acute leukaemias in children: indications, results and controversies. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Apr;21 Suppl 2:S11-6.
 120. Díaz de Heredia C, Ortega JJ, Coll MT, Bastida P, Olivé T. Results of intensive chemotherapy in children with juvenile chronic myelomonocytic leukemia: a pilot study. *Med Pediatr Oncol*. 1998 Dec;31(6):516-20.
 121. Maldonado MS, Díaz-Heredia C, Badell I, Muñoz A, Ortega JJ, Cubells J, Otheo E, Olive T, Canals C, Pérez-Oteyza J. Autologous bone marrow transplantation with monoclonal

- antibody purged marrow for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. Spanish Working Party for BMT in Children. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Dec;22(11):1043-7.
122. Díaz de Heredia C, Ortega JJ, Olivé T, Coll MT, Torrabadella M, Massuet L. Umbilical cord blood as a good alternative to bone marrow for allogeneic cell transplantation in children with hemoblastosis. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Jul;22 Suppl 1:S80-2.
 123. Guardiola P, Socié G, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh J, Locatelli F, Souillet G, Cahn JY, Ljungman P, Miniero R, Shaw J, Vermylen C, Archimbaud E, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Bacigalupo A, Gluckman E. Allogeneic stem cell transplantation for Fanconi Anaemia. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the EBMT and EUFAR. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Apr;21 Suppl 2:S24-7.
 - 124.
 125. Muñoz A, Bureo E, Ortega JJ, Richard C, Olivé T, Maldonado MS, Madero L, Díaz MA. Treatment of Ph1-positive chronic myelogenous leukemia in children: comparison between allogeneic bone marrow transplantation and conventional chemotherapy. Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). *Haematologica*. 1998 Nov;83(11):981-4.
 126. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Fontanillas M, Hernández-Rivas JM, Brunet S, García-Conde J, Maldonado J, Zuazu J, Gardella S, Besalduch J, León P, Macià J, Domingo-Albós A, Feliu E, San Miguel JF. Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). *Spanish Society of Hematology. Haematologica*. 1998 Mar;83(3):222-30.
 127. Badell I, Igual L, Gomez P, Bureo E, Ortega JJ, Cubells J, Muñoz A, Martínez A, Madero L, Verdeguer A, Torres A, Richard C, Olivé T, Daniel M, Bayés R. Quality of life in young adults having received a BMT during childhood: a GETMON study. *Grupo Español de Trasplante de Médula Osea en el Niño. Bone Marrow Transplant*. 1998 Apr;21 Suppl 2:S68-71.
 128. Wijker M, Morgan NV, Herterich S, van Berkel CG, Tipping AJ, Gross HJ, Gille JJ, Pals G, Savino M, Altay C, Mohan S, Dokal I, Cavenagh J, Marsh J, van Weel M, Ortega JJ, Schuler D, Samochatova E, Karwacki M, Bekassy AN, Abecasis M, Ebell W, Kwee ML, de Ravel T, CG Mathew, et al. Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. *Eur J Hum Genet*. 1999 Jan;7(1):52-9.
 129. Ortega M, Escudero T, Caballín MR, Olivé T, Ortega JJ, Coll MD. Follow-up of chimerism in children with hematological diseases after allogeneic hematopoietic progenitor cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Jul;24(1):81-7.
 130. Madero L, Díaz MA, Ortega JJ, Olive T, Martínez A, Badell I, Muñoz A, Gómez P. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor accelerates engraftment kinetics after allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 1999 Feb;84(2):133-7.
 131. Díaz de Heredia C, Moreno A, Olivé T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Jul;24(2):163-8.
 132. Marco F, Bureo E, Ortega JJ, Badell I, Verdager A, Martínez A, Muñoz A, Madero L, Olivé T, Cubells J, Castel V, Sastre A, Maldonado MS, Díaz MA. High survival rate in infant acute leukemia treated with early high-dose chemotherapy and stem-cell support. *Grupo Español de Trasplante de Médula Osea en Niños. J Clin Oncol*. 2000 Sep 15;18(18):3256-61.
 133. Torrabadella M, Olivé T, Ortega JJ, Massuet L. Enhanced HPC recruitment in children using LVL and a new automated apheresis system. *Transfusion*. 2000 Apr;40(4):404-10.

134. Ortega M, Caballín MR, Ortega JJ, Olive T, Coll MD. Follow-up by cytogenetic and fluorescence in situ hybridization analysis of allogeneic bone marrow transplantation in two children with Fanconi's anaemia in transformation. *Br J Haematol.* 2000 Oct;111(1):329-33.
135. Niehues T, Rocha V, Filipovich AH, Chan KW, Porcher R, Michel G, Ortega JJ, Wernet P, Göbel U, Gluckman E, Locatelli F. Factors affecting lymphocyte subset reconstitution after either related or unrelated cord blood transplantation in children -- a Eurocord analysis. *Br J Haematol.* 2001 Jul;114(1):42-8.
136. del Rosario MA, Martín AS, Ortega JJ, Feria M. Temporary sedation with midazolam for control of severe incident pain. *J Pain Symptom Manage.* 2001 May;21(5):439-42.
137. Florensa L, Zamora L, Besses C, Ortega JJ, Bastida P, Toll T, Mayayo P, Espinet B, Solé F, Serrano S, Woessner S. Cultures of myeloid progenitor cells in pediatric essential thrombocythemia. *Leukemia.* 2002 Sep;16(9):1876-7.
138. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Granada I, Hernández-Rivas JM, Parody R, Bethencourt C, Rivas C, Bastida P, del Potro E, González-Valentín ME, Moreno MJ, Besalduch J, Fernández-Calvo J, Tormo M, Arias J, Molinés A, Sanz MA, Maldonado J, Millá F, Feliu E, San Miguel JF; PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica.* 2002 Feb;87(2):154-66.
139. Callén E, Ramírez MJ, Creus A, Marcos R, Frias S, Molina B, Badell I, Olivé T, Ortega JJ, Surrallés J. The clastogenic response of the 1q12 heterochromatic region to DNA cross-linking agents is independent of the Fanconi anaemia pathway. *Carcinogenesis.* 2002 Aug;23(8):1267-71.
140. Callén E, Ramírez MJ, Creus A, Marcos R, Ortega JJ, Olivé T, Badell I, Surrallés J. Relationship between chromosome fragility, aneuploidy and severity of the haematological disease in Fanconi anaemia. *Mutat Res.* 2002 Jul 25;504(1-2):75-83.
141. Callén E, Samper E, Ramírez MJ, Creus A, Marcos R, Ortega JJ, Olivé T, Badell I, Blasco MA, Surrallés J. Breaks at telomeres and TRF2-independent end fusions in Fanconi anemia. *Hum Mol Genet.* 2002 Feb 15;11(4):439-44.
142. Vázquez E, Lucaya J, Castellote A, Piqueras J, Sainz P, Olivé T, Sánchez-Toledo J, Ortega JJ. Neuroimaging in pediatric leukemia and lymphoma: differential diagnosis. *Radiographics.* 2002 Nov-Dec;22(6):1411-28.
143. Vicent MG, Madero L, Ortega JJ, Martínez A, Gomez P, Verdeguer A, Badell I, Muñoz A, Olive T, Maldonado MS, Bureo E, Cubells J, Diaz MA; Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). Matched-pair analysis comparing allogeneic PBPCT and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Jul;30(1):9-13.
144. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, Garcia-Boyero R, Fernández-Abellán P, Martí JM, Abella E, Sánchez-Delgado M, Peñarrubia MJ, Besalduch J, Moreno MJ, Borrego D, Feliu E, Ortega JJ; PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica.* 2003 Apr;88(4):445-53.
145. Alvarez Y, Coll MD, Bastida P, Ortega JJ, Caballín MR. AML1 amplification in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003 Jan 1;140(1):58-61.
146. Ortega JJ, Díaz de Heredia C, Olivé T, Bastida P, Lloret A, Armadans L, Torrabadella M, Massuet L. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica.* 2003 Mar;88(3):290-9.
147. Alvarez Y, Gaitán S, Perez A, Bastida P, Ortega JJ, Dastugue N, Robert A, Aventín A, Badell I, Guitart M, Melo M, Caballín MR, Coll MD. ETV6/RUNX1 rearrangement in

- childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia with normal karyotypes or without cytogenetic results. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004 Jul 1;152(1):77-80.
148. Plensa E, Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández Ribas JM, Moreno MJ, del Potro E, Tormo M, Rivas C, Besalduch J, Sanz MA, Arias J, Fernández Calvo J, Moraleda JM, Bueno J, Feliu E, Ortega JJ; Grupo PETHEMA. Prevalence and prognostic significance of myeloid markers in adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Med Clin (Barc).* 2005 Sep 3;125(7):241-6.
 149. Ortega JJ, Olivé T, de Heredia CD, Lloret A. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Mar;35 Suppl 1:S83-7.
 150. Alvarez Y, Coll MD, Ortega JJ, Bastida P, Dastugue N, Robert A, Cervera J, Verdeguer A, Tasso M, Aventín A, Guitart M, Caballín MR. Genetic abnormalities associated with the t(12;21) and their impact in the outcome of 56 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Oct 1;162(1):21-9.
 151. Ortega JJ, Madero L, Martín G, Verdeguer A, García P, Parody R, Fuster J, Molines A, Novo A, Debén G, Rodríguez A, Conde E, de la Serna J, Allegue MJ, Capote FJ, González JD, Bolufer P, González M, Sanz MA; PETHEMA Group. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7632-40.
 152. Badell I, Muñoz A, Ortega JJ, Martínez A, Madero L, Bureo E, Verdeguer A, Fernandez-Delgado R, Cubells J, Soledad-Maldonado M, Olivé T, Sastre A, Baro J, Díaz MA; Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). Long-term outcome of allogeneic or autologous haemopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in second remission in children. GETMON experience 1983-1998. *Bone Marrow Transplant.* 2005 May;35(9):895-901.
 153. Callén E, Casado JA, Tischkowitz MD, Bueren JA, Creus A, Marcos R, Dasí A, Estella JM, Muñoz A, Ortega JJ, de Winter J, Joenje H, Schindler D, Hanenberg H, Hodgson SV, Mathew CG, Surrallés J. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood.* 2005 Mar 1;105(5):1946-9.
 154. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, del Potro E, Torm M, Rivas C, Besalduch J, Sanz MA, Ortega JJ; PETHEMA Group, Spain. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica.* 2005 Oct;90(10):1346-56.
 155. Xicoy B, Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Abella E, Tormo M, del Potro E, Bueno J, Grande C, Fernández-Calvo J, Orts M, Novo A, Rivas C, Hernández-Rivas JM, Feliu E, Ortega Jj. Prognostic influence of immunological subtypes of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Study of 81 patients. *Med Clin (Barc).* 2006 Jan 21;126(2):41-6.
 156. Jacome A, Navarro S, Casado JA, Rio P, Madero L, Estella J, Sevilla J, Badell I, Ortega JJ, Olivé T, Hanenberg H, Segovia JC, Bueren JA. A simplified approach to improve the efficiency and safety of ex vivo hematopoietic gene therapy in fanconi anemia patients. *Hum Gene Ther.* 2006 Feb;17(2):245-50.
 157. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, Davies SM, Doyle JJ, Kurtzberg J, Pulsipher MA, Ortega JJ, Scaradavou A, Horowitz MM, Wagner JE. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1;24(1):145-51.
 158. Alvarez Y, Caballín MR, Gaitán S, Pérez A, Bastida P, Ortega JJ, Cervera J, Verdeguer A, Tasso M, Aventín A, Badell I, Guitart M, Melo M, Granada I, Javier G, Dastugue N, Robert A, Coll MD. Presenting features of 201 children with acute lymphoblastic

- leukemia: comparison according to presence or absence of ETV6/RUNX1 rearrangement. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Sep;177(2):161-3.
159. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Pérez-Hurtado JM, González-Valentín ME, Martín-Reina V, Molinés A, Ortega-Rivas F, Moreno MJ, Rivas C, Egurbide I, Heras I, Poderós C, Martínez-Revuelta E, Guinea JM, del Potro E, Deben G. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):16-24.
 160. Díaz de Heredia C, Ortega JJ, Díaz MA, Olivé T, Badell I, González-Vicent M, Sánchez de Toledo J. Unrelated cord blood transplantation for severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Apr;41(7):627-33.
 161. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, Abella E, Bueno J, Parody R, Bastida P, Grande C, Heras I, Bethencourt C, Feliu E, Ortega JJ. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1843-9.
 162. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med.* 1948 Jun 3;238(23):787-93.
 163. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-448.
 164. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrapper M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol.* 2005;23:7942–50.
 165. Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia—lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol.* 2005;130:65–75.
 166. Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Haws R, et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children’s Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3150–6.
 167. Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, Glomstein A, Abrahamsson J, Schroeder H, et al. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol.* 2006;24:5750–62.
 168. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Long-term outcome of initially homogeneously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in Austria—a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol.* 2009;144:559–70.
 169. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339–47.

170. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinso R, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):648–54.
171. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013;14:e205–17.
172. Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World J Hematol*. 2014;3(3).
173. Fuster J, Lassaletta A, Dapena J, Fuster Soler J, Lassaletta Atienza A, Dapena Díaz J. Tratamiento de la Leucemia Aguda linfoblástica en primera Recaída. Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015. 2015;115
174. Eckert C, Hagedom N, Sramkova L, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance or early and late assessment. *Leukemia*. 2015;29(8):1648–55.
175. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(7):911–22.
176. Pérez-Martínez A, Ferreras C, Pascual A, Gonzalez-Vicent M, Alonso L, Badell I, Fernández Navarro JM, Regueiro A, Plaza M, Pérez Hurtado JM, Benito A, Beléndez C, Couselo JM, Fuster JL, Díaz-Almirón M, Bueno D, Mozo Y, Marsal J, Gómez López A, Sisinni L, de Heredia CD, Díaz MÁ. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol*. 2020 Jan;95(1):28-37.
177. Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, Fernández JM, Velasco P, Pascual T, Rives S, Dapena JL, Sisinni L, López-Godino O, Palomo P, Villa-Alcázar M, Bautista F, González-Vicent M, López-Duarte M, García-Morín M, Ramos-Elbal E, Ramírez M; Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology, Oncology (SEHOP). Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(5):764-771.
178. Fuster JL, Bautista F, González B, Fernández JM, Rives S, Dapena JL; Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Transl Oncol*. 2021 Sep;23(9):1963-1966.
179. Bautista F, Cañete A, Ramírez-Villar GL, Fernández JM, Fuster JL, Diaz de Heredia C, Astigarraga I, García-Ariza M, Rives S, Dapena JL, Márquez C, Molinés A, Bermúdez MDM, Gallego S, Andrés MDM, Verdu-Amoros J, Hernández C, López M, Catalá A, Lassaletta Á, Cruz O, Ramírez M, Lendínez F, Carboné A, Gomez Sirvent J, Tallón M, Acha T, Moreno L, Fernández-Teijeiro A; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). ECLIM-SEHOP, a new platform to set up and develop international academic clinical trials for childhood cancer and blood disorders in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019 Dec;21(12):1763-1770.
180. Martínez-Sánchez MV, Fuster JL, Campillo JA, Galera AM, Bermúdez-Cortés M, Llinares ME, Ramos-Elbal E, Pascual-Gázquez JF, Fita AM, Martínez-Banaclocha H, Galián JA, Gimeno L, Muro M, Minguela A. Expression of NK Cell Receptor Ligands on Leukemic Cells Is Associated with the Outcome of Childhood Acute Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2021 May 11;13(10):2294