

# Factores de riesgo para el neuroblastoma

J. Ferrís i Tortajada<sup>a,b</sup>, J.A. Ortega García<sup>a</sup>, J. García i Castell<sup>c</sup>, J.A. López Andreu<sup>a,d</sup>, O. Berbel Tornero<sup>a</sup> y E. Crehuá Gaudiza<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. <sup>b</sup>Sección de Oncología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Universitari La Fe. <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. <sup>d</sup>Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Universitari La Fe. Valencia. España.

## Introducción

El neuroblastoma, principal tumor pediátrico del sistema nervioso simpático, constituye un serio desafío sanitario por: *a*) ser la neoplasia más frecuente de las primeras épocas de la vida; *b*) su enigmático comportamiento biológico (regresión espontánea, maduración a ganglioneuroma, formas localizadas y variedades diseminadas), y *c*) el desconocimiento actual de la mayoría de los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia.

El objetivo de este trabajo es divulgar los factores de riesgo constitucionales y medioambientales (físicos, químicos, biológicos y sociales) asociados, con mayor o menor evidencia científica, al desarrollo del neuroblastoma. Recalcar la ayuda de nuestros compañeros para el proyecto de investigación "Medio ambiente y cáncer pediátrico".

## Material y métodos

Revisión bibliográfica sistemática, de los últimos 25 años, de los factores de riesgo relacionados con el neuroblastoma, durante las primeras dos décadas de vida, obtenida del Medline, Index Citation Science y Embase. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido: "neuroblastoma/childhood sympatic nervous system neoplasms and risk factors/etiology/epidemiology". Se han seleccionado los artículos más interesantes, y de sus referencias, las más relevantes.

## Resultados

Los siguientes factores de riesgo, con mayor o menor evidencia científica, incrementan el riesgo de neuroblastoma: genéticos, geográficos, étnicos, socioeconómicos, infecciosos, físicos, exposiciones parentales ocupacionales, gestacionales, maternos y perinatales. Los factores preventivos asociados a un menor riesgo de desarrollar neuroblastoma son la lactancia materna y los complementos vitamínicos gestacionales.

## Conclusiones

La complejidad biológico-evolutiva del neuroblastoma, su rareza relativa y las dificultades de los estudios epidemiológicos constituyen los principales obstáculos para

identificar con suficiente evidencia científica los factores de riesgo asociados a su desarrollo. Es necesario fomentar la investigación de los determinantes constitucionales y medioambientales implicados en su etiopatogenia. Recomendar la lactancia materna más allá de los 6 meses de edad constituye la mejor estrategia preventiva.

## Palabras clave:

*Neuroblastoma. Factores de riesgo. Epidemiología. Etiología. Lactancia materna.*

## RISK FACTORS FOR NEUROBLASTOMA

### Introduction

NB is the most frequent pediatric cancer arising in the sympathetic nervous system and represents a serious healthcare challenge because: 1) it is the most frequent neoplasm in the first decades of life; 2) its biological behavior is unpredictable (spontaneous regression, maturation to ganglioneuroma, and localized and metastasized variants); and 3) little is known about most of the risk factors involved in its etiopathogenesis.

The objective of this study was to disseminate knowledge of constitutional and environmental (physical, chemical, biological and social) risk factors linked to the development of neuroblastoma (NB), with various levels of scientific evidence. To seek collaboration among pediatricians in the research project "Environment and Pediatric Cancer".

### Material and methods

We performed a systematic review of the literature published in the previous 25 years on risk factors for NB diagnosed in the first two decades of life, using Medline, the Science Citation Index and Embase. Search profiles were: "neuroblastoma/childhood sympatic nervous system neoplasms and risk factors/etiology/epidemiology". The most interesting articles and the most relevant references contained therein were selected.

**Correspondencia:** Dr. J. Ferrís i Tortajada.  
Sección de Oncología Pediátrica. Unidad de Salud Medioambiental.  
Hospital Materno-Infantil Universitari La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: ferris\_jos@gva.es

Recibido en octubre de 2004.

Aceptado para su publicación en febrero de 2005.

## Results

**With greater or lesser scientific evidence, the following risk factors increase the risk of developing NB: genetic factors; geographic factors; ethnic factors; socioeconomic factors; infectious factors; physical factors; parental occupational exposure; gestational factors; and perinatal and maternal factors. Preventive factors associated with a lower risk of developing NB are breastfeeding and intake of vitamin supplements during pregnancy.**

## Conclusions

**The main barriers to the identification of evidence-based risk factors involved in the development of NB are its complex biology and clinical course, its relative rarity and the difficulty of performing epidemiological studies. Research on constitutional and environmental factors involved in its etiopathogenesis should be stimulated. The best preventive strategy is to recommend breastfeeding for more than 6 months.**

## Key words:

**Neuroblastoma. Risk factors. Epidemiology. Etiology. Breastfeeding.**

## INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma constituye el cuarto tumor pediátrico más frecuente después de las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas. Se origina en las células primordiales de la cresta neural destinadas a formar el sistema nervioso simpático. Es típico de los primeros años de vida, siendo, con el 35% de los cánceres diagnosticados en el primer año de vida, el más frecuente en dicho período de edad. Las frecuencias respectivas de neuroblastoma en el primer año son del 25%, a los 2 años del 50%, a los 4 años del 75%, a los 5 años del 90% y a los 10 años del 95%. Con una incidencia aproximada de 7-12 casos por 10<sup>6</sup> habitantes menores de 14 años, globalmente constituye entre el 8 y el 10% de todos los cánceres pediátricos. La prevalencia aproximada es de un caso por cada 7.000 recién nacidos vivos<sup>1-4</sup>.

Los neuroblastos o células precursoras de las neuronas posganglionares se localizan en los ganglios paravertebrales simpáticos, ganglios preaórticos que rodean la salida de las principales ramas arteriales de la aorta abdominal y en la glándula suprarrenal. Prenatalmente, los paraganglios o estructuras neuroendocrinas encapsuladas adyacentes a los ganglios simpáticos pueden ser localizaciones de formación tumoral<sup>5</sup>.

El neuroblastoma engloba a una amplia variedad de fenotipos tumorales, desde formas indiferenciadas a diferenciación neuronal, o con características neuroendocrinas y con potenciales de crecimiento muy variables, desde patrones biológicos de regresión, de maduración a ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, hasta proliferaciones muy activas y agresivas<sup>2,3</sup>.

A pesar de los avances terapéuticos, el cáncer continúa siendo la primera causa de mortalidad por enfermedad

en la época pediátrica<sup>6</sup>. Los conocimientos sobre su etiología, condición indispensable para su prevención, son escasos. En el neuroblastoma, durante las últimas dos décadas, se ha observado un incremento anual de 0,4% de su incidencia, que ocurre casi exclusivamente en los primeros 2 años de vida<sup>1,4</sup>. El incremento parece ser el resultado de las ecografías fetales y de los cribados posnatales para detección de metabolitos de las catecolaminas. Estos datos apoyan la hipótesis, ampliamente aceptada, de que el incremento se debe a la detección de casos con capacidad para regresar de manera espontánea, que antiguamente no eran diagnosticados. Por ser un tumor característico de los primeros años de vida, se han realizado diversos estudios para evaluar las exposiciones parentales preconcepcionales y transplacentarias, como posibles factores de riesgo implicados en su etiopatogenia. Estos factores de riesgo podrían actuar directamente sobre los neuroblastos, o indirectamente alterando los mecanismos fisiológicos de la regresión espontánea<sup>1,3,4</sup>.

Nuestra intención con esta revisión es actualizar y divulgar entre los pediatras los principales factores de riesgo constitucionales y medioambientales asociados al neuroblastoma (tabla 1). Previamente, y para su mejor comprensión, comentaremos brevemente las principales características del desarrollo embriológico del sistema nervioso simpático y del proceso de regresión espontánea del neuroblastoma, en las fases fetal y posnatal temprana.

## DESARROLLO BIOLÓGICO DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

A partir del tubo neural emergen las células pluripotenciales de la cresta neural que emigran, de forma ordenada y coordinada, adyacentes a la aorta dorsal, formando

**TABLA 1. Principales factores de riesgo asociados al neuroblastoma**

|   |
|---|
| Factores genéticos                        |
| Anomalías cromosómicas constitucionales   |
| Neuroblastoma hereditario                 |
| Factores geográficos                      |
| Factores étnicos                          |
| Factores socioeconómicos                  |
| Factores infecciosos                      |
| Factores físicos                          |
| Exposiciones parentales ocupacionales     |
| Factores gestacionales                    |
| Terapia hormonal/enfermedades subyacentes |
| Otros fármacos gestacionales              |
| Factores maternos y perinatales           |
| Factores preventivos                      |
| Lactancia materna                         |
| Complementos vitamínicos gestacionales    |

la cadena simpática primaria. Desde esta estructura migran para formar los ganglios prevertebrales de los plexos mesentéricos y celiacos, y finalmente, una subpoblación adquiere la capacidad de responder a los glucocorticoides. Bajo la influencia de estas hormonas, van perdiendo los rasgos neuronales y adquiriendo la expresión de marcadores endocrinos. Este período se caracteriza por un gran crecimiento y apoptosis neuronal.

Las neuronas, inicialmente están sobreproducidas, y su supervivencia dependerá de las neurotrofinas (factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado cerebral, neurotrofina 3 y neurotrofina 4), de sus neuroreceptores (p75 NTR y del grupo de receptores de membrana tirosinasa TrkA, TrkB y TrkC), y de las vías de señalización de ligandos de la familia glial (factor neurotrófico derivado de las células gliales, artemin, neurturin y persephin), así como de sus receptores (glicosil-fosfatidilinositol y tropomiosin receptor cinasa). Todos estos procesos biológicos están modulados por las interacciones con las dianas tisulares inervadas, ya que únicamente las neuronas que establecen conexiones con las estructuras orgánicas dianas desarrollarán la diferenciación progresiva, adquiriendo maduración neuronal o el fenotipo celular cromafínico, caracterizados por el establecimiento de conexiones sinápticas y la síntesis y producción de los neurotransmisores específicos. Los neuroblastos que no consiguen interconectarse con los órganos dianas experimentan la muerte celular programada por el fenómeno de la apoptosis. La regulación aberrante de estos procesos fisiológicos, que controlan la proliferación y/o apoptosis y su posterior diferenciación, contribuye teóricamente a la génesis tumoral<sup>5-7</sup>.

### REGRESIÓN ESPONTÁNEA

El neuroblastoma estadio IV-S constituye una variedad de cáncer típica para el desarrollo del fenómeno de la regresión espontánea. Ocurre cuando una neoplasia histológicamente documentada experimenta una regresión parcial o total sin ningún tipo de terapia médica específica. El neuroblastoma IV-S se presenta en recién nacidos o durante los primeros meses de vida, con un tumor primario localizado (estadio I o II) y con metástasis en hígado, subcutáneas y focales en médula ósea, y sin afectación ósea cortical ni ganglionar metastásica. La evolución clínica es excelente, con curaciones superiores al 90% tras la regresión espontánea o mediante leves medidas terapéuticas. También es mayoritaria en los casos de neuroblastoma prenatales o neonatales diagnosticados, por cribado de los metabolitos de las catecolaminas, o mediante ecografías sistemáticas. El mecanismo subyacente a la regresión espontánea es la apoptosis, probablemente desencadenada por los procesos biológicos anteriormente mencionados.

La existencia de nódulos fetales neuroblásticos, denominados neuroblastoma *in situ*, ya son detectables en la

glándula suprarrenal entre la 14-18 semanas de gestación, pero ecográficamente no son visibles hasta la semana 26. Estos nódulos involucionan hasta desaparecer pre o posnatalmente. Antes del sexto mes de vida fetal, todas las glándulas suprarrenales presentan focos microscópicos de neuroblastoma *in situ*, que disminuye a las 40 semanas a un caso por cada 450-500 recién nacidos, siendo el diagnóstico de neuroblastoma 40 veces menor al esperado, si todos los recién nacidos con neuroblastoma *in situ* desarrollarán la enfermedad en los primeros años de vida. Así pues el fenómeno de la regresión espontánea del neuroblastoma *in situ* la mayoría de niños lo completa entre las semanas 26-40 de gestación, pero una minoría todavía lo desarrolla en los primeros 12 meses de vida. Como ya se ha mencionado en el apartado anterior la disregulación de los mecanismos genéticos y epigenéticos implicados en la maduración y desarrollo fisiológico del sistema nervioso simpático será crucial para el desarrollo del neuroblastoma. Profundizar en los niveles estructurales y funcionales de estos mecanismos será fundamental para conocer la etiopatogenia del neuroblastoma. Así, se podrán tratar de una forma más racional e integral las diversas variedades clínicas del neuroblastoma, así como adoptar medidas para su prevención<sup>8-10</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### Factores genéticos

#### **Anomalías cromosómicas constitucionales**<sup>11-13</sup>

Alteraciones genéticas germinales, que hipotéticamente pueden ayudar a identificar genes predisponentes para estos tumores, se documentan muy raramente en los niños con neuroblastoma. En células de neuroblastoma, la localización más frecuente de deleciones somáticas es el cromosoma 1 banda p34-36. Se han descrito algunos pacientes con neuroblastoma que presentan deleciones intersticiales del 1p36 en células germinales, asociándose a importantes deficiencias neurológicas, especialmente cognitivas. Otros pacientes presentan translocaciones entre el cromosoma 1p y el brazo largo del cromosoma 17 (1; 17) (p36; q12-21) o el brazo largo del cromosoma 10 (1; 10) (p22; q12-21). Esta última translocación sugiere que la inactivación de un gen localizado en el cromosoma 1p22 puede intervenir en la etiopatogenia del neuroblastoma.

Se han publicado casos aislados de neuroblastoma en niños con duplicaciones y trisomías constitucionales del 2p, incluyendo el *locus* del oncogén *n-myc* (2p24), pero se desconoce si estas alteraciones son el prelude de su posterior amplificación o una vía alternativa para activar el potencial oncogénico del *n-myc*.

Así mismo, se han descrito algunos pacientes con neuroblastoma y reordenamientos constitucionales del 11q, incluyendo deleciones del 11q23-qter, translocaciones ba-

lanceadas, que afectan 11q21 y 11q22, e inversiones de 11q21-q23. El papel de estas alteraciones constitucionales, así como las anteriormente descritas, no está aclarado, pero se especula que la disregulación de uno o más de los genes del 11q pueden predisponer al desarrollo del neuroblastoma. Análisis con hibridación FISH han demostrado, que después del cromosoma 1p, el brazo cromosómico 11q es la segunda pareja en las translocaciones del 17q.

En las células tumorales, además de las alteraciones genéticas típicas (amplificación del *n-myc*, deleción del 1p, ganancias del 17q, deleción del 11q y variaciones en la ploidía), se observan con menos frecuencia otras alteraciones, con predominio de las deleciones (2p, 3p, 4p, 9p, 14q, 16q y 18q) sobre las ganancias (1q y 11q13). Estas anomalías genéticas no se han documentado en las células constitucionales de los pacientes.

También se han descrito mutaciones en el gen *NF-1* en líneas celulares de neuroblastoma y en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, que desarrollan neuroblastoma con deleciones homocigóticas del gen *NF-1* en las células tumorales. Las evidencias epidemiológicas y de biología molecular sugieren que la asociación de neuroblastoma con *NF-1* no es causal, sino coincidente. Así pues, la inactivación germinal del gen *NF-1* no predispone a un mayor riesgo de desarrollar neuroblastoma, aunque en la evolución tardía de algunos tumores aparece la inactivación adquirida del gen *NF-1*.

Finalmente, deseamos destacar la asociación negativa entre síndrome de Down y neuroblastoma. La trisomía 21 sí que aumenta el riesgo de desarrollar leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos en los primeros años de vida, pero contrariamente y de forma muy significativa disminuyen el riesgo de desarrollar neuroblastoma. Esta asociación inversa probablemente está superpuesta a la hipoplasia del sistema nervioso simpático característica del síndrome de Down.

### Neuroblastoma hereditario<sup>3,14-16</sup>

La mayoría de los neuroblastomas son formas esporádicas, pero el 1-2% de los pacientes presentan en su árbol genealógico historias familiares con antecedentes de estas neoplasias. El tipo hereditario presenta un patrón mendeliano autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Los niños enfermos de estas familias se caracterizan por ser diagnosticados en edades más precoces que las formas espontáneas (9 y 30 meses de edad media, respectivamente), pues el 60% de los neuroblastomas hereditarios se diagnostican durante el primer año de vida, mientras que los adquiridos sólo el 25-30% se manifiestan en dicho período. También predomina la localización adrenal bilateral y empiezan siendo multicéntricos, sin ser verdaderas metástasis. Según la hipótesis de la doble mutación de Alfred G Knudson, los casos hereditarios de desarrollan en pacientes con la primera mutación adquirida

precigóticamente, y si estos pacientes sobreviven, la mitad de sus descendientes presentarán mutaciones germinales con un riesgo del 63% de desarrollar un neuroblastoma. El riesgo para un hermano de un paciente con neuroblastoma esporádico de desarrollar este tumor es aproximadamente de 1 por 1.000.

Biológicamente presentan una gran heterogeneidad, oscilando desde ganglioneuromas asintomáticos hasta formas progresivas y rápidamente letales pasando por casos de neuroblastoma con regresión espontánea. Se postula que el período de tiempo transcurrido hasta la inactivación del segundo alelo, así como la coexistencia de otras mutaciones adicionales secundarias a factores medioambientales cancerígenos, influyen en la modulación y expresión final del fenotipo evolutivo.

La frecuencia del neuroblastoma hereditario puede estar infravalorada por: *a*) tumores ocultos que experimentan la regresión espontánea; *b*) existencia de ganglioneuromas silentes y asintomáticos, y *c*) muerte antes de alcanzar la edad reproductiva, por lo que las mutaciones de las células germinales nunca se transmitirán a sus hipotéticos descendientes.

Se han propuesto diversos *locus* génicos (cromosoma 2, 1 y 16) implicados en la etiopatogenia de este subgrupo especial de neuroblastoma, pero sólo el último de ellos, y en su brazo corto, parece contar con más evidencias (16p 12-13). Por su rareza será necesario realizar más estudios de biología molecular para lograr su identificación y secuenciación.

### Factores geográficos

Como se ha comentado en la introducción, entre el 8 y el 10% de todos los tumores diagnosticados en la población pediátrica de Europa, Norte América y Australia, son neuroblastoma. En la mayoría de poblaciones del sudeste asiático son menos frecuentes, siendo en los países del África Tropical mucho más raros. Sin embargo, estas variaciones deben interpretarse con mucha cautela por:

1. Las tasas de incidencia de base poblacional en la mayor parte de estos países son poco fiables o inexistentes.
2. Los estudios de frecuencia relativa sobre un tumor concreto están influidas por la prevalencia de otros tipos tumorales, especialmente por la sustancial contribución del linfoma de Burkitt.
3. Existen verdaderas dificultades para el diagnóstico anatomopatológico de los neuroblastomas por las deficiencias estructurales sanitarias. Por todo ello, es imposible determinar si las bajas incidencias de neuroblastoma en estos países tienen significado etiológico o son consecuencia de los problemas reseñados.

En Europa también existen diferencias en la incidencia, con países como Malta (16,6 por 10<sup>6</sup> habitantes entre 0-14 años), Francia (13,5), Italia (13,4), España (12,6) y

Hungría (12,2), con respecto a Yugoslavia (4,7), Suecia (4,9), Rumanía (2,3) y Bulgaria (5,0). En la actualidad se desconoce la causa de estas diferencias<sup>4,17,18</sup>.

### Factores étnicos

En la década de los años setenta la incidencia estandarizada por edad del neuroblastoma entre los niños negros de Estados Unidos fue un promedio del 26% más baja que el encontrado en la población blanca. Estos hallazgos confirmaron los datos previos sobre el menor riesgo de neuroblastoma entre los niños afroamericanos. Sin embargo, estudios realizados en Inglaterra en poblaciones afrocaribeñas, hindúes y de otras etnias asiáticas, así como estudios en Hawái con niños japoneses, filipinos, chinos y hawaianos, no encontraron diferencias significativas respecto a la población blanca. Por lo tanto, las evidencias sobre variaciones étnicas del riesgo de neuroblastoma son inconsistentes<sup>4,17,18</sup>.

### Factores socioeconómicos

Algunos autores han sugerido que el neuroblastoma puede estar asociado a bajas condiciones socioeconómicas. En Dinamarca se encontró una incidencia más baja entre hijos de padres autoempleados (tasa anual de  $4,2 \cdot 10^6$ ) comparada con niños de trabajadores manuales asalariados (tasa de  $6,5 \cdot 10^6$ ). Un estudio ecológico en Estados Unidos encontró una tendencia significativa inversa en la incidencia de neuroblastoma, según el ingreso per cápita. Esta asociación y la posición socioeconómica, por lo general más baja, de la población negra norteamericana fueron las premisas para que Stillier y Parkin formularan la siguiente hipótesis. Genéticamente, los negros pueden tener una débil predisposición para el neuroblastoma, pero su baja condición social incrementaría su riesgo, pero a concentraciones aún inferiores a las observadas en la población blanca americana<sup>17,19,20</sup>.

### Factores infecciosos

Se han publicado asociaciones positivas entre algunas infecciones bacterianas y virales con el desarrollo de neuroblastoma<sup>3,4,21-23</sup>. En un estudio de casos controles se encontró un mayor riesgo de neuroblastoma en hijos de madres con infecciones vaginales durante el embarazo con OR: 2,2 (IC 95%: 1,2-4,0)<sup>21</sup>.

Entre los herpesvirus, el citomegalovirus, quizá por su capacidad neurotrófica, se ha relacionado con el neuroblastoma. La infección activa por citomegalovirus se documentó en las dos fases de actividad tumoral de un paciente que a los 3 meses de edad se diagnosticó de neuroblastoma en estadio IV-S y que a los 4 años recidivó como estadio IV. Así mismo, células de neuroblastoma *in vitro* infectadas con citomegalovirus presentan una menor sensibilidad a los fármacos quimioterápicos VP-16 y CDDP, que las células no infectadas. También las células infectadas sobreexpresan el oncogén *Bcl2*, el anti-

geno nuclear de proliferación celular y el Ki67. El oncogén *Bcl2* (14q34) codifica una proteína mitocondrial responsable de la supresión de la apoptosis, y se ha documentado en pacientes con neuroblastoma<sup>4,22</sup>.

Otro virus relacionado con el neuroblastoma es el poliomavirus BK, el cual puede actuar como cofactor en los procesos de iniciación, desarrollo y progresión de algunas neoplasias humanas. El mecanismo implicado produce la inactivación de la proteína del gen supresor tumoral *p53*. En un estudio con 18 muestras de neuroblastoma y 5 médulas suprarrenales, se detectó ADN de poliomavirus BK en todos los neuroblastoma y en ninguna médula con técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y en 17 de los neuroblastomas y en 0 de las médulas mediante hibridación *in situ*. Así mismo, en 16 de los 18 se demostró la existencia del antígeno T tumoral asociado al BK. Este antígeno puede inducir inestabilidad cromosómica con reordenamientos génicos, ligando e inactivando proteínas de los *p53*, *Rb-1* y de otros genes supresores tumorales, cooperando con oncogenes para transformar las células humanas<sup>23</sup>.

### Factores físicos

La radiación ionizante está considerada como un agente cancerígeno seguro para la mayoría de neoplasias humanas, incluidas las pediátricas. La irradiación fetal se asocia a un mayor riesgo de desarrollar neuroblastoma, con riesgo relativo (RR) de 1,46, intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 1,17-1,83<sup>24</sup>.

Con respecto a la radiación no ionizante tres estudios han relacionado las ocupaciones profesionales parentales con potencial exposición a radiaciones electromagnéticas (REM) y el subsiguiente riesgo de neuroblastoma en sus descendientes. En uno de ellos, Olshan et al<sup>25</sup>, en casos (varones: 405; mujeres: 538) y controles (varones: 304; mujeres: 504) del Children's Cancer Group y del Pediatric Oncology Group, encontraron los siguientes datos: *a*) la ocupación preconcepcional paterna (instaladores de torres eléctricas y operadores de plantas eléctricas) con exposiciones potenciales a REM se asociaban a mayor riesgo de neuroblastoma en sus hijos, con *odds ratio* (OR): 2,7 (IC 95%: 0,9-8), y *b*) mayor riesgo entre las mismas ocupaciones maternas, pero sin datos estadísticos por el escaso número de madres con dichas profesiones.

En otro estudio de Spitz y Johnson<sup>26</sup> de casos (n = 157; neuroblastoma fallecidos menores de 15 años de edad) y controles (2 por caso), encontraron también un mayor riesgo de ocupaciones parentales con probables exposiciones REM y desarrollo de neuroblastomas en sus descendientes, con OR: 2,1, IC 95%: 1,0-4,3. Finalmente, De Roos et al<sup>27</sup>, en otro estudio de casos (n = 538) y controles (n = 504), encontró asociaciones positivas entre exposiciones maternas a REM, (OR: 2,8; IC 95%: 0,9-8,7) y paternales (OR: 1,6; IC 95%: 0,8-3,2). Los padres expuestos a campos magnéticos de extremada baja frecuencia

con densidades superiores a  $0,4 \mu\text{T}$ , también presentaban asociaciones positivas, pero sin significado estadístico (OR: 1,6; IC 95%: 0,9-2,8)<sup>24-27</sup>.

### Factores parentales ocupacionales

Diversos estudios epidemiológicos han determinado, con mayor o menor evidencia científica, una asociación positiva entre algunas ocupaciones o procesos industriales y un mayor riesgo de neuroblastoma en sus hijos. Siempre que se analizan las relaciones entre exposiciones profesionales y enfermedades raras como el neuroblastoma, el método más apropiado consiste en la utilización de estudios casos-controles de base poblacional. No obstante, la complejidad de las ocupaciones laborales, la variabilidad biológica del neuroblastoma, la diversidad de análisis estadísticos aplicados y la carencia de métodos cuantitativos de exposición, dificultan la interpretación de los resultados y su probable implicación en la etiopatogenia del neuroblastoma<sup>28-34</sup>. A pesar de estas principales limitaciones, se han identificado 19 ocupaciones laborales que posiblemente incrementen el riesgo de neuroblastoma en sus hijos (tabla 2). Así mismo existen unos 25 factores físicos y químicos presentes en estas profesiones que potencialmente puedan influir en el desarrollo de neuroblastoma, pues están catalogados como cancerígenos por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (tabla 3). Los resultados de los estudios casos-controles sobre ocupaciones laborales y neuroblastoma no son coincidentes con los obtenidos por otros grupos de investigadores, pero las profesiones con mayor riesgo son las siguientes: electricidad-electrónica, agricultores, granjeros, jardineros, pintores, industria química y actividades de servicios. Entre las sustancias físicas o químicas a que están expuestos los progenitores en estas ocupaciones destacan las radiaciones, hidrocarburos volátiles y no volátiles, pesticidas-insecticidas, metales, dioxinas, acetona y creosota.

Hay diversas hipótesis que explican la plausibilidad biológica de las asociaciones entre estas ocupaciones profesionales y el incremento de riesgo de neuroblastoma en sus hijos. Según el modelo de la doble mutación de Knudson, es probable que la exposición materna y paterna ocurran en diferentes períodos evolutivos. Durante el período preconcepcional, la exposición paterna puede ocasionar mutaciones germinales en el ADN espermático. Existen datos en seres humanos que la exposición paterna causa mutaciones en los genes de los espermatozoides y en animales de experimentación se evidencia que tras exposiciones paternales se incrementa el riesgo de cáncer en descendientes por las mutaciones en la línea germinal masculina. La exposición materna ocurre predominantemente por vía transplacentaria, pues la mayoría de las sustancias químicas representadas en la tabla 3 atraviesan la barrera placentaria. Las acciones mutagénicas y cancerígenas de las radiaciones, que se han comentado

**TABLA 2. Principales ocupaciones parentales asociadas a mayor riesgo de neuroblastoma en sus descendientes<sup>28-34</sup>**

|                               |
|-------------------------------|
| Minería                       |
| Electrónica                   |
| Manufacturación de neumáticos |
| Metales                       |
| Agricultura                   |
| Productos alimentarios        |
| Empresas de transportes       |
| Química                       |
| Construcción                  |
| Comercio al por menor         |
| Fábricas textiles             |
| Petróleo y derivados          |
| Servicios                     |
| Almacenista                   |
| Finanzas                      |
| Embalajes                     |
| Servicios clericales          |
| Manipulador de materiales     |
| Industria del caucho          |
| Plásticos y sintéticos        |

**TABLA 3. Factores físicos y químicos presentes en las ocupaciones parentales<sup>28-34</sup>**

|  |
|--|
| Acetona                                |
| Benceno                                |
| $\beta$ -naftilamina                   |
| Bis-cloro-metil-éter                   |
| Cloropreno                             |
| Creosota                               |
| Aceites lubricantes                    |
| Dioxinas                               |
| Insecticidas                           |
| Hierro                                 |
| Plomo                                  |
| Níquel                                 |
| Mercurio                               |
| Otros metales                          |
| Agente naranja                         |
| 2,4-D (ácido dicloro-fenoxiacético)    |
| 2,4,5-T (ácido tricloro-fenoxiacético) |
| Ácido cacodílico                       |
| Picloram                               |
| Petróleo y productos refinados         |
| Radiación ionizante                    |
| Radiación no ionizante                 |
| Vapores de soldadura                   |
| Hollín de carbón                       |
| Diisocianato de tolueno                |
| Tricloroetileno                        |
| Cloruro de vinilo                      |
| Xileno                                 |

en el apartado de los factores físicos, ocurren durante el período preconcepcional y gestacional, pero en este último por vía directa fetal sin atravesar la barrera hemato-placentaria.

Finalmente, queremos comentar brevemente la asociación positiva entre la ocupación paternal en la industria maderera y carpintería. La exposición principal se debe al polvo fino de la madera, que es un carcinógeno conocido para el epitelio nasal, pero su acción a distancia como potencial carcinógeno sistémico no ha sido extensamente estudiado. La madera contiene numerosos componentes químicos, incluyendo terpenos, fenoles, resinas ácidas y otras sustancias químicas inorgánicas, que a través de su absorción por el epitelio respiratorio superior, pueden desarrollar sus mecanismos genotóxicos mutando la línea germinal del ADN espermático.

### Factores gestacionales

Por tratarse de la neoplasia más frecuente de los primeros meses de vida, los factores gestacionales han despertado el interés de los investigadores biomédicos en la etiología del neuroblastoma. A pesar de ello, los resultados obtenidos no han proporcionado la suficiente evidencia científica para establecer su etiopatogenia. Se comentan los factores más relevantes, sobre todo el tratamiento hormonal sexual/enfermedades subyacentes, que no han sido tratados en los apartados específicos anteriores.

#### **Tratamiento hormonal sexual/patologías subyacentes**<sup>21,35-38</sup>

La administración periconcepcional terapéutica de hormonas sexuales y durante el período gestacional se asocia a un mayor riesgo de desarrollar neuroblastoma en los hijos expuestos, llegando incluso a 10 veces superior al esperado. En 1987, Kramer et al<sup>35</sup> fueron los primeros en publicar la relación entre exposición intrauterina a hormonas sexuales y mayor riesgo de neuroblastoma (OR: 2,25; IC 95 %: 1,1-4,8), siendo la metrorragia la principal indicación del tratamiento hormonal. En 1992, Schwartzbaum<sup>36</sup> encuentra un riesgo ligeramente mayor, pero sin significado estadístico (OR: 1,2; IC 95 %: 0,6-2,3). En 1994, Mandel et al<sup>37</sup> encuentran que el 50% de los neuroblastomas diagnosticados antes de los 12 meses de edad habían sido expuestos a hormonas en la concepción o en las primeras fases concepcionales. En 1996, Michalek et al<sup>21</sup> observaron un incremento significativo tres veces superior al esperado de neuroblastoma en niños expuestos intrauterinamente a hormonas sexuales (OR: 3,0; IC 95 %: 1,3-6,9), siendo más elevado para el sexo masculino (OR: 4,4; IC 95 %: 1,5-13,3). Las enfermedades subyacentes que precisaron el tratamiento fueron la infertilidad (n = 5), mantenimiento del embarazo (n = 5), metrorragia (n = 4) y antecedentes de abortos (n = 2). En el tratamiento de la infertilidad, la OR fue de 10,4 con IC 95 % (1,5-13,3). En

2001, Schüz et al<sup>38</sup> encontraron que con el uso de anti-conceptivos orales y tras terapias hormonales sexuales se incrementaba el riesgo de neuroblastoma estadios I/II (OR: 4,5; IC 95 %: 1,2-16,5).

La plausibilidad biológica de la asociación positiva entre el tratamiento hormonal sexual periconcepcional y gestacional con el desarrollo de neuroblastoma en los hijos se fundamenta en las siguientes bases. La exposición intrauterina a hormonas sexuales presenta efectos teratogénicos y cancerígenos. Entre los primeros, se han descrito transposición de los grandes vasos, cardiopatías congénitas y malformaciones urogenitales. El dietilestilbestrol, fármaco hormonal sexual, ha sido el primer cancerígeno transplacentario de la especie humana asociado al desarrollo de adenocarcinoma vaginal de células claras, a mayor riesgo de anomalías urogenitales y posiblemente a cáncer testicular en varones expuestos. El efecto cancerígeno de estas hormonas es secundario al incremento del ritmo de división celular. Al aumentar la fracción mitótica en los tejidos y órganos diana, se incrementa el ritmo de mutaciones por unidad de tiempo. En los adultos, las hormonas sexuales actúan como promotoras tumorales o cocarcinógenos, pero durante el período fetal también están consideradas como iniciadores tumorales. La hormona adrenocorticotropa también se ha implicado recientemente en la etiología y regresión espontánea del neuroblastoma.

En todos los trabajos que se han comentado en este subapartado, las enfermedades que precisaron terapia hormonal han sido las mismas. Por lo tanto, existen dudas sobre la influencia de las enfermedades subyacentes *per se*, en el incremento de riesgo del neuroblastoma. Al no disponer de madres sanas gestantes con tratamiento hormonal, somos incapaces de separar el efecto del tratamiento hormonal con respecto al hipotético efecto de la enfermedad preexistente (infertilidad, amenaza de aborto, metrorragia, etc.). Por ello, se ha de ser prudente al interpretar la asociación directa del tratamiento hormonal sin considerar las enfermedades subyacentes.

#### **Otros fármacos gestacionales**

La administración materna gestacional de otros medicamentos, como fármacos anticomiciales, diuréticos, relajantes musculares, antieméticos y diversos fármacos neuroactivos (tranquilizantes, ansiolíticos, analgésicos, etc.) se ha asociado a un incremento de riesgo de neuroblastoma en los hijos expuestos. Por las razones señaladas en el subapartado anterior, no se puede separar el hipotético efecto de las enfermedades subyacentes que necesitan el tratamiento farmacológico<sup>3,4,21,35,36,39,40</sup>.

#### **Otras condiciones gestacionales**

También se han descrito otras situaciones gestacionales, en las que el consumo materno de compuestos químicos, no terapéuticos, incrementa el riesgo de neu-

roblastoma. En los tres subapartados de los factores gestacionales se presupone que las sustancias tomadas por la madre atraviesan la barrera placentaria y afectan al desarrollo del sistema nervioso simpático fetal<sup>3,4,17,35,36,38,41</sup>. La plausibilidad biológica para explicar el incremento del riesgo sería por: *a*) acción directa carcinógena, y/o *b*) interferir con los mecanismos biológicos de la diferenciación, maduración y regresión espontánea de los neuroblastos.

El consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo se ha asociado a mayor riesgo de neuroblastoma en los hijos<sup>35,36,38</sup>. El uso frecuente de tintes capilares se ha relacionado a un incremento tres veces mayor al esperado de neuroblastoma en los hijos expuestos intrauterinamente (RR: 3,0; IC 95%: 1,6-5,5)<sup>35</sup>. En este subapartado lógicamente no existe el hipotético efecto sinérgico de las enfermedades subyacentes que se han mencionado en los dos anteriores.

### Factores maternos y perinatales

Diversas condiciones ginecológicas maternas y características perinatales se han evaluado en relación al riesgo de desarrollar neuroblastoma, con resultados a veces dispares<sup>17,38,42-44</sup>. La edad materna al nacimiento y el número de orden de nacimiento de los hermanos no presentan ninguna influencia respecto al riesgo de neuroblastoma<sup>17</sup>. Los hijos de madres con pelvis estrechas evidencian un mayor riesgo sin significado estadístico de neuroblastoma (OR: 2,3; IC 95%: 0,6-9,8), sucediendo lo mismo con antecedentes de partos traumáticos (OR: 2,9; IC 95%: 0,3-24,9) e índices de Apgar  $\leq 3$  (OR: 6,0; IC 95%: 0,9-38,6)<sup>42</sup>. El nacimiento por cesárea incrementa el riesgo (OR: 1,4; IC 95%: 1,0-1,9), así como la utilización de anestesia epidural (OR: 1,6; IC 95%: 1,1-2,4)<sup>43</sup>. Con respecto al antecedente de abortos previos en la historia obstétrica algunos autores<sup>44</sup> no encuentran asociación, pero otros<sup>43</sup> publican un mayor riesgo, con significado estadístico, ante la existencia de dos o más abortos (OR: 1,9; IC 95%: 1,0-3,7).

La relación de los partos pretérmino con el riesgo de neuroblastoma es más controvertida, pues unos autores<sup>42</sup> comunican que las gestaciones de menos de 37 semanas disminuyen de manera significativa el riesgo de neuroblastoma (OR: 0,4; IC 95%: 0,1-0,9) y otros<sup>38</sup> que incrementan el riesgo de los estadios III/IV (OR: 3,4; IC 95%: 1,7-6,7). Finalmente, otros autores<sup>43</sup> documentan que los embarazos de menos de 33 semanas de duración incrementan el riesgo, sin significado estadístico (OR: 1,9; IC 95%: 0,7-4,8). El peso al nacimiento menor de 2.500 g incrementa significativamente el riesgo de neuroblastoma en estadios avanzados (OR: 3,13; IC 95%: 1,52-6,43)<sup>38</sup>, y en otro estudio<sup>43</sup>, el peso inferior a 1.500 g incrementa el riesgo sin significación estadística (OR: 2,6; IC 95%: 0,7-10,3). La duración del embarazo mayor de 42 sema-

nas disminuye el riesgo con resultados estadísticamente significativos (OR: 0,3; IC 95%: 0,1-0,7)<sup>42</sup>. La hipertensión arterial gravídica (OR: 1,4, IC 95%: 0,9-2,1) y el antecedente obstétrico de amenaza de aborto (OR: 1,6; IC 95%: 0,9-2,6), incrementan ligeramente el riesgo de neuroblastoma en los descendientes<sup>43</sup>.

### Factores preventivos

Aunque alguna característica de los apartados anteriores disminuía en algún trabajo el riesgo de neuroblastoma, existen dos factores asociados a un menor riesgo con suficiente consistencia por los resultados obtenidos y por la solidez de las hipótesis de plausibilidad biológica. Los dos factores que se deben considerar como preventivos son la lactancia materna y el consumo regular preconcepcional y gestacional de vitaminas/minerales.

### Lactancia materna

En toda la bibliografía<sup>45-48</sup>, únicamente se ha publicado un estudio de la relación entre la lactancia materna y el riesgo de neuroblastoma<sup>45</sup>. Realizado con pacientes del Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group, compara 393 casos de neuroblastoma mayores de 6 meses de edad con 376 controles. Los autores encuentran una asociación inversa entre la lactancia materna y el riesgo de neuroblastoma con OR: 0,6 (IC 95%: 0,5-0,9), que se acentúa con la duración exclusiva de la lactancia materna: 0-3 meses (OR: 0,7; IC 95%: 0,4-1,0) y más de 13 meses (OR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,9).

Previamente, ya se conocía la asociación entre el uso de la lactancia materna y la disminución del riesgo de cáncer pediátrico en general y, especialmente, de leucemias agudas, linfomas y tumores del SNC<sup>46-48</sup>. Además, el efecto protector es más evidente cuando la duración exclusiva de la lactancia materna supera el segundo semestre de vida. La probable plausibilidad biológica que explica el papel protector de la lactancia materna en relación al riesgo de neuroblastoma está basada en las siguientes hipótesis:

1. El crecimiento y diferenciación de los neuroblastos aún ocurre durante el primer año de vida. La lactancia materna contiene factores neurales de crecimiento e *insulin like*, que son necesarios para la correcta maduración del sistema nervioso simpático.
2. La lactancia materna también aporta sustancias inmunológicamente activas y citocinas específicas (interferones, interleucinas, factor de necrosis tumoral, etc.), que son fundamentales para modular el sistema de inmunovigilancia antitumoral.
3. La lactancia materna también proporciona elementos celulares y humorales inmunitarios con capacidad antiinfecciosa, contrarrestando la posible influencia de los factores virales en la etiopatogenia del neuroblastoma.



### Complementos vitamínico-minerales gestacionales

Dos grupos de investigadores han encontrado que el consumo diario periconcepcional y gestacional de complementos multivitamínicos (ácido fólico, vitaminas A, C y E y otros minerales) reduce significativamente el riesgo de neuroblastoma en sus hijos. En 1996, Michalek et al<sup>21</sup> en un estudio de casos (n = 183) y controles (n = 372) encontraron una OR de 0,5 (IC 95 %: 0,3-0,7). Recientemente, en 2002, Olshan et al<sup>49</sup> pusieron de manifiesto una reducción del riesgo de neuroblastoma del 30-40% entre los hijos de madres que suplementaron la dieta desde un mes antes del embarazo y durante el período gestacional con complementos vitamínicos. Aunque no pudieron aislar el efecto de cada componente vitamínico, sí que encontraron que el consumo de multivitaminas que proporcionaban ácido fólico diario igual o superior a 0,4 mg durante el primer trimestre gestacional se asociaba a una disminución significativa del riesgo de neuroblastoma en los hijos (OR: 0,7; IC 95 %: 0,5-0,9) y durante el segundo trimestre (OR: 0,6; IC 95 %: 0,5-0,9).

Para el hipotético beneficio de los suplementos vitamínicos en la reducción del riesgo de neuroblastoma se debe asumir que los contenidos habituales de estos micronutrientes en los alimentos son insuficientes para obtener el efecto antitumoral. Este aspecto es similar al observado, en la década pasada, con el efecto beneficioso de la suplementación dietética con ácido fólico en la reducción de defectos congénitos del cierre del tubo neural<sup>50</sup>. Ensayos aleatorizados y estudios de casos y controles han demostrado reducciones significativas en dichas malformaciones, mediante el consumo diario preconcepcional y gestacional de 0,4 mg de ácido fólico<sup>51</sup>. El folato es importante en los procesos de división celular y replicación del ADN, por su participación en la biosíntesis de purinas y timidilatos<sup>52</sup>.

El ácido fólico está considerado un micronutriente importante para el proceso de la neuromorfogénesis correcta del tubo neural, y probablemente también para su normal maduración y diferenciación<sup>51,52</sup>. Otro de los micronutrientes con más posibilidades de implicación directa es la vitamina A, ya que el ácido retinoico *in vitro* ha demostrado su participación en los procesos fisiológicos de la cresta neural, así como la capacidad de inducir diferenciación en células neuroblásticas<sup>53</sup>.

También se ha documentado que el consumo de preparados multivitamínicos gestacionales disminuye el riesgo de desarrollar algunas variedades de tumores del SNC, especialmente el tumor neuroectodérmico primitivo<sup>54</sup>. Así mismo, se ha publicado que la suplementación dietética gestacional con ácido fólico y vitaminas, disminuye el riesgo de leucemia linfoblástica aguda en los hijos<sup>55</sup>.

### COMENTARIOS FINALES

El progreso conseguido en las últimas décadas en la supervivencia del cáncer pediátrico contrasta con el desco-

nocimiento de sus causas<sup>6,56</sup>. La desproporción de los recursos económicos destinados a las tareas diagnósticas y terapéuticas con respecto a los dirigidos a la investigación etiológica, constituye el principal determinante de la situación actual. La Unión Europea, consciente de estas limitaciones y de la especial vulnerabilidad pediátrica a los contaminantes medioambientales potencialmente cancerígenos, insta a las instituciones públicas y privadas de sus países miembros a que destinen recursos económicos para conocer mejor los vínculos entre el medio ambiente y el cáncer pediátrico<sup>57</sup>. También la OMS, teniendo en cuenta la especial vulnerabilidad infantojuvenil, el desconocimiento de las múltiples interacciones entre los factores físicos, químicos, biológicos y sociales en las enfermedades pediátricas clásicas y emergentes y, ante la progresiva contaminación antropogénica troposférica, está fomentando, auspiciando e impulsando la creación de Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica<sup>58</sup>.

En nuestro país se desconocen los factores de riesgo asociados al cáncer pediátrico en general y al neuroblastoma en particular<sup>59</sup>. El proyecto de investigación Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico, financiado por la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, tiene como objetivo prioritario documentar los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que con mayor o menor evidencia científica se han asociado, como hemos visto en el presente artículo, en las fases preconcepcionales, periconcepcionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo del neuroblastoma y de los restantes cánceres pediátricos. Para que teóricamente todos los casos de cáncer pediátrico diagnosticados en España puedan participar en el estudio, se requiere la ayuda y colaboración de todos los pediatras que, exclusiva o aisladamente, atiendan a niños oncológicos. Deben explicar brevemente a los padres y/o tutores legales la existencia de este proyecto, y a los que estén interesados, que contacten con la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe de Valencia (<http://www.pehsu.org>). Aquí obtendrán toda la información necesaria para que libremente decidan participar en este ilusionante trabajo de investigación, siguiendo las recomendaciones de la OMS y la Unión Europea.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program NIH Pub N° 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
2. López-Ibor B, Moreno L. Tumores de la cresta neural. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 1ª ed. Madrid: Ergón; 1997. p. 501-20.
3. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th

- ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002: p. 895-937.
4. Izbicki T, Mazur J, Izbicki E. Epidemiology and etiology of neuroblastoma: An overview. *Anticancer Res.* 2003;23:755-60.
  5. Mc Conville CM, Forsyth J. Neuroblastoma – a developmental perspectiva. *Cancer Lett.* 2003;197:3-9.
  6. Reaman GH. Pediatric oncology: Principles and practice. En: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC Jr, Gansler TS, Holland JF, et al, editors. *Cancer Medicine.* 6th ed. Hamilton: Decker; 2003. p. 2291-3.
  7. Francis NJ, Landis SC. Cellular and molecular determinants of sympathetic neuron development. *Annu Rev Neurosci.* 1999; 22:541-66.
  8. Tucker GR. Adrenocorticotropic hormona in the aetiology and regresión of neuroblastoma. *Med Hypothesis.* 2002;59:117-28.
  9. Brodeur GM. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:203-16.
  10. Carlsen NLT. How frequency is spontaneous regression of neuroblastoma? Implications for screening. *Brit J Cancer.* 1990; 61:441-6.
  11. Van Noesel MM, Vergsteeg R. Pediatric neuroblastoma: Genetic and epigenetic “danse macabre”. *Gene.* 2004;325:1-5.
  12. Westermann F, Schaw M. Genetic parameters of neuroblastomas. *Cancer Lett.* 2002;184:127-47.
  13. Romani M, Tonini GP, Banelli B, Allemanni G, Mazzocco K, Scaruffi P, et al. Biological and clinical role of p73 in neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2003;197:111-7.
  14. Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. *Cancer.* 1986;57:1887-95.
  15. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Pellicer Porres C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1999;50:4-13.
  16. Maris JM, Kyemba SM, Rebbek TR, White PS, Sulman EP, Jensen SJ, et al. Molecular genetic analysis of familial neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1997;33:1923-8.
  17. Litte J. Epidemiology of Childhood Cancer. *Internacional Agency for Research on Cancer. World Health Organization.* Lyon: IARC Scientific Publications; 1999. No. 149.
  18. Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, et al. *International Incidence of Childhood Cancer, Vol II.* International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Lyon: IARC Scientific Publications. 1999. No. 144.
  19. Stiller CA, Parkin DM. *Internacional variations in the incidente of neuroblastoma.* *Int J Cancer.* 1992;52:538-43.
  20. Carlsen NLT. Neuroblastomas presenting in the first year of life: Epidemiological differences from those presenting at older ages. *Cancer Detect Prev.* 1996;20:251-61.
  21. Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol.* 1996;143:996-1001.
  22. Cinatl J Jr, Cinatl J, Vogel JU, Kotchetkov R, Driever PH, Kabickova H, et al. Persistent human cytomegalovirus infection induces drug resistance and alteration of programmed cell death in human neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 1998;58: 367-72.
  23. Flaegstad T, Andresen PA, Johnsen JI, Asomani SK, Jorgensen GE, Vignarajan S, et al. A possible contributory role of BK virus infection in neuroblastoma development. *Cancer Res.* 1999;59:1160-3.
  24. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997;70:130-9.
  25. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, Neglia JP, Stram BH, Castleberry RP. Neuroblastoma and parenteral occupation. *Cancer Causes Control.* 1999;10:539-49.
  26. Spitz MR, Johnson CC. Neuroblastoma and parenteral occupation. *Am J Epidemiol.* 1985;121:924-9.
  27. De Roos AJ, Teschke K, Savitz DA, Poole C, Grufferman S, Pollock BH, et al. Parental occupational exposure to electromagnetic fields and radiation and incidence of neuroblastoma in offspring. *Epidemiology.* 2001;12:508-17.
  28. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998;106 Suppl 3:909-25.
  29. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 2001;109:193-6.
  30. Bunin GR, Ward E, Kramer S, Rhee CA, Meadows AT. Neuroblastoma and parental occupation. *Am J Epidemiol.* 1990;131: 776-80.
  31. Kerr MA, Nasca PC, Mundt KA, Michalek AM, Baptiste MS, Mahoney MC. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: A case-control study (United States). *Cancer Causes Control.* 2000;11:635-43.
  32. De Roos AJ, Poole C, Teschke K, Olshan AF. An application of hierarchical regression in the investigation of multiple paternal occupational exposures and neuroblastoma in offspring. *Am J Ind Med.* 2001;39:477-86.
  33. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, Neglia JP, Stram DO, Pollock BH, et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control.* 1999;10:539-49.
  34. De Roos AJ, Olshan AF, Teschke K, Poole C, Savitz DA, Blatt J, et al. Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol.* 2001; 154:106-14.
  35. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: A case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78:797-804.
  36. Schartzbaum JA. Influence of mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol.* 1992;135:1358-67.
  37. Mandel M, Toren A, Rechavi G, Dor J, Ben-Bassat I, Neumann Y. Hormonal treatment in pregnancy: A possible risk for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23:133-5.
  38. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Spix C, Michaelis J. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:702-9.
  39. Allen RW Jr, Ogden B, Bentley FL, Jung AC. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma, and hemorrhagic disease in a neonate. *JAMA.* 1980;244:1464-5.
  40. Cook MN, Olshan AF, Guess HA, Savitz DA, Poole C, Blatt J, et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol.* 2004;159:721-31.
  41. Gouveia-Vigeant T, Tickner J. Toxic chemicals and childhood cancer: A review of the evidence. Publication of the Lowell Center for Sustainable Production. Amherst: Lowell. University of Massachussets, 2003.
  42. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, Nasca PC, Baptiste MS. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:47-53.
  43. Hamrick SEG, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Paeditr Perinat Epidemiol.* 2001;15: 328-37.

44. Neglia JP, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Singer IJ, Robison LL. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. A case-control study. *Cancer*. 1988;61:2202-6.
45. Daniels JL, Olshan AF, Pollock BH, Shah NR, Stram DO. Breast-feeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control*. 2002;13:401-5.
46. Davis MK. Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:29-33.
47. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1765-72.
48. Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2000;83:1559-64.
49. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology*. 2002;13:575-80.
50. Yu SM, Keppel KG, Sing GK, Kessel W. Preconceptional and prenatal multivitamin-mineral supplement use in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Am J Public Health*. 1996;86:240-2.
51. Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GPA. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: Evolving science. *J Nutr*. 2003;133:1961-8.
52. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B<sub>12</sub> in health and disease. *Nutr Rev*. 2004;62:3-12.
53. Reynolds CP. Differentiating agents in pediatric malignancies: Retinoids in neuroblastoma. *Curr Oncol Rep*. 2000;2:511-8.
54. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA, Filippini G, et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:17-22.
55. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: A case-control study. *Lancet*. 2001;358:1935-40.
56. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Ibor B. La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr*. 2004;61:1-4.
57. A European Environment and Health Strategy. Commission to the Council, the European Parliament and the European Economic and Council Committee. Brussels, 11-6-2003. Disponible en: [http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/cnc/2003/com2003\\_0338en01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/cnc/2003/com2003_0338en01.pdf)
58. World Health Organization. Healthy Environments for Children Alliance. Disponible en: <http://www.who.int/heca/en/>
59. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García i Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:42-50.