

# Factores de riesgo asociados a los tumores neonatales. Experiencia de una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU-Valencia)

O. Berbel Tornero<sup>a</sup>, J. Ferrís i Tortajada<sup>b,c</sup>, J. Donat Colomer<sup>d</sup>, J.A. Ortega García<sup>e</sup> y A. Verdeguer Miralles<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Salud de Chella. Valencia. <sup>b</sup>Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. <sup>c</sup>Sección de Oncología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe. Valencia. <sup>d</sup>Unidad de Onco-Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>e</sup>Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Translational Cancer Research Center. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

## Antecedentes

Los tumores neonatales son el resultado final de la combinación variable del determinante constitucional y del medioambiental. Cada uno está constituido por multitud de factores de riesgo, mayoritariamente desconocidos.

## Objetivo

Documentar los factores de riesgo constitucionales y medioambientales preconceptionales y transplacentarios asociados con mayor o menor evidencia científica al desarrollo de los tumores neonatales.

## Pacientes y métodos

Descripción de los factores de riesgo presentes en los tumores neonatales diagnosticados en el Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia, desde enero de 1990 a diciembre de 1999, obtenidos mediante un cuestionario a través de una entrevista personal a los padres de los pacientes, en la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU-Valencia) o en el domicilio de los pacientes. Revisión bibliográfica de los últimos 25 años del Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase de los factores de riesgo asociados a los tumores neonatales y cánceres infantiles en general.

## Resultados

En 59 de los 74 tumores neonatales registrados se realizó el cuestionario. Todos eran de raza blanca y nacionalidad española. Los factores genéticos-constitucionales se asociaron en el 13,6%: cinco síndromes hereditarios dominantes (un retinoblastoma familiar y cuatro esclerosis tuberosas) y tres síndromes cromosómicos no hereditarios (trisomía 21). Los factores ambientales más destacables asociados fueron: *a*) radiación ionizante: 32,2% exposición preconceptional y 6,8% transplacentaria; *b*) radiación no ionizante: 54,2% relataban exposición

preconceptional y transplacentaria en el entorno ambiental domiciliario; *c*) problemas gestacionales: 13,6% infecciones gestacionales (8 casos) y el 20,3% (12 casos) presentaban el antecedente de aborto en una gestación anterior; *d*) fármacos/medicaciones/drogas durante la gestación: 42,4% tintes capilares, 45,8% maquillaje facial diario, 30,5% antiácidos, 34% paracetamol, 10% tratamiento hormonal, 11,7% consumo de marihuana y cocaína; *e*) tabaco: la exposición al tabaquismo activo estuvo asociada al 93,2% de los pacientes; *f*) alcohol: en el 6,8% exposición transplacentaria; *g*) exposición ocupacional de los padres: en el 49% existía exposición ocupacional paterna de riesgo (15 hidrocarburos, tres metales, dos químicas, dos madereras y siete agricultores). En ellos destaca exposición a pesticidas en cuatro, solventes en tres y pinturas en tres. En 12 casos (20%) existía exposición materna ocupacional de riesgo: seis a radiaciones no ionizantes de baja frecuencia (cinco industria textil y una ferroviaria), cinco en el sector de servicios (dos peluqueras y tres limpiadoras), y una en la industria química. En otras seis existía exposición a solventes y pinturas (sector del calzado).

## Conclusiones

Las hipótesis que formulamos en el presente trabajo observacional, y que deben analizarse en futuros estudios de casos-controles y cohortes, son las siguientes: *a*) documentar con mayor solidez científica la presencia de los factores de riesgo constitucionales-genéticos en la etiopatogenia de los tumores neonatales; *b*) constatar la frecuencia y la etiología del antecedente materno de aborto o pérdida fetal, y su hipotética relación con los tumores neonatales; *c*) importancia del tabaquismo activo preconceptional y transplacentario como factores de riesgo en los tumores neonatales; *d*) averiguar la importancia de los factores de riesgo ocupacionales parentales en la etiopatogenia de los

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

Recibido en mayo de 2005.

Aceptado para su publicación en marzo de 2006.

tumores neonatales, y *e*) detallar con más precisión la contribución del resto de factores de riesgo físicos y químicos en el desarrollo de los tumores neonatales. Así mismo, el conocimiento y obtención de los factores de riesgo implicados en la etiopatogenia de los tumores neonatales, plantean la necesidad de documentar la historia medioambiental en los cánceres pediátricos. Determinar los factores de riesgo constituye uno de los principales objetivos de las Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica.

#### Palabras clave:

*Tumores neonatales. Factores de riesgo. Epidemiología. Tabaquismo parental. Profesiones parentales. Unidades de Salud Medioambiental Pediátricas.*

### RISK FACTORS ASSOCIATED WITH NEONATAL TUMORS. EXPERIENCE OF A PEDIATRIC ENVIRONMENTAL HEALTH SPECIALTY UNIT IN VALENCIA (SPAIN)

#### Background

Neonatal tumors (NT) result from a variable combination of constitutional and environmental determinants. Multiple risk factors (RF) are involved in their development, although most are unknown.

#### Objective

To document the constitutional, environmental, pre-conceptual and transplacental RF associated with the development of NT with greater or lesser scientific evidence.

#### Patients and methods

We investigated known RF in NT diagnosed at La Fe University Children's Hospital from January 1990 to December 1999, using a questionnaire completed by parents in a personal interview, either at the Pediatric Environmental Health Specialty Unit (PEHSU-Valencia) or at their home. RF associated with NT and childhood cancer were identified through a literature review of the last 25 years through Medline, Cancerlit, Science Citation Index, and Embase.

#### Results

The questionnaire was completed in 59 of 74 NT diagnosed during the period studied. All patients were Caucasians born in Spain. Constitutional-genetic factors were identified in 13.6%: dominant hereditary syndromes in 5 (familial retinoblastoma in 1 and tuberous sclerosis in 4), and non-hereditary chromosomal syndromes in 3 (trisomy 21). Notable environmental factors were: *a*) ionizing radiation: preconceptional exposure in 32.2% and in utero exposure in 6.8%; *b*) non-ionizing radiation; 54.2% reported preconceptional exposure and *in utero* exposure at home; *c*) pregnancy-related problems: infections in 13.6% (8 patients) and a prior history of miscarriage in 20.3%; *d*) drugs/chemicals administered during pregnancy: capillary dye in 42.4%, daily facial make-up in 45.8%, antacids in 30.5%, acetaminophen in 34%, hormone therapy in 10%, cocaine and marijuana consumption in 11.7%; *e*) tobacco: exposure to active smoking in 93.2% of patients; *f*) alcohol: *in utero* exposure in 6.8%; *g*) occupational exposure in parents: paternal in 49% of cases (hydrocarbons

in 15, metal in 3, chemical in 2, timber in 2, and agriculture in 7). Four were exposed to pesticides, 3 to solvents, and 3 to paints; and maternal in 12 cases (20%): low frequency non-ionizing radiation in 6 (textile in 5, and railway in 1), 5 in the service sector (2 hairdressers, 3 cleaners), and 1 the in chemical industry. In another 6 there was exposure to solvents and paints (footwear industry).

#### Conclusions

The hypotheses formulated in this observational study, which should be analyzed in future case-control and cohort studies, are: *a*) to scientifically document genetic-constitutional RF in the etiopathogenesis of NT; *b*) to determine the frequency and etiology of prior miscarriage and its possible association with NT; *c*) to determine the importance of active smoking before and during pregnancy as a RF for NT; *d*) to establish the importance of parental occupational exposure in the etiopathogenesis of NT; and *e*) to define more precisely the role of other physical and chemical RF in the development of NT. To determine and record the RF involved in the etiopathogenesis of NT, the environmental history should be documented in pediatric cancers. The identification of RF is one of the main objectives of Pediatric Environmental Health Specialty Units.

#### Key words:

*Neonatal tumors. Risk factor. Epidemiology. Parental smoking. Parental occupational exposure. Pediatric environmental health specialty unit.*

### INTRODUCCIÓN

Los tumores neonatales, a pesar de su rareza (1,5-2% de los tumores pediátricos), atraen indudablemente la atención de los investigadores biosanitarios, porque además de los retos clínicos y evolutivos, está el importante enigma de su etiopatogenia. La incidencia oscila entre el 1,7 y 3,74 por 100.000 recién nacidos vivos/año incluyendo sólo los de histología maligna<sup>1-4</sup> o del 7,20 por 100.000 recién nacidos vivos/año si se engloban las tumoraciones benignas<sup>5</sup>.

Todos los tumores se originan por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético o endógeno y el ambiental o exógeno. Diversos autores asignan el 4-15% de los tumores infantiles a los factores de riesgo genéticos, prevaleciendo en los restantes casos los cancerígenos ambientales. El corto período de latencia de los tumores infantiles se atribuye a acciones preconceptionales, transplacentarias y posnatales, sobre tejidos celulares morfológica y funcionalmente inmaduros<sup>6,7</sup>. En los últimos años ha resurgido con fuerza el concepto *ecogenetics* para agrupar y entrelazar a factores ambientales y genéticos<sup>8,9</sup>.

La etiopatogenia de los tumores neonatales es diferente a la encontrada en otras épocas de la vida<sup>6,7,10-16</sup>. Teóricamente, los factores de riesgo ambientales pueden actuar sobre las células germinales de los progenitores (oncogénesis preconceptional)<sup>11,17</sup>, durante la gestación (oncogénesis transplacentaria)<sup>18-21</sup>, y desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico (oncogénesis posnatal). Un

tipo especial de oncogénesis preconcepcional es la transgeneracional que originará los cánceres hereditarios o familiares por la mutación de las células germinales que se hereda con carácter recesivo o dominante<sup>22,23</sup>. La brevedad del período neonatal y las prolongadas fases de latencia de los cánceres humanos, hacen improbable que un recién nacido sano desarrolle un tumor en un mes, por lo que podemos afirmar que en el período neonatal la oncogénesis posnatal es inexistente.

Diversas publicaciones, con mayor o menor evidencia científica, han objetivado un incremento de cánceres en descendientes de progenitores expuestos preconcepcional o transplacentariamente a radiaciones ionizantes y no ionizantes, agentes infecciosos, fármacos y drogas, tabaco, alcohol, dieta y ocupaciones parentales, maternas y paternas<sup>6</sup>. Generalmente, los estudios epidemiológicos hacen referencia a toda la edad pediátrica, y aunque incluyen casos neonatales, no son específicos de ellos, siendo muy escasos los trabajos exclusivos del período neonatal que estudien los factores de riesgo<sup>16</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es describir los factores de riesgo, ambientales o genéticos, en una serie de tumores neonatales diagnosticados en el Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción de los factores de riesgo presentes en los tumores neonatales diagnosticados en el Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia, desde enero de 1990 a diciembre de 1999. Revisión bibliográfica de los últimos 25 años del Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase de los factores de riesgo asociados a los tumores neonatales y cánceres infantiles en general, seleccionando los más importantes y entre sus referencias, los más relevantes publicados previamente a la búsqueda. El perfil de búsqueda utilizado, fue la combinación de *etiology/epidemiology/risk factor* con *neonatal/congenital* y con *tumor/cancer/neoplasms*.

Los factores de riesgo se obtuvieron mediante un cuestionario a través de una entrevista personal a los padres de los pacientes, previo contacto telefónico y/o por correo. La entrevista se realizó en la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU-Valencia) o en los domicilios particulares de los sujetos del estudio. La entrevista fue realizada por el mismo observador, con una duración media de 3,5 h (rango, 1,5-4 h).

En el cuestionario se recogieron factores de riesgo de exposición preconcepcional y transplacentaria, así como antecedentes familiares. Todos estos factores de riesgo han sido descritos en la literatura médica con una mayor o menor evidencia científica. Datos de exposición preconcepcional: *a)* vivienda y su entorno; *b)* trabajos y ocupaciones maternos o paternos; *c)* dieta; *d)* consumo de drogas legales e ilegales; *e)* radiación ionizante, y *f)* tratamiento esterilidad. Datos de exposición transplacentaria: *a)* pato-

TABLA 1. Variedades histológicas, distribución por sexo y pacientes en los que se documentaron los factores de riesgo

Tumor	Tumores neonatales (n = 74)	Sexo (V/M)	Éxito	Estudio FR (n = 59)
Hemangiomas	15	8/7	0	14
Neuroblastomas	12	8/4	1	11
Teratomas	9	0/9	0	4
Tumores de partes blandas	7	5/2	2	7
Tumores del SNC	6	3/3	5	2
Leucemias agudas	6	4/2	3	6
Tumores cardíacos	6	4/2	3	5
Tumores renales	4	3/1	1	3
Histiocitosis	4	4/0	2	2
Tumores adrenocorticales	3	2/1	1	3
Retinoblastomas	1	1/0	1	1
Hepatoblastomas	1	0/1	1	1

SNC: sistema nervioso central; V: varón; M: mujer; FR: factores de riesgo.

TABLA 2. Factores de riesgo genético-constitucionales asociados a los tumores neonatales de nuestra serie

Factores genéticos	N.º casos (n = 59)
Síndromes hereditarios recesivos	—
Síndromes hereditarios dominantes	5*
Síndromes cromosómicos no hereditarios	3**
<b>Total</b>	<b>8 (13,6%)</b>

\*1 retinoblastoma familiar y 4 esclerosis tuberosas; \*\*3 síndromes de Down.

logía gestacional; *b)* trabajo materno-gestacional; *c)* radiación ionizante; *d)* radiación no ionizante; *e)* dieta, y *f)* fármacos o drogas u otros productos químicos. Antecedentes familiares: enfermedades tumorales y otras de interés.

## RESULTADOS

Hemos encontrado 74 tumores neonatales (42 varones). Las variedades tumorales están expuestas en la tabla 1. Todos los pacientes eran de raza blanca y de nacionalidad española. La supervivencia en el momento del estudio (enero 2005) se sitúa en el 73%, con una media de seguimiento de 8 años.

De los 74 pacientes seleccionados, 59 (80%) aceptaron participar en el estudio. En 8 casos fue imposible contactar con ellos y los padres de los 7 pacientes restantes rechazaron su participación.

Los diferentes factores de riesgo genético-constitucionales documentados figuran en la tabla 2 y los ambientales, en las tablas 3 y 4.

### Factores genético-constitucionales

Los factores de riesgo genético-constitucionales están asociados en el 13,6% de los casos. No se ha identifica-

**TABLA 3. Factores de riesgo ambientales (no ocupacionales) asociados a los tumores neonatales de nuestra serie**

Exposición	(n = 59)	
	Preconcepcional	Transplacentaria
Radiación ionizante	19 (32,2%)	4 (6,8%)
Radiación no ionizante	32 (54,3%) <sup>a</sup>	
Eventos gestación		
Infecciones	–	8 (13,6%) <sup>b</sup>
Abortos	–	12 (20,3%)
Prematuridad	–	6 (10,2%)
Peso al nacer > 4 kg	–	1 (1,7%)
Fármaco/medicaciones/drogas		
Café	– <sup>c</sup>	36 (61,1%)
Té	– <sup>c</sup>	3 (5,1%)
Tintes capilares	– <sup>c</sup>	25 (42,4%)
Maquillaje facial	– <sup>c</sup>	27 (45,8%)
Antiemético	– <sup>c</sup>	7 (11,9%)
Antiácido	– <sup>c</sup>	18 (30,5%)
Paracetamol	– <sup>c</sup>	20 (33,9%)
Laxantes	– <sup>c</sup>	8 (13,6%)
Antibióticos	– <sup>c</sup>	9 (15,2%)
Ácido acetilsalicílico	– <sup>c</sup>	3 (5,1%)
Anticonceptivos orales	2	2 (3,4%)
Tratamiento esterilidad	3	3 (5,1%)
Antiabortivo	– <sup>c</sup>	1 (1,7%)
Marihuana y cocaína	7 <sup>d</sup>	7 (11,9%)
Complejo vitamínico	– <sup>c</sup>	51 (86,5%)
Dieta <sup>e</sup>	–	–
Tabaco <sup>e</sup>		
Paterno	42 (71,2%)	–
Materno	30 (50,9%)	25 (42,4%)
Alcohol	35 (59,3%) <sup>f</sup>	4 (6,8%)

<sup>a</sup>En relación al entorno domiciliario; <sup>b</sup>infecciones urinarias; <sup>c</sup>no evaluado;

<sup>d</sup>también paterno; <sup>e</sup>sólo figura la exposición al tabaco activa; <sup>f</sup>incluyen consumo materno y/o paterno.

**TABLA 4. Factores de riesgo ambientales ocupacionales asociados a los tumores neonatales de nuestra serie**

Exposición	N.º casos (%) (n = 59)
Paterna*	
Hidrocarburos	15
Metales	3
Industria química	2
Agricultores	7
Industria maderera	2
<b>Total</b>	<b>29 (49,2%)</b>
Materna	
Textil	5
Ferroviaria	1
Servicios**	5
Industria química	1
Solventes y pinturas***	6
Guardería y cuidado de niños	0
<b>Total</b>	<b>18 (30,5%)</b>

\*Incluyen exposición a pesticidas en 4, solventes en 3 y pinturas en 3;

\*\*2 peluqueras y 3 en el sector de limpieza; \*\*\*sector del calzado.

do ningún síndrome hereditario recesivo de cáncer familiar; en cambio, sí que aparecen cinco síndromes hereditarios dominantes (un retinoblastoma familiar y cuatro esclerosis tuberosas en pacientes con tumores cardíacos). Además registramos tres síndromes cromosómicos no hereditarios, trisomía 21 en pacientes con leucemia-síndrome mieloproliferativo transitorio (tabla 2).

## Factores ambientales

### Radiación ionizante

En el 32,2% de los casos (una leucemia aguda, dos tumores renales y un tumor de partes blandas; así como, dos hemangiomas, tres neuroblastomas, dos teratomas, dos tumores cardíacos, dos histiocitosis, tres tumores adrenocorticales y una hepatoblastoma) había constancia de exposición preconcepcional a radiaciones ionizantes. En el 6,8% (4 casos) la exposición fue transplacentaria, por desconocimiento materno de la gestación, correspondiéndose con una leucemia aguda, un tumor de partes blandas, un hemangioma y un tumor adrenocortical (tabla 3).

### Radiación no ionizante. Radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia

Más de la mitad de los pacientes estudiados (32 casos) relataban exposición a radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia durante el período preconcepcional y transplacentario en el entorno ambiental domiciliario (instalaciones eléctricas o líneas férreas), aunque la intensidad de las mismas no ha sido cuantificada. Así mismo y como comentaremos en el apartado de exposición ocupacional, 6 madres (10%) presentaron exposición ocupacional a radiaciones no ionizantes, cinco trabajaban en la industria textil y una adicional en empresa ferroviaria, y se correspondían con un neuroblastoma, un teratoma, un tumor de partes blandas, un tumor renal, un tumor adrenocortical y un hepatoblastoma (tabla 3).

### Problemas gestacionales

En 8 pacientes se reseñaron infecciones gestacionales, con predominio de las urinarias. El 20,3% de los pacientes (12 casos) presentaban el antecedente de aborto previo, de los que cuatro eran en neuroblastoma y una leucemia. Otros sucesos como la prematuridad y el peso al nacimiento mayor de 4 kg están presentes en 6 y 1 casos, respectivamente (tabla 3).

### Fármacos/medicaciones/drogas durante la gestación

1. En 36 casos existía un consumo de café elevado.
2. La utilización de tintes capilares y maquillaje facial diario, se objetiva en el 42,4 y 45,8%, respectivamente.
3. La ingesta de medicaciones ha sido variada, destacando antiácidos en 18 casos, y paracetamol en 20 casos (sólo uno de ellos se correspondía con un tumor de partes blan-

das y el único hepatoblastoma). El consumo de otras medicaciones ha sido menos frecuente destacando: antieméticos en siete, laxantes en ocho, y antibióticos en nueve.

4. La utilización de tratamiento hormonal (anticonceptivos orales o antiabortivos durante la gestación, o aplicaciones de tratamientos para la esterilidad), se ha asociado en 6 casos (dos hemangiomas, un neuroblastoma, dos teratomas y un retinoblastoma).

5. En 7 casos existía el consumo de marihuana y cocaína, siendo dos tumores de partes blandas y dos leucemias mieloides agudas, y los otros casos se correspondieron con un hemangioma, un neuroblastoma y un tumor del sistema nervioso central.

6. En 51 de los 59 casos entrevistados tomaban suplementos vitamínicos (tabla 3).

### **Dieta**

Por problemas metodológicos, los datos dietéticos gestacionales no se toman en consideración (tabla 3).

### **Tabaco**

Preconcepcionalmente, existía exposición activa al tabaco en el 71,2% de los padres (42 padres) y el 50,9% de las madres (30 madres). La exposición activa transplacentaria ocurrió en el 42,4% de las madres gestantes (25 casos). Sólo 5 mujeres dejaron de fumar al conocer su embarazo. No incluimos los numerosos casos de exposición al tabaco con carácter pasivo, de manera que son muy pocos los casos que han estado alejados de una exposición activa o pasiva, preconcepcional o transplacentaria. De los 59 casos, sólo 13 (22%) estaban libres de exposición activa materna y paterna, pero en nueve de ellos los padres eran ex fumadores, con un período variable de años desde la deshabituación hasta la concepción, que oscila entre 6 años y 3 meses. Así pues, el tabaquismo activo (preconcepcional o transplacentario) estuvo asociado al 93,2% de los pacientes, es decir en sólo 4 casos no existía ni existió nunca exposición activa al tabaco (tabla 3).

### **Alcohol**

En 35 casos (59,3%) los progenitores referían un consumo preconcepcional elevado de alcohol. En 4 casos había consumo transplacentario (una leucemia aguda, dos tumores adrenocorticales y un hepatoblastoma) (tabla 3).

### **Exposición ocupacional de los padres**

En 15 casos existía exposición paterna a hidrocarburos y en tres a metales, es decir, que un tercio de los casos se asociaba a una de estas dos exposiciones a través de diferentes trabajos o contactos con sustancias (tabla 4). Otros 11 casos presentaban exposiciones de riesgo: dos químicas, dos madereras y siete agricultores. En el 49% de los pacientes estudiados (29 de 59), el padre trabajaba en ocupaciones profesionales consideradas de mayor

riesgo, en la literatura médica, para el desarrollo de tumores en la descendencia. Respecto a las exposiciones específicas, objetivamos exposición a pesticidas (ocupacional o por acumulación de insecticidas o pesticidas para uso doméstico) en 4 casos, a solventes en tres y a pinturas en otros tres, destacando el caso de un pintor cuyo hijo desarrolló una leucemia. En 12 casos (20%) existía exposición materna ocupacional asociada a mayor riesgo de cáncer en los descendientes: seis a radiaciones no ionizantes de baja frecuencia (cinco industria textil y una ferroviaria, como ya hemos comentado en el apartado de radiaciones no ionizantes), cinco en el sector de servicios (dos peluqueras y tres limpiadoras), y una en la industria química. En otros 6 casos existía exposición a solventes y pinturas a través de diferentes trabajos en el sector del calzado.

## **DISCUSIÓN**

La etiopatogenia de los tumores neonatales es diferente a la encontrada en otras épocas de la vida<sup>6,7,10-16</sup>. Las principales vías de oncogénesis, son la preconcepcional y la transplacentaria, donde los factores de riesgo ambientales pueden actuar en las células germinales de los progenitores (oncogénesis preconcepcional)<sup>11,17</sup> o en el feto durante la gestación (oncogénesis transplacentaria)<sup>18-21</sup>. Un tipo especial de oncogénesis preconcepcional es la transgeneracional que originará los cánceres hereditarios o familiares en la que la mutación de las células germinales se hereda con carácter recesivo o dominante<sup>22,23</sup>.

Genéricamente, el cáncer es una enfermedad genética que se desarrolla por la acumulación de mutaciones generadoras de la selección clonal de células con un comportamiento biológico agresivo. La gran mayoría de las mutaciones son somáticas y, por tanto, sólo se encuentran en las células neoplásicas. Estrictamente se denominan cánceres genéticos o hereditarios a los que se desarrollan en pacientes portadores de mutaciones específicas en sus células germinales y que, por tanto, están presentes en todas las restantes células somáticas. Están descritos varios centenares de cánceres hereditarios, permitiendo las técnicas de biología molecular identificar y secuenciar los genes implicados en varias decenas de estos síndromes. La mayoría de los factores genéticos también desencadenan diversos tumores durante las décadas posteriores entre los pacientes supervivientes<sup>7,24</sup>. De los síndromes genéticos, en nuestra serie no se ha identificado ningún síndrome hereditario recesivo; en cambio, sí que aparecen síndromes hereditarios dominantes (5 casos), así como síndromes cromosómicos no hereditarios (tres síndromes de Down). Globalmente en nuestra serie, los factores genético-constitucionales están presentes en el 13,6% de los casos, situándose por tanto, en los límites superiores descritos en la bibliografía como comentamos en la introducción. Es un resultado esperado teniendo en cuenta que en los tumores neona-

tales los factores de riesgo genéticos adquieren mayor protagonismo que en épocas posteriores de la edad pediátrica.

La radiación ionizante es el cancerígeno humano más estudiado y su acción sobre el ADN causa mutaciones en los protooncogenes y genes supresores tumorales, que inician el proceso de oncogénesis<sup>6</sup>. Aunque en modelos animales se ha demostrado un incremento en el riesgo de cáncer ante diferentes exposiciones preconceptionales y transplacentarias, en humanos la evidencia en ocasiones resulta equívoca, puesto que los humanos no somos tan sensibles a los efectos cancerígenos de las radiaciones ionizantes como los animales de experimentación<sup>25</sup>. La exposición preconceptional no está aceptada como agente cancerígeno seguro<sup>25</sup>, aunque en diferentes estudios sí se encuentra un mayor riesgo de desarrollo de diferentes estirpes tumorales en su descendencia, principalmente para las leucemias agudas y con menor evidencia para el tumor de Wilms, retinoblastoma, sarcomas y tumores del sistema nervioso central (SNC)<sup>26-28</sup>. La exposición transplacentaria sí que está aceptada como agente cancerígeno seguro<sup>25</sup> y diferentes estudios encuentran un mayor riesgo de diferentes estirpes tumorales, principalmente para las leucemias agudas, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumores óseos, linfomas, neuroblastoma y tumores del SNC<sup>29-31</sup>. En nuestra serie el 32,2% presentaban una exposición preconceptional, sin embargo, en sólo el 6,8% existía exposición transplacentaria.

A pesar de las controversias entre radiación no ionizante (radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia) y el riesgo de cáncer pediátrico<sup>32-37</sup>, existen 2 estudios que encuentran una asociación estadísticamente significativa entre la exposición materna gestacional y el incremento de leucemias agudas en sus hijos. En un estudio realizado en nuestro país en madres que trabajan con máquina de coser para la industria textil, donde existe una evidente proximidad entre la fuente de emisión de radiaciones no ionizantes y el abdomen de la madre gestante, encuentran un incremento en el riesgo para leucemia, con *odds ratio* (OR) de 7,0 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,59-30,79)<sup>38</sup> y de 2,5 (IC 95%: 1,2-5,0) en otro estudio realizado en Canadá<sup>39</sup>. En ambos se incluyen casos de leucemias neonatales. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes estudiados (32 casos) presentan una exposición a radiaciones no ionizantes preconceptional y transplacentaria en relación al entorno ambiental del domicilio de residencia por proximidad a instalaciones eléctricas o líneas férreas, aunque la intensidad de las mismas no ha sido cuantificada. Así mismo, 6 madres (10%) presentaron exposición ocupacional a radiaciones no ionizantes, cinco trabajaban en la industria textil y una adicional en empresa ferroviaria, pero ningún caso se dio en leucemias.

Existen datos discordantes de la asociación entre infección materna gestacional y el riesgo de leucemia aguda

infantil en los hijos expuestos intraútero, encontrándose como agentes implicados el virus influenza, herpesvirus (varicela-zóster, citomegalovirus) y rubéola. También se ha publicado que infecciones víricas del tracto urogenital por herpes simple y papilomavirus se asocian a un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms en los hijos<sup>6</sup>, así como la relación entre infecciones urinarias e histiocitosis<sup>40</sup>. En nuestra serie registramos procesos infecciosos en 8 pacientes durante la gestación, siendo mayoritariamente infecciones urinarias, aunque ninguna de ellas se dieron en las histiocitosis.

La presencia de abortos previos se ha relacionado con neuroblastomas<sup>41-44</sup> y leucemias agudas<sup>43</sup>. En nuestra serie, el 20,3% de los pacientes estudiados (12 casos) presentaban dicho antecedente obstétrico, de los que cuatro eran en neuroblastoma y uno leucemia aguda. Teniendo en cuenta que la frecuencia media poblacional de abortos se sitúa en el 3,84% para mujeres menores de 35 años<sup>45</sup>, nuestros resultados son claramente superiores a lo esperado. El antecedente materno de pérdida fetal sugiere que la hipotética exposición a un factor de riesgo preconceptional, transplacentario o genético puede producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta el desarrollo de tumores neonatales. Probablemente la mayor frecuencia de pérdidas fetales en nuestra serie traduzca la resistencia innata antitumoral de las células fetales durante las primeras fases de la embriogénesis.

Otros sucesos como la prematuridad, asociado a los teratomas<sup>43,46</sup>, hepatoblastoma<sup>47-50</sup> o a neuroblastomas, aunque en este último como factor protector y no en todos los estudios<sup>41-44,51,52</sup>, así como el peso mayor de 4 kg, asociado a los teratomas<sup>43,46</sup>, leucemias<sup>43,53</sup> y tumor de Wilms<sup>43</sup>, también se dan en nuestra serie, aunque con una escasa frecuencia, 6 y 1 casos respectivamente.

Múltiples medicaciones y drogas durante la gestación se han relacionado con el desarrollo de tumores en la descendencia, desde el período neonatal al adulto. El único agente cancerígeno seguro lo constituye el dietilestilbestrol<sup>25</sup>, mostrando los restantes una evidencia menor. Aunque en cada estirpe tumoral existen fármacos o drogas relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollarlos, queremos mencionar aquí el estudio de Daniel Satgé et al<sup>16</sup>, único estudio que hace referencia exclusivamente al período neonatal, para todos los fármacos o medicaciones y para las diversas variedades histológicas tumorales. En nuestra serie, registramos un elevado consumo de café, sustancia inhibidora de la topoisomerasa II y relacionada con leucemias agudas<sup>54</sup> y tumor de Wilms<sup>43</sup> (61%, 36 casos) y dándose en cuatro de las seis leucemias-síndrome mieloproliferativo transitorio, y en los tres tumores renales estudiados. La utilización de tintes capilares y maquillaje facial diario, relacionados con neuroblastoma<sup>43</sup>, tumores del SNC (en relación a compuestos N-Nitrosos)<sup>43,55-59</sup>, y tumor de Wilms<sup>43</sup>, se objetiva en el 42,4 y 45,8% respectivamente

de los casos estudiados; la ingesta de medicaciones ha sido variada, destacando los antiácidos (asociados al tumor de Wilms)<sup>43</sup> en 18 casos, y el paracetamol (asociado a tumores de partes blandas y hepatoblastoma)<sup>16</sup> en 20 casos, aunque sólo uno de ellos se correspondía con un tumor de partes blandas y el único hepatoblastoma; la ingestión de otras medicaciones ha sido menos frecuente: antieméticos (asociados a los tumores del SNC)<sup>60</sup> en siete, laxantes en ocho, y antibióticos en nueve, entre las más destacables.

La utilización de tratamiento hormonal se ha asociado con la presencia de diferentes tumores en la descendencia (angiomas<sup>16</sup>, neuroblastomas<sup>43,44,61-63</sup>, teratomas<sup>43</sup> y tumores adrenocorticales<sup>16,64</sup>). En nuestra serie 6 casos asociaban la utilización de estas sustancias, y se correspondían con casos de las estirpes tumorales anteriormente comentadas (dos hemangiomas, un neuroblastoma, un teratoma [uno cardíaco]), así como en un retinoblastoma.

El consumo de drogas ilegales como cocaína y marihuana se asocia a mayor riesgo de tumores de partes blandas<sup>43,65,66</sup> y leucemia mieloide aguda<sup>43</sup> en los descendientes. En nuestra serie, 7 casos consumían estas sustancias (11,9%), siendo dos tumores de partes blandas, dos leucemias mieloides agudas, un hemangioma, un neuroblastoma y un tumor del SNC.

La administración de complejos vitamínicos durante la gestación, como hemos comentado con anterioridad, se ha asociado a un efecto protector tumoral en relación a tumores de SNC<sup>67-70</sup>, neuroblastoma<sup>6,67,71</sup> y retinoblastoma<sup>6,67,72</sup>. En nuestra serie, 51 de los 59 casos entrevistados referían consumo de estas sustancias durante toda la gestación.

A pesar de las dificultades epidemiológicas, el consumo de tabaco parental (materno/paterno) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico en general y de leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no hodgkinianos, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing<sup>68</sup>, no encontrándose artículos específicos para los tumores neonatales. Un metaanálisis basado en 11 estudios (cuatro de cohortes y siete de casos-controles) ha evidenciado un riesgo relativo (RR) de 1,11 (IC 95%: 1,00-1,23), entre tabaquismo materno gestacional y el riesgo de cáncer pediátrico en sus hijos<sup>73</sup>. En otro estudio sobre la asociación de cáncer pediátrico y tabaquismo paterno se evidenció un RR de 1,5 (IC 95%: 1,0-2,3)<sup>14</sup>, aunque en otros no se ha encontrado esta relación<sup>74</sup>. En nuestra serie existe una exposición al tabaco muy intensa, tanto preconcepcional como transplacentaria. No incluimos los numerosos casos de exposición al tabaco con carácter pasivo, de manera que son muy pocos los casos que han estado alejados de una exposición activa o pasiva, preconcepcional o transplacentaria. Así, de los 59 casos estudiados, sólo 13 (22%) estaban libres de exposición activa materna y paterna, aunque en nueve de ellos los padres eran ex fumadores (con un período

variable de años desde la deshabituación hasta la concepción que oscila entre 6 años y 3 meses), es decir, en sólo 4 casos no existía ni existió nunca exposición activa al tabaco. Dicho de otra forma, el tabaquismo activo estuvo asociado al 93,2% de los pacientes, promedio muy superior al de la población española (34,5%) según datos del Plan Nacional de Salud para la prevención del tabaquismo<sup>75</sup>.

En un estudio de leucemias en niños menores de 18 meses, incluyendo casos neonatales, se encontró una relación directa entre el consumo de alcohol durante la gestación y el desarrollo de leucemias, principalmente mieloides en la infancia (OR: 2,64; IC 95%: 1,36-5,06), pero no con el consumo paterno<sup>76,77</sup>. Otros autores no han obtenido resultados similares<sup>74,78-80</sup>. En nuestra serie registramos un elevado consumo de alcohol a nivel preconcepcional, aunque de muy escasa cantidad, en 35 casos (59,3%), siendo en tan sólo 4 casos el consumo transplacentario y se corresponden con una leucemia aguda, dos tumores adrenocorticales y el hepatoblastoma.

Numerosos estudios con muchas limitaciones han investigado la asociación entre ocupación parental y el riesgo de cáncer en los hijos<sup>6,81</sup>. Existe una probada relación entre ciertas exposiciones parentales y un riesgo incrementado de cáncer en sus hijos, siendo estas asociaciones biológicamente plausibles por los hallazgos en investigaciones experimentales y estudios epidemiológicos de cáncer en adultos. La evidencia más consistente es para la leucemia infantil con la exposición paterna de pesticidas<sup>82</sup>, solventes, pinturas y empleados relacionados con los vehículos a motor, y para los cánceres del SNC con la exposición a pesticidas y pinturas<sup>81,83</sup>. No obstante, otros estudios no encuentran estas asociaciones tan evidentes; así, en un estudio reciente de cohortes sobre exposición ocupacional paterna, encuentra un incremento en el riesgo de cáncer del SNC en la descendencia con exposición paterna a pesticidas y pinturas, y de leucemias en relación a la industria de la madera, pero no en relación a pesticidas o pinturas, encontrada en otros estudios<sup>84</sup>.

En nuestra serie encontramos que el 49% de todos los pacientes estudiados (29 de 59) presentaban una ocupación profesional considerada de riesgo para el desarrollo de tumores en la descendencia. En relación a las exposiciones concretas en asociación a tumores del SNC y leucemias, objetivamos una exposición a pesticidas (ocupacional o por acumulación de insecticidas o pesticidas para uso doméstico) en 4 casos, solventes en tres y a pinturas en otros tres, aunque de ellos solo un caso se asoció a tumores del SNC o leucemias, y se correspondió con un pintor cuyo hijo desarrolló una leucemia. En relación a la exposición laboral materna, los estudios son escasos y la mayoría de ellos hacen referencia a la asociación entre trabajos relacionados con la industria química, textil (radiaciones no ionizantes), cuidadoras de niños, guardería, enfermera o en el sector de servicios que incluye a

salones de belleza, peluquerías, hostelería y limpieza<sup>43</sup>. En 12 casos (20%) existía exposición ocupacional a ellos: seis expuestas a radiaciones no ionizantes de baja frecuencia (cinco industria textil y una ferroviaria, como ya hemos comentado en el apartado de radiaciones no ionizantes), cinco en relación al sector de servicios (dos peluqueras y tres limpiadoras), y una en la industria química. Además en 6 casos más existía exposición a solventes y pinturas en relación fundamentalmente con el sector del calzado.

Nuestra revisión presenta algunas limitaciones que pasamos a comentar. Por el diseño metodológico es útil para generar hipótesis, pero al no ser de casos controles no sirve para evaluarlas, siendo la presencia de los factores de riesgo probables coincidencias. Nos hemos centrado exclusivamente en el período neonatal, y por razones de extensión, hemos omitido muchos trabajos que relacionaban diversos factores de riesgo constitucionales y ambientales con los tipos y variedades tumorales que aparecen en niños mayores. También los tumores pueden iniciarse en el período neonatal, pero no manifestarse y diagnosticarse hasta épocas pediátricas posteriores. Los hipotéticos factores de riesgo implicados en las fases pre-concepcionales y transplacentarias pueden desarrollar tumores tras años o décadas de latencia. Finalmente, el sesgo de memoria al realizar las entrevistas, mayor en los casos más antiguos, constituye otra limitación de nuestro trabajo. No obstante, consideramos que constituye un paso imprescindible para avanzar en el conocimiento de esta patología y de sus formas de prevención, y es el inicio de un proceso que brinda la oportunidad de transformar las impresiones en observaciones medibles. Estas observaciones, y las hipótesis que se desprenden de ellas, deberán ser contrastadas en estudios de casos controles y cohortes, objetivo de futuras investigaciones.

Las hipótesis que modestamente formulamos en el presente trabajo observacional, y que deben documentarse y demostrarse en futuros estudios de casos-controles y cohortes, son las siguientes: primera, documentar con mayor solidez científica la presencia de los factores de riesgo constitucionales-genéticos en la etiopatogenia de los tumores neonatales. Segunda, constatar la frecuencia y la etiología del antecedente materno de aborto o pérdida fetal, y su hipotética relación con los tumores neonatales. Tercera, importancia del tabaquismo activo preconcepcional y transplacentario como factor de riesgo de los tumores neonatales. Cuarta, averiguar la importancia de los factores de riesgo ocupacionales parentales en la etiopatogenia de los tumores neonatales. Quinta, finalmente, detallar con más precisión la contribución del resto de factores de riesgo físicos y químicos en el desarrollo de los tumores neonatales.

Así mismo, el conocimiento y obtención de los factores de riesgo implicados en la etiopatogenia de los tumores neonatales, plantean la necesidad de obtener una

detallada historia medioambiental en los cánceres pediátricos. En ella deben documentarse la presencia o ausencia de los factores de riesgo constitucionales y ambientales que constituyen uno de los principales objetivos de las Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica<sup>85</sup>. Avanzar en esta dirección permitirá conocer, en un futuro no muy lejano, las probables causas de los tumores neonatales y conseguir su prevención.

### Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento por el apoyo y financiación del proyecto MACAPE (Medioambiente y Cáncer) a la Fundación Científica de la AECC y al Programa de Capacitación en Salud Ambiental y Ocupacional del Mount Sinai Medical Center apoyado por el Fogarty International Center (NIH TW00640).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bader JL, Miller RW. US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child.* 1979;133:157-9.
2. Barson AJ. Congenital neoplasia: The Society's experience, abstracted. *Arch Dis Child.* 1978;53:436.
3. Borch K, Jacobsen T, Olsen JH, Hirsch F, Hertz H. Neonatal cancer in Denmark 1943-1985. *Pediatr Hematol Oncol.* 1992;9:209-16.
4. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:7-9.
5. Parkes SE, Moir KR, Southern L, Cameron AH, Path FRC, Darbyshire PJ, et al. Neonatal tumors: A thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol.* 1994;22:309-17.
6. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. *Rev Esp Pediatr.* 1999;55:166-77.
7. 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.
8. Moore SW, Satgé D, Sasco AJ, Zimmermann A, Plaschkes J. The epidemiology of neonatal tumors. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int.* 2003;19:509-19.
9. Mulvihill JJ. Clinical ecogenetics: Cancer in families. *N Engl J Med.* 1985;312:1569-70.
10. Berbel Tornero O, Ferrís Tortajada, López Andreu JA. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer (letter). *Cancer.* 1999;85:2494-5.
11. Bolande RP. Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer.* 1994;74:1674-9.
12. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte I). *Rev Esp Pediatr.* 1998;54:245-52.
13. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte II). *Rev Esp Pediatr.* 1998;54:526-33.
14. Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of non-smoking mothers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:238-44.
15. Kenney LB, Reaman GH. Special considerations for the infant with cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 3ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 343.

16. Satgé D, Sasco AJ, Little J. Antenatal therapeutic drug exposure and fetal/neonatal tumours: Review of 89 cases. *Paediatr Perinatol Epidemiol.* 1998;12:84-117.
17. Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. *Perinatal and Multigeneration carcinogenesis.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n.º 96); 1989. p. 289.
18. Anderson LM, Jones AB, Rice JM. Perinatal carcinogenesis: Current directions. *Br J Cancer.* 1991;63:1025-8.
19. Alexandrov V, Aiello C, Rossi L. Modifying factors in prenatal carcinogenesis. *In Vivo.* 1990;4:327-36.
20. Napalkov NP. Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. *Cancer Detect Prev.* 1986;9:1-7.
21. Tomatis L. Prenatal carcinogenesis. En: Kakunag T, Sugimura T, Tomatis L, Yamasaki H, editors. *Cell Differentiation, Genes and Cancer.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n.º 92); 1988. p. 121.
22. Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. *Perinatal and Multigeneration carcinogenesis.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n.º 96); 1989. p. 1.
23. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H. Transgeneracional transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis.* 1992;13:145-51.
24. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López-Andreu JA, Berbel Tornero O, Pellicer Porres C. Controles familiares en cánceres hereditarios. *Oncología.* 2000;23:3-18.
25. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: Cancer in human epidemiological studies and neoplasias in experimental animal models. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3:578-94.
26. Boice JDJ, Inskip FD. Radiation induced leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, editors. *Leukemia.* 6.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
27. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ.* 1990;300:423-9.
28. Inskip H. Stillbirth and paternal preconceptional radiation exposure. *Lancet.* 1999;354:1400-1.
29. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Risk of ionizing radiation exposure to children: A subject review. *Pediatrics.* 1998;101:717-9.
30. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997;70:130-9.
31. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: Sources, effects and regulatory aspects. *Acta Paediatr.* 1999;88:693-702.
32. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA. Radiaciones electromagnéticas y cáncer. Conceptos básicos. *Rev Esp Pediatr.* 1998;54:37-46.
33. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol.* 1993;138:467-81.
34. Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *BMJ.* 2003;307:891-5.
35. Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto MY, Valjus JE, Jarvinen PJ, Heikkila KV, et al. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ.* 1993;307:895-9.
36. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1979;109:273-84.
37. UK Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet.* 1999;354:1925-31.
38. Infante-Rivard C. Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukaemia. *Lancet.* 1995;346:177.
39. Infante-Rivard C, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology.* 2003;14:437-41.
40. Hamre M, Hedberg J, Buckley J, Bhatia S, Finlay J, Meadows A, et al. Langerhans cell histiocytosis: An exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:92-7.
41. Hamrick SE, 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. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:328-37.
42. Neglia JP, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Singher LJ, Robison LL. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. A case-control study. *Cancer.* 1988;61:2202-6.
43. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al (eds.). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* National Cancer Institute SEER Program. NIH Publ n.º 99-4649. Bethesda MD, 1999.
44. Schwartzbaum JA. Influence of mother's prenatal drug consumption of risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol.* 1992;135:1358-67.
45. Hoesli IM, Wlatter-Gobel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet.* 2001;100:106-9.
46. Shu XO, Nesbit ME, Buckley JD, Kailo MD, Robinson LL. An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: Report from the Children's Cancer Group (Canada, United States). *Cancer Causes Control.* 1995;6:187-98.
47. Feusner J, Plaschker J. Hepatoblastoma and low birth weight: A trend or chance observation? *Med Pediatr Oncol.* 2002;39:508-9.
48. Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M. Association between hepatoblastoma and very low birth weight: A trend or a chance? *J Pediatr.* 1997;130:557-60.
49. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T, Tsuchida Y, Tanimura M, Nishida H, et al. Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birthweight. *Pediatr Int.* 2000;42:492-8.
50. Tanimura M, Matsui I, Abe J, Ikeda H, Kobayashi N, Ohira M, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res.* 1998;58:3032-5.
51. 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.
52. Johnson CC, Spitz MR. Neuroblastoma: A case control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1985;74:789-92.
53. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight a risk factor for childhood leukemia: A meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2003;158:724-35.
54. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control.* 1996;7:581-90.
55. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of brain in young children: A report from the Chil-

- dren's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3:197-204.
56. Huncharek M, Kupelnik B, Klassen H. Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results of a meta-analysis. *In Vivo.* 2001;15:535-41.
  57. Huncharek M, Kupelnik B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: A meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol.* 2002;57:51-7.
  58. Kuijten RR, Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumor: A review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2:277-88.
  59. Preston-Martin S, Mack WJ. Neoplasms of the nervous system. En: *Cancer Epidemiology and Prevention.* En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1231.
  60. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López-Andreu JA, Berbel Tornero O, Pellicer Porres C. Factores de riesgo para los tumores del sistema nervioso central en la infancia. *Rev Esp Pediatr.* 1999;55:203-14.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Olshan AF, Smith J, Cook MN, Grufferman S, Pollock BH, Stram DO, et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol.* 1999;150:930-8.
  64. Hsing AW, Nam JM, Chien HTC, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Risk factors for adrenal cancer: An exploratory study. *Int J Cancer.* 1996;65:432-6.
  65. Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, Maurer HM. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control.* 1993;4:217-24.
  66. Ruymann F, Grufferman S. Introduction and epidemiology of soft tissue sarcomas. En: *Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents* (HM M, FB R, CE P, eds). Boca Raton: CRC Press; 1991. p. 3.
  67. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, Berbel Tornero O. Dieta y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr.* 2001;57:75-92.
  68. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macian A, García i Castell J. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr.* 2004;60:225-36.
  69. McNeil C. Vitamins during pregnancy linked to lower risk of childhood brain tumor. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1481-2.
  70. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller B, Lubin F, Holly E, Filippini G, et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl.* 1998;11:17-22.
  71. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology.* 2002;13:575-80.
  72. Bunin GR, Meadows AT, Emanuel BS, Buckley JD, Woods WG, Hammond GD. Pre and postconception factors associated with sporadic heritable and non-heritable retinoblastoma. *Cancer Res.* 1989;49:5730-5.
  73. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Parental Tobacco Smoke and Childhood Cancer. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. Lyon: IARC Press; 1999.
  74. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol.* 1999;28:631-9.
  75. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional para la Prevención del Tabaquismo, 2003. Disponible en: [www.msc.es](http://www.msc.es)
  76. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Are parental alcohol consumption and cigarette smoking associated with risk of infant leukemia? A report from the Children's Cancer Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:24-31.
  77. Van Duijn CM, Van Steensel-Moll HA, Coebergh JW, Van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3:457-60.
  78. Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology.* 2002;13:277-81.
  79. Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: Results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36:274-82.
  80. Yang Q, Olshan AF, Bondy ML, Shah NR, Pollock BH, Seeger RC, et al. Parental smoking and alcohol consumption and risk of neuroblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:967-72.
  81. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998;106 Suppl 3:909-25.
  82. Gouveia-Vigeant T, Tickner J. Toxic chemicals and childhood cancer: A review of the evidence. A publication of the Lowell Center for Sustainable Production University of Massachusetts Lowell; 2003.
  83. Zahn SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998;106 Suppl 3:893-908.
  84. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 2001;109:193-6.
  85. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Marco Macian A, Berbel Tornero O. Paediatric Environmental Health Speciality Units in Europe. For when? *Eur J Pediatr.* 2004;163:337-8.