

La etiología y la prevención del cáncer pediátrico

J. Ferrís i Tortajada^a, J.A. Ortega García^a y B. López-Ibor Aliño^b

^aUnidad de Salud Medioambiental Pediátrica (Pediatric Environmental Health Speciality Unit-PEHSU) (<http://www.pehsu.org>). Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia. España.

^bSección de Hematología Pediátrica. Hospital de San Rafael. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El progreso científico y tecnológico de la medicina en general y de la pediatría en particular, se ha traducido fundamentalmente en avances diagnósticos y terapéuticos¹. La prevención primaria, exceptuando las inmunizaciones antiinfecciosas, queda relegada a facetas testimoniales (desensibilizaciones alérgicas, dietas específicas de exención, etc.). En los países occidentales con sistemas de salud pública, llama la atención que sólo se destine a la prevención (primaria, secundaria y terciaria) el 2% del presupuesto económico sanitario².

En la oncología pediátrica, durante las últimas dos o tres décadas, los progresos de las diversas modalidades del tratamiento multidisciplinario, la creación de unidades hospitalarias de referencia dotadas de la compleja infraestructura humana y tecnológica necesaria, y los estudios cooperativos nacionales e internacionales, han aumentado de manera espectacular la supervivencia a los 5 años, pasando del 10-15% hasta el 80%³. A pesar de ello, el cáncer pediátrico continúa siendo la principal causa médica de muerte en los primeros 20 años de vida⁴. Además, los fallecimientos por cáncer pediátrico constituyen el 5% de años potenciales de vida perdidos para el conjunto de pacientes con cáncer entre los 0-70 años, siendo solamente superado en este aspecto por el cáncer de mama⁵. Por desgracia, estas mejoras en el tratamiento del cáncer pediátrico no se han acompañado de avances similares en la etiología del cáncer, siendo todavía desconocidas la mayoría de causas medioambientales de las principales neoplasias pediátricas. Ello se debe a varias circunstancias, entre las cuales destacan: *a*) baja prevalencia de los cánceres pediátricos; *b*) origen multifactorial; *c*) períodos de latencia excesivamente largos; *d*) dificultades de los estudios epidemiológicos (caracterización y cuantificación de las exposiciones preconcepcionales,

concepcionales, transplacentarias y posnatales, identificación de factores confundidores, seguimiento indefinido, etc.); *e*) deficitaria formación profesional en salud medioambiental pediátrica, y *f*) mínimos o nulos presupuestos públicos o privados para financiar equipos de investigadores multidisciplinares^{6,7}.

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER PEDIÁTRICO

En las enfermedades unifactoriales, originadas por un único agente o factor causal, como las infecciosas, al microorganismo implicado se le denomina agente etiológico. Pero, en las enfermedades multifactoriales como las neoplásicas, las diversas causas que intervienen en su etiopatogenia deben considerarse como factores de riesgo en vez de agentes etiológicos. En estas enfermedades, la mayor o menor coexistencia de varios factores de riesgo se asocia, directa y proporcionalmente, con la mayor o menor probabilidad de desarrollar el proceso patológico⁸.

El cáncer es una enfermedad de origen multifactorial que se desarrolla tras largos períodos de latencia. En todas las edades, el cáncer es el resultado final de la interacción de dos clases de determinantes, el genético (endógeno) y el ambiental (exógeno)⁹. A su vez, cada determinante está constituido por una extensa gama de factores de riesgo cancerígenos, siendo la mayoría de ellos desconocida. Además, cada factor de riesgo puede agrupar a diversos agentes cancerígenos, como sucede con el humo de combustión del tabaco que contiene 55 sustancias químicas cancerígenas diferentes¹⁰. Aproximadamente, se estima que los factores ambientales están asociados al 98-99% de todos los cánceres y al 85-96% de los desarrollados durante la época pediátrica^{11,12}.

En raras ocasiones, si el nivel y la duración de un factor de riesgo o agente ambiental cancerígeno son tan poten-

Correspondencia: Dr. J. Ferrís i Tortajada.
Sección de Oncología Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: ferris_jos@gva.es

Recibido en marzo de 2004.

Aceptado para su publicación en marzo de 2004.

tes que pueden sobrepasar todas las resistencias individuales contra el cáncer, la enfermedad aparecerá en el 100% de las personas expuestas, como en los trabajadores expuestos a anilinas durante las décadas de 1940 y 1950, que desarrollaron cánceres de vejiga. En el extremo opuesto, tenemos a individuos con defectos genéticos que incrementan la susceptibilidad al cáncer, los cuales, ante exposiciones mínimas ambientales a los agentes cancerígenos, desarrollarán fácilmente la enfermedad, como los pacientes con xeroderma pigmentoso, que presentan cánceres epiteliales ante leves exposiciones a las radiaciones ultravioleta. En la gran mayoría de los casos, el tumor se desarrollará en personas con una susceptibilidad media ante la exposición habitualmente baja a agentes o factores de riesgo cancerígenos, que precisarán largos tiempos de latencia, de varias décadas, para ejercer sus efectos¹².

ONCOGÉNESIS

La palabra oncogénesis define el proceso mediante el cual cualquier célula normal se transforma en neoplásica. El término carcinogénesis se aplica estrictamente a las células epiteliales que se transforman en carcinomas. Aunque oncogénesis debería ser la palabra más apropiada, ya que designa la transformación maligna de cualquier célula del organismo, se consideran sinónimas, siendo el término consagrado por el uso el de carcinogénesis, ya que los carcinomas son las neoplasias más frecuentes en los adultos y los factores de riesgo conocidos como cancerígenos también se denominan carcinógenos¹³.

La iniciación y progresión de una neoplasia humana es un proceso de múltiples pasos, durante largos períodos de latencia de actuación de los carcinógenos, para acumular cambios genéticos o epigenéticos en las células somáticas¹⁴.

Los cambios genéticos directos consisten en la activación de oncogenes cooperantes y en la inactivación de los genes supresores tumorales, los cuales son necesarios para completar el genotipo neoplásico. Los oncogenes son versiones alteradas de los genes celulares normales, designados como protooncogenes, que constituyen diversos grupos de genes que intervienen regulando el crecimiento celular. Las funciones de los protooncogenes incluyen factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señales, factores de transcripción y reguladores de la muerte celular programada. Los protooncogenes, por mutaciones, reordenamientos cromosómicos y amplificaciones génicas, se transforman en oncogenes. Los reordenamientos cromosómicos, que incluyen translocaciones e inversiones, pueden activar los oncogenes por disregulación de su transcripción o por fusión de genes. Los genes supresores tumorales, que también participan en la regulación del crecimiento celular, normalmente se inactivan por mutaciones puntiformes o roturas de sus secuencias proteicas

acopladas con las pérdidas de los alelos normales, mediante delección, recombinación anómala o no disyunción cromosómica^{14,15}.

Las alteraciones indirectas o epigenéticas corresponden a cambios heredados o adquiridos en los patrones de expresión génica, sin que se afecten las secuencias primarias de nucleótidos de los genes, y no se producen por cambios moleculares de la arquitectura del ADN. Las dos principales vías epigenéticas de regulación de la expresión génica son la desacetilación de histonas y la metilación de las regiones promotoras de los genes (silencian genes supresores tumorales por hipermetilación, o activando un protooncogén por hipometilación)¹⁶.

La carcinogénesis, conceptualmente, se divide en cuatro fases sucesivas: iniciación tumoral, promoción tumoral, conversión maligna y progresión tumoral. La iniciación tumoral es el resultado del daño genético irreversible ocasionado por los agentes cancerígenos físicos, químicos y biológicos. La promoción tumoral engloba la expansión clonal selectiva de las células iniciadas. La conversión maligna es la transformación de una célula preneoplásica en una célula que ya expresa el fenotipo maligno. Finalmente, la progresión tumoral comprende la expresión completa del fenotipo maligno y la tendencia de las células malignas a adquirir cada vez mayor agresividad biológica. Esta fase se traduce en una gran inestabilidad genómica y en un crecimiento descontrolado^{14,15}.

ONCOGÉNESIS PEDIÁTRICA

Los mismos mecanismos descritos en la oncogénesis general intervienen en la etiopatogenia de los cánceres pediátricos. El tiempo de latencia de la mayoría de los agentes oncogénicos es de varias décadas para el desarrollo de los cánceres adultos, mientras que en los pediátricos hay un notable acortamiento, ya que el 40% de las neoplasias se presentan antes de los 4 años de edad¹⁷. Ello se debe a los efectos de los carcinógenos sobre los períodos evolutivos preconceptionales, conceptionales, transplacentarios y posnatales.

PREVENCIÓN ONCOLÓGICA

La prevención constituye el mejor tratamiento de las enfermedades neoplásicas, ya que se actúa en las fases iniciales y reversibles de la oncogénesis, y no sobre un cáncer clínicamente establecido. Cuando una enfermedad maligna se diagnostica, ya ha transcurrido más del 90% de la vida biológica tumoral, habiéndose, por lo tanto, perdido las mayores oportunidades para controlar el proceso maligno¹⁸.

Hay tres tipos de prevención antitumoral, la primaria, la secundaria y la terciaria¹⁹⁻²¹. La prevención primaria está dirigida a eliminar, o al menos reducir, la exposición a los carcinógenos físicos, químicos y biológicos. Constituye la variedad de prevención más efectiva y beneficiosa en términos sanitarios, económicos y socioculturales. Puede

ser conseguida a través de dos vías: *a)* evitando la introducción de agentes carcinogénicos en el medio ambiente, y *b)* eliminando o reduciendo drásticamente los carcinógenos ya conocidos en nuestro hábitat. La prevención primaria está dirigida a la población en general, representada por individuos normales asintomáticos. La efectividad está directamente relacionada con la precocidad de su instauración, de ahí la importancia y responsabilidad de los pediatras en su introducción, tan pronto como sea posible^{22,23}. Además, las prioridades y directrices de la prevención primaria están en concordancia con los conceptos básicos y esenciales del principio de precaución o cautela²⁴.

La prevención secundaria está dirigida a individuos con evidencia de progresión preneoplásica, pero que todavía no presentan síntomas ni signos clínicos de franca malignidad. Esta modalidad está dirigida normalmente a grupos poblacionales específicos en los que se pretende obtener el máximo beneficio mediante técnicas complementarias que proporcionen el diagnóstico precoz. La detección precoz de un cáncer permite realizar terapias menos agresivas, incrementar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. El ejemplo más conocido entre los cánceres pediátricos es el cribado del neuroblastoma en las primeras fases de la vida mediante la detección precoz de los metabolitos de las catecolaminas²⁵. La prevención secundaria intenta disminuir la progresión a fases avanzadas de las enfermedades neoplásicas.

La prevención terciaria ya está encaminada a disminuir la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes tumorales y está basada fundamentalmente en la utilización de fármacos quimioterápicos, para evitar recidivas o segundos cánceres. Un ejemplo de prevención terciaria en oncología pediátrica es la quimioprevención con retinoides para incrementar la supervivencia postrasplante medular en los neuroblastomas metastásicos o refractarios²⁶.

Teóricamente, la meta ideal de la prevención primaria consistiría en eliminar o reducir la exposición a los carcinógenos o factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos¹⁹. Para ello, es condición sine qua non conocer y averiguar los factores de riesgo que estén implicados en su etiopatogenia²⁰.

Para avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos en España, es necesario iniciar proyectos de investigación para saber qué proporción de factores de riesgo constitucionales y medioambientales están presentes en los niños diagnosticados de cáncer pediátrico. Ello será posible con la implementación de la historia medioambiental pediátrica.

Queremos finalmente pedir la colaboración de todos los pediatras españoles en el proyecto Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico, para que en un futuro cercano la prevención de los cánceres pediátricos sea una realidad.

Así mismo, la Pediatric Environmental Health Speciality Unit (<http://www.pehsu.org>) del Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia, agradece al Comité Editorial de ANALES DE PEDIATRÍA su inestimable ayuda en difundir esta iniciativa a todo el colectivo pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

- Weed DL, McKeown RE. Science and social responsibility in public health. *Environ Health Perspect* 2003;111:1804-8.
- Tomatis L. Inequalities in cancer risks. *Semin Oncol* 2001;28:207-9.
- Alcoser PW, Rodgers C. Treatment strategies in childhood cancer. *J Pediatr Nurs* 2003;18:103-12.
- López Andreu JA. Evaluación bio-psico-social de los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina, 1998.
- Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA. Late Effects of Childhood Cancer and its Treatment. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2002; p. 1303-29.
- Pappo AS, Rodríguez-Galindo C, Dome JS, Santana VM. Pediatric Tumors. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editors. *Clinical Oncology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 2346-401.
- Little J. *Epidemiology of Childhood Cancer*. International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publications n.º 149. Lyon, France, 1999.
- Weed DL. Causal and preventive inference. En: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, editors. *Cancer Prevention and Control*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 285-302.
- Saracci R. Neoplasms. En: Detels R, Holland WW, Ewen J, Omenn GS, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1997; p. 1043-63.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Volume 83*. Lyon: IARC Press, 2004.
- Quesnel S, Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:791-808.
- 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.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. *IARC Monographs Volumes 1-82* (a total of 885 agents, mixtures and exposures). Available on-line: <http://www.cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>
- Liotta LA, Liv ET. Essentials of molecular biology: Genomics and cancer. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; p. 17-29.
- Fidler IJ. Cancer biology: Invasion and metastasis. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, editors. *Clinical Oncology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 29-53.
- Verma M, Srivastava S. Epigenetics in cancer: Implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol* 2002;3:755-63.
- Stillier CA. Aetiology and epidemiology. En: Pinkerton CR, Plowman PN, editors. *Paediatric Oncology*. 2nd ed. London: Chapman & Hall, 1997; p. 3-26.

18. Keefe KA, Meyskens FL Jr. Cancer prevention. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, editors. *Clinical Oncology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 318-65.
19. Schottenfeld D. Principles and applications of cancer prevention. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford Univ Press, 1996; p. 1391-409.
20. Tomatis L, Huff J. Evolution of cancer etiology and primary prevention. *Environ Health Perspect* 2001;109:458-60.
21. Tomatis L. The IARC monographs program: Changing attitudes towards public health. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:144-52.
22. Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA, Benedito Monleón MC, García i Castell J. El pediatra y la prevención oncológica. Factores dietéticos y tabaquismo. *An Esp Pediatr* 1996;45:6-13.
23. Ferrís i Tortajada J, Martínez-Climent JA, López-Andreu JA, García i Castell J. Pediatricians and cancer prevention [carta]. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:209.
24. Antonopoulou L, Van Meurs P. The precautionary principle within European Union public health policy. The implementation of the principle under conditions of supranationality and citizenship. *Health Policy* 2003;66:179-97.
25. Riley RD, Burchill SA, Abrams KR, Henney D, Lambert PC, Jones DR, et al. A systemic review and evaluation of the use of tumour markers in paediatric oncology: Ewing's sarcoma and neuroblastoma. *Health Technol Assess* 2003;7:1-162.
26. Reynolds CP, Matthay KK, Villablanca JG, Maurer BJ. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Lett* 2003;197:185-92.