

Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos

J. Ferrís i Tortajada^{a,b}, O. Berbel Tornero^a, J.A. Ortega García^c, L. Claudio-Morales^d, J. García i Castell^e, V. Martí Perales^f y L. Miranda Casas^f

^aUnidad de Salud Medioambiental Pediátrica. ^bSección de Oncología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe. Valencia. ^cUnidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. ^dDepartment of Community and Preventive Medicine. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York. EE.UU. ^eServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunto. Valencia. ^fSección de Traumatología y Ortopedia Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción

El cáncer es el resultado final de la interacción multifactorial de dos clases de determinantes, el genético (endógeno) y el ambiental (exógeno). El progreso evidenciado por la oncología pediátrica, durante las últimas décadas, también se ha reflejado en los tumores óseos malignos (TOM). Estos avances se centran en los aspectos diagnósticos y terapéuticos, pero no en los factores de riesgo (FR) implicados en su etiopatogenia.

Objetivo

La presente revisión tiene tres objetivos: *a*) actualizar el conocimiento de los FR asociados con los TOM durante la época pediátrica y adulta; *b*) divulgar entre todos nuestros compañeros los principales FR relacionados a los TOM, para fomentar su investigación, diagnóstico y futura prevención, y *c*) solicitar la ayuda de nuestros colegas para el proyecto de investigación *Medio ambiente y cáncer pediátrico*.

Material y métodos

Revisión bibliográfica sistemática, de los últimos 30 años, de los FR implicados en la etiopatogenia de los TOM, obtenida del Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido: *pediatric/childhood malignant bone tumors, pediatric/childhood bone cancer/neoplasm, osteosarcoma/bone sarcoma/Ewing's sarcoma and risk factors/etiology/epidemiology*. Se han seleccionado los artículos más interesantes y de sus referencias, las más relevantes.

Resultados

Los TOM constituyen el 6-7% de los cánceres pediátricos. Las dos variedades más frecuentes son el osteosarco-

ma (OTS) y el sarcoma de Ewing (SE), con el 56 y el 34% de los casos, respectivamente. Los FR asociados con el OTS son los siguientes: *a*) patologías óseas preexistentes (enfermedad de Paget); *b*) factores genético-familiares (retinoblastoma hereditario, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Bloom, OTS familiar y anemia de Diamond-Blackfan); *c*) factores químicos (sustancias antineoplásicas); *d*) factores físicos (radiación ionizante); *e*) factores biológicos; *f*) ocupaciones parentales, y *g*) otros factores (implantes óseos artificiales y traumatismos). Los FR asociados con el SE son los siguientes: *a*) étnico-culturales (raza blanca); *b*) factores genéticos; *c*) ocupaciones parentales (exposiciones laborales a herbicidas, pesticidas y fertilizantes); *d*) antecedentes obstétricos maternos, y *e*) otros factores (tabaquismo parental y hernias inguinales).

Conclusiones

La mayoría de las causas de los TOM son desconocidas. Los principales FR implicados, con mayor o menor evidencia científica, en la etiopatogenia del OTS son: enfermedad de Paget, retinoblastoma hereditario, síndrome de Li-Fraumeni, sustancias antineoplásicas y radiación ionizante. Los principales FR asociados al SE son: raza blanca, exposiciones ocupacionales parentales, tabaquismo parental y antecedente de hernia inguinal intervenida. Las principales dificultades para avanzar en el conocimiento de los FR relacionados con el desarrollo de los TOM son: *a*) su origen multifactorial; *b*) la baja prevalencia poblacional; *c*) la inexistente formación en salud medioambiental pediátrica, y *d*) los escasos presupuestos económicos públicos o privados destinados a tal finalidad.

Trabajo financiado parcialmente por la Fundación Científica de la AECC (MAPACE-2004) y por el Programa de Capacitación en Salud Ambiental y Ocupacional del Mount Sinai Medical Center, con el apoyo del Fogarty International Center (NIH TW00640).

Correspondencia: Dr. J. Ferrís i Tortajada.
Unidad de Salud Medioambiental. Sección de Oncología Pediátrica.
Hospital Universitario Materno-Infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: ferris_jos@gva.es
www.pehsu.org

Recibido en julio de 2005.
Aceptado para su publicación en julio de 2005.

Palabras clave:

Tumores óseos malignos pediátricos. Osteosarcoma. Sarcoma de Ewing. Factores de riesgo.

RISK FACTORS FOR PEDIATRIC MALIGNANT BONE TUMORS

Introduction

Cancer is the result of the interaction of two kinds of determinants: genetic (endogenous) and environmental (exogenous). In the last few decades, pediatric oncology as a whole has progressed, including knowledge of malignant osseous tumors (MOT). Although advances have been made in diagnostic and therapeutic aspects, little progress has taken place in our knowledge of the risk factors involved in their etiopathogenesis.

Objective

This review has three objectives: *a)* to provide an update on MOT-related risk factors in the child and adult population; *b)* to disseminate knowledge of the main MOT-related risk factors among our colleagues in order to promote research into these factors, diagnosis and future prevention, and *c)* to request help from our colleagues in the *Environment and Pediatric Cancer* research project.

Material and methods

We performed a systematic review of the literature published in the last 30 years on risk factors implicated in the etiopathogenesis of MOT, using Medline, Cancerlit, Science Citation Index and Embase. The search profiles used were: *pediatric/childhood malignant bone tumors, pediatric/childhood bone cancer/neoplasm, osteosarcoma/bone sarcoma/Ewing's sarcoma and risk factors/etiology/epidemiology*. The most interesting articles were selected and the most relevant references contained therein were retrieved.

Results

MOT represent 6-7% of all pediatric neoplasms. The most frequent types are osteosarcoma (OS) and Ewing's sarcoma (ES), representing 56% and 34% respectively. OS-related risk factors are the following: *a)* previous osseous disease (Paget's disease); *b)* familial-genetic factors (hereditary retinoblastoma, Li-Fraumeni syndrome, Rothmund-Thompson syndrome, Bloom syndrome, familial OS, Diamond-Blackfan anemia); *c)* chemical factors (antineoplastic drugs); *d)* physical factors (ionizing radiation); *e)* biologic factors; *f)* parental occupation, and *g)* other factors (artificial osseous implants and traumatisms). ES-related risk factors are the following: *a)* ethnic-cultural (Caucasian race); *b)* genetic factors; *c)* parental occupation (herbicide, pesticide and fertilizer exposure); *d)* maternal obstetric history, and *e)* other factors (parental smoking and inguinal hernia).

Conclusions

Most causes of MOT are unknown. Based on different levels of scientific evidence, the main factors implicated in the etiopathogenesis of OS are: Paget's disease, hereditary

retinoblastoma, Li-Fraumeni syndrome, antineoplastic drugs, and ionizing radiation. The main factors related to ES are: Caucasian race, parental occupation, parental smoking, and surgery for inguinal hernia. The main obstacles to greater knowledge of MOT-related factors are: *a)* their multiple origin; *b)* the low prevalence in the population; *c)* lack of environmental health training in pediatricians, and *d)* the low public and private investment in this research field.

Key words:

Pediatric malignant bone tumour. Osteosarcoma. Ewing's sarcoma. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

En las poblaciones de los países occidentales los tumores óseos malignos (TOM) representan aproximadamente el 0,2-0,5% de todas las neoplasias humanas¹. En la época pediátrica su magnitud relativa es considerablemente mayor, ya que constituyen el 6-7% de los cánceres pediátricos^{2,3}. La incidencia en sus dos primeras décadas de vida es de 8-9 casos por millón de habitantes menores de 20 años. La distribución por lustros durante la época pediátrica está reflejada en la figura 1².

En el sistema utilizado por la International Classification of Childhood Cancer, los TOM se agrupan en cinco apartados: osteosarcoma (OTS), sarcoma de Ewing (SE), condrosarcomas, otros tumores óseos malignos especificados y tumores óseos malignos no especificados⁴. El OTS y el SE con el 56 y el 34%, respectivamente de todos los casos, son las variedades más prevalentes de la época pediátrica^{3,5}. Por ello no es de extrañar que la totalidad de trabajos sobre factores de riesgo (FR) en la bibliografía biomédica se dirijan al OTS y SE; nosotros centraremos en ellos la presente revisión².

El OTS se origina a partir de las primitivas células madre mesenquimatosas formadoras de hueso. La localización predominante es en las metáfisis de huesos largos. La distribución por edad es bimodal, con un pico en la adolescencia (12-18 años) y otro después de los 65 años^{1-3,6}.

El SE clásico se origina a partir de células primordiales parasimpáticas posganglionares derivadas de la cresta neural. Se localiza preferentemente entre las extremidades y el raquis. Recientemente, junto con el SE extraóseo y el tumor neuroectodérmico primitivo periférico o neuroepitelioma, se agrupan en la denominación genérica de tumores de la familia del SE. Nosotros excluiríamos estas dos últimas neoplasias de partes blandas y nos ocuparemos únicamente del SE óseo. El 70% se diagnostica antes de los 20 años de edad, y de éstos casi la mitad durante la segunda década de vida. Raramente se diagnostica en mayores de 30 años y en menores de 5^{1-3,7}.

Los TOM, como las restantes neoplasias, son el resultado final de la interacción variable de dos determinantes, el endógeno o constitucional y el exógeno o medioam-

biental. Cada uno de ellos está constituido por multitud de FR desconocidos en su gran mayoría. El presente artículo pretende revisar y divulgar los principales FR implicados en la etiopatogenia del OTS y SE (tabla 1).

FACTORES DE RIESGO PARA EL OSTEOSARCOMA

Factores constitucionales

Patologías óseas preexistentes

Enfermedad de Paget ^{1,6,8-10}

La enfermedad de Paget u osteítis deformante predispone principalmente a OTS y en menor proporción a fibrosarcoma, condrosarcoma y tumor de células gigantes. Las extremidades inferiores se ven afectadas más a menudo que las superiores. Aproximadamente el 1-2% de los enfermos desarrollan un OTS, lo cual constituye un riesgo varios miles de veces mayor que el de la población general.

En casos familiares de la enfermedad de Paget, con herencia autosómica dominante, se ha documentado la pérdida de heterocigosidad en los *locus genéticos D18S60* y *D18S42*, localizados en la porción distal del cromosoma 18q11.2. Esta localización genética coincide con la ubicación de uno de los diversos genes supresores tumorales implicados en la etiopatogenia del OTS.

Otras patologías óseas ^{1,2,6,8,11}

También se han descrito otras patologías óseas que se asocian a un mayor riesgo de OTS: exostosis múltiple, osteocondroma, osteocondromatosis, encondromatosis (síndrome de Ollier), encondromatosis y neuromeningiomas cutáneos (síndrome de Malffucci), displasia fibrosa, osteomielitis crónica, quistes óseos aneurismáticos, infartos óseos y zona con implantes óseos artificiales.

Factores genético-familiares

Las publicaciones de casos de OTS familiares sugieren la implicación de factores genéticos en la línea germinal. Los principales síndromes de cáncer familiar que incluyen un mayor riesgo de OTS junto con otros cánceres son los siguientes: retinoblastoma (RB) familiar, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Bloom y OTS familiar.

Retinoblastoma hereditario o familiar ^{6,8,12-15}

El RB, tumor embrionario típico de los primeros meses de edad, se presenta en dos variedades diferentes, la hereditaria o familiar y la esporádica o no hereditaria (tabla 2). Ambas obedecen a la hipótesis de la doble mutación de A.G. Knudson. En la forma hereditaria una mutación se transmite en las células germinales y la segunda ocurre en las células somáticas retinianas. Esta hipótesis explica incluso los posibles casos de personas con la mu-

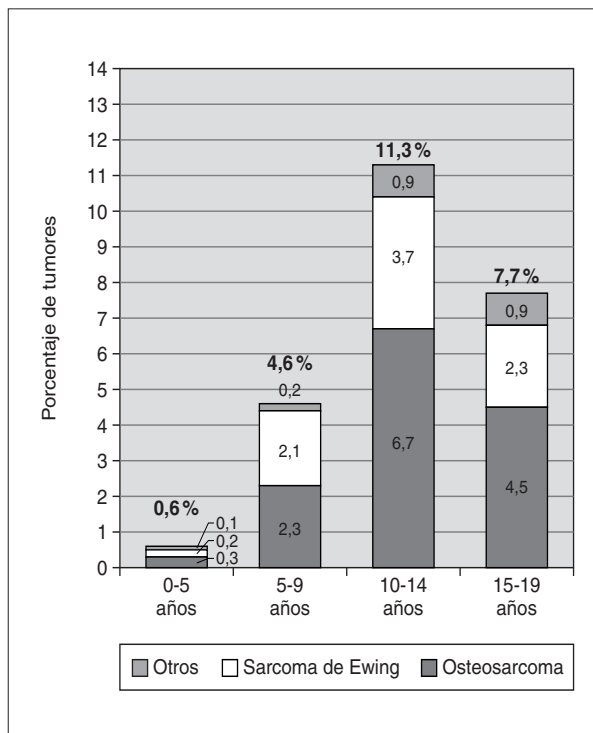


Figura 1. Distribución de los tumores óseos malignos en la época pediátrica².

TABLA 1. Factores de riesgo del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing

Osteosarcoma
Factores constitucionales
Patologías óseas preexistentes
– Enfermedad de Paget
– Otras patologías óseas
Factores genético-familiares
– Retinoblastoma hereditario o familiar
– Síndrome de Li-Fraumeni
– Síndrome de Rothmund-Thomson
– Síndrome de Bloom
– Osteosarcoma familiar
Otros factores constitucionales
– Anemia de Diamond-Blackfan
– Otros síndromes o malformaciones
– Factores restantes
Factores medioambientales
Agentes químicos
Agentes físicos
Agentes biológicos
Ocupaciones parentales
Otros factores medioambientales
Sarcoma de Ewing
Étnico-geográficos
Genéticos
Ocupaciones parentales
Antecedentes obstétricos maternos
Otros factores
– Tabaquismo parental
– Hernia inguinal

TABLA 2. Variedades clínico-genéticas del retinoblastoma¹²⁻¹⁵

Variedad	Mutación	Frecuencia (%)	Tipo de enfermedad	Riesgo de osteosarcoma
Esporádica o no hereditaria	Sólo en células somáticas tumorales	60	Unilateral	Bajo
Hereditaria o familiar	Transmitida por células germinales	10	Bilateral multifocal	Alto
	Adquirida <i>de novo</i> en células germinales	30	Bilateral multifocal	Alto

TABLA 3. Principales manifestaciones extracutáneas del síndrome de Rothmund-Thomson^{11,17,18}

Manifestaciones	Porcentaje
Alteraciones en la dentición, uñas y pelo	42-65
Alteraciones musculoesqueléticas	50-95
Cataratas bilaterales juveniles	45-50
Facies triangular peculiar	100
Fotosensibilidad	100
Hipogonadismo	14-94
Retraso psicomotor	28
Retraso sexual	25
Talla corta	95-100

tación genética heredada, pero sin tumor por la penetración incompleta del gen, y que pueden transmitirlo a sus descendientes.

La variedad hereditaria corresponde al 40% de los RB. Aproximadamente tres cuartas partes de pacientes no presentan antecedentes familiares. Esto sugiere que la mayoría de mutaciones se desarrollan en las células germinales que forman el embrión. La presencia de la mutación del gen *RBI*, localizado en el brazo largo del cromosoma 13q14.3, en las células germinales condiciona el mayor riesgo de segundos tumores en los supervivientes y de RB en sus descendientes.

La mayoría de segundos tumores son sarcomas y casi el 50% son OTS sin estar asociados al tratamiento administrado. En el RB hereditario, el OTS en áreas irradiadas del cráneo ocurre 2.000 veces con más frecuencia que el esperado en la población general y 500 veces con más frecuencia en las localizaciones de extremidades. Otros tipos menos frecuentes de segundos tumores son sarcoma de partes blandas, tumores del sistema nervioso central (SNC), melanomas, leucemias agudas, carcinomas mamarios y epiteliales y linfomas no hodgkinianos. En los supervivientes de RB hereditario el riesgo de desarrollar un segundo tumor se incrementa con el paso del tiempo, y puede llegar a ser del 90% a los 30 años.

El gen *RBI* codifica una fosfoproteína nuclear que regula las fases S, G₂ y M del ciclo celular. Probablemente el mismo mecanismo oncogénico asociado al *RBI* está implicado en el RB y en algunos OTS. Si la delección de ambos alelos del

gen *RBI* afecta a los retinoblastos se desarrollará un RB y cuando afecte a las células mesenquimatosas óseas un OTS.

Síndrome de Li-Fraumeni

El síndrome de Li-Fraumeni con herencia autosómica dominante se caracteriza por una elevada frecuencia de sarcomas (óseos y de partes blandas) en las épocas infantil y juvenil, cáncer de mama premenopáusico, tumores del SNC, leucemias agudas y carcinomas adrenocorticales. Más raramente presentan melanoma, carcinoma de laringe, broncopulmonar, de páncreas, estómago y tumores de células germinales. Mientras que en la población general el riesgo de desarrollar alguna de estas neoplasias se sitúa en el 1%, en los portadores de la mutación del *p53* se sitúa en el 50% a los 30 años de edad y en el 90% a los 60-70 años. El principal gen implicado en la mayoría de pacientes del síndrome de Li-Fraumeni es el *p53*, gen supresor tumoral ubicado en el cromosoma 17 p13.1. Regula la replicación del ADN y sus productos fosfoproteicos son básicos para mantener la integridad del genoma humano.

Las funciones reguladoras del ciclo celular de la fosfoproteína codificada por el *p53* pueden bloquearse por interacciones patológicas de proteínas codificadas por otros genes, como el *MDM-2* ubicado en el cromosoma 12q13-14. Su amplificación tiene el mismo efecto funcional que la delección del *p53*. Probablemente la amplificación del gen *MDM-2* actúa más en los fenómenos de progresión tumoral que en los de iniciación tumoral del OTS^{1,6,8,12,16}.

Síndrome de Rothmund-Thomson

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por poiquilodermia congénita asociada con otras manifestaciones extracutáneas de gravedad variable (tabla 3). Durante el primer año de vida aparece un eritema facial que después se extiende a las extremidades y se añaden placas atróficas hiperpigmentadas o hipopigmentadas sobre un trasfondo telangiectásico. Con el tiempo, se desarrollan áreas hiperqueratósicas verruciformes. Como se observa en la tabla 3 entre las manifestaciones extradermatológicas predominan las esqueléticas.

Se asocia con un mayor riesgo para desarrollar cáncer cutáneo (carcinoma basal, de células escamosa y enfermedad de Bowen), adenocarcinoma gástrico, fibrosarcoma y OTS. El defecto genético generador de la enfermedad está ubicado en el cromosoma 8q24.3, y se denomina

RECQL-4. Este gen codifica una helicasa ADN cuya función consiste en desplegar correctamente la doble espiral de ADN hasta obtener filamentos únicos^{11,17,18}.

Síndrome de Bloom

Enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por telangiectasias faciales y manchas café con leche, retraso de crecimiento, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica y mayor riesgo de desarrollar neoplasias (leucemias agudas, linfomas no hodgkinianos, OTS, carcinoma cutáneo, nefroblastomas y tumores gastrointestinales). El gen implicado, *BLM*, está localizado en el cromosoma 15q26.1. Al mutarse pierde su acción de proporcionar estabilidad en las hélices de ADN^{1,8,12,16}.

La característica común del síndrome de Rothmund-Thomson y de Bloom consiste en la inactivación en las células germinales de los genes codificadores de las proteínas reparadoras del daño originado por carcinógenos físicos y químicos sobre la estructura molecular del ADN. El déficit en la reparación de las mutaciones de los nucleótidos origina el desarrollo de las neoplasias típicas de cada síndrome. Así mismo, la complejidad de estos mecanismos génicos condiciona las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes.

Osteosarcoma familiar

Al menos en 10 familias se han descrito OTS sin antecedentes neoplásicos ni segundos tumores en los supervivientes. Aunque en algunas muestras tumorales se han documentado las alteraciones citogenéticas típicas del OTS, en las restantes células, incluidas las germinales, no se han detectado las deleciones ni amplificaciones génicas implicadas en los síndromes anteriormente descritos. En la tabla 4^{1,6,20} están descritas las alteraciones cromosómicas que presentan los OTS¹⁹.

Otros factores constitucionales

Anemia de Diamond-Blackfan

Esta rara enfermedad se caracteriza por aplasia pura eritropoyética, predominio del período pediátrico y mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas, OTS y carcinomas (en la mama y digestivos). Dos genes están relacionados con esta anemia, el *DBA-1* localizado en el cromosoma 19q13.2 y detectado en el 25% de pacientes, y el *DBA-2* en el cromosoma 8p23.2-23.1 en el 40% de enfermos. Posiblemente este segundo gen esté implicado en la asociación de esta enfermedad con el OTS²¹.

Otros síndromes o malformaciones

Con menor consistencia se han descrito en la bibliografía asociaciones de OTS con anemia de Fanconi, síndrome de Baller-Gerold y con ausencia/hipoplasia congénita de pulgares^{6,11,22}.

TABLA 4. Alteraciones cromosómicas del osteosarcoma^{1,6,20}

Ganancias cromosómicas	Pérdidas cromosómicas	Pérdidas de heterocigosidad
1q21	6q16	3q
8q21.3-q22	6q21-q22	13q
8q13.14-q24	3p	17p
xp11.2-p21	10q	18q
1p21-31	11p	xq21
3q25	13	6q22
6p12-21		18q11.2
8q12		
12p11-12		
12q12-15		
20p		
8q24.1		

Restantes factores

También se ha sugerido que un mayor desarrollo ponderal prepuberale y pospuberale, el índice de masa corporal, el peso al nacer y la edad precoz de inicio de la pubertad pueden incrementar el riesgo de OTS, pero los resultados obtenidos en la bibliografía son contradictorios^{2,8,11}.

Factores medioambientales

Agentes químicos

En animales de experimentación numerosos compuestos químicos inducen OTS, destacando el metilcolantreno, el óxido de berilio y el silicato de berilio-cinc^{8,23}. En los OTS inducidos por berilio, no se detectan trazas de metal en los tumores, en contraste con su presencia o depósito en otras muestras titulares de los animales expuestos. Estos datos sugieren que el berilio quizás actúe de manera indirecta como un iniciador tumoral desencadenando las alteraciones genéticas preneoplásicas.

En seres humanos los únicos compuestos químicos que se asocian a un mayor riesgo de OTS, son las sustancias quimioterápicas antineoplásicas^{8,11,24}. Se manifiestan con la aparición de OTS como segundo tumor en los supervivientes de cáncer pediátrico, e influye la mayor vulnerabilidad infantil (tabla 5)²⁵ en los efectos oncogénicos de la quimioterapia administrada en el primer tumor y el mayor crecimiento óseo de las primeras dos décadas de vida. El mayor riesgo de OTS asociado a las sustancias quimioterápicas es independiente del efecto sinérgico de la radioterapia y del tipo tumoral previo. Como se ha comentado con anterioridad los supervivientes de cánceres pediátricos en los que subyacen mutaciones genéticas como el RB hereditario y el síndrome de Li-Fraumeni, se incrementa el riesgo de OTS si

TABLA 5. Factores condicionantes de la mayor vulnerabilidad infantil a los agentes oncogénicos²⁵

Mayor división celular
Menor tiempo de reparación del ADN dañado
Mayor expansión clonal
Menor actividad reparadora mutacional
Inmadurez fisiológica de los sistemas:
de detección
de neutralización (bloqueo/detoxicación)
de eliminación
de inmunovigilancia
hormonal
Inducción de alteraciones en el desarrollo
Mayor tasa metabólico-energética
Mayor expectativa de vida

han sido sometidos a sustancias quimioterápicas y radioterapia.

Los agentes antineoplásicos asociados a un mayor riesgo de OTS son los siguientes: ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, procarbina, tiotepa, bleomicina, carmustina, la-mustina, cisplatino, carboplatino, alretamina, amocitina, belustine, cariolisina, clormetina, cloramino-feno, dacarbacina, estramustina, manomustina, sarcolisina, esparamustina y tretamina. Entre los restantes agentes quimioterápicos, sólo las antraciclinas actúan acortando el intervalo de aparición del OTS pero no incrementando el riesgo²⁴.

Agentes físicos

La radiación ionizante (RI) es el cancerígeno humano más extensamente estudiado, asociado a la mayoría de las neoplasias y el principal agente medioambiental implicado en la etiopatogenia del OTS. También incrementa el riesgo de cánceres afines como el condrosarcoma y el fibrosarcoma²⁶⁻²⁸.

El tejido óseo adulto está considerado como relativamente resistente a la acción carcinogénica de la RI, incrementando el riesgo de OTS sólo después de ser sometido a dosis terapéuticas superiores a 1.000 cGy. No obstante, existe un incremento leve del riesgo de OTS después de la terapia con bajas dosis de RI para tratar condiciones benignas, especialmente en niños como hiperplasias tímicas, tiñas del cuero cabelludo y espondilitis anquilosante^{26,27}.

La RI, está implicada en el 3% de los OTS. Las dosis terapéuticas administradas con técnicas de ortovoltaje y megavoltaje tanto en cánceres adultos como pediátricos, incrementa el riesgo de OTS como segundos tumores. En los supervivientes de cánceres de adultos, afecta al 0,05-0,2% de pacientes tratados y representa un riesgo dos veces mayor al esperado de desarrollar un OTS. Entre los supervivientes de cánceres pediátricos, el mayor riesgo de OTS radioinducido es independiente de factores sinérgicos confundidores como el tipo de tumor

inicial y las sustancias quimioterápicas. En tumores sin síndromes familiares subyacentes, el riesgo supera al esperado en 100 veces en el linfoma de Hodgkin, 120 veces en tumor de Wilms, 133 veces en neuroblastoma y en 700 veces en SE. El incremento del riesgo está directamente relacionado con la dosis total de RI administrada. El período de latencia entre la irradiación y el diagnóstico del OTS presenta unos tiempos medios de 12-16 años, con límites entre 4 y 40 años^{8,27,29,30}.

La exposición laboral y la administración terapéutica o diagnóstica de isótopos radiotrazadores óseos también incrementan el riesgo de desarrollar OTS³¹. Durante la década de los años 1920 los trabajadores, especialmente las mujeres, que pintaban con fluoresceína las esferas de los relojes en Estados Unidos y Reino Unido tenían la costumbre de agrupar con los labios la punta de los pinceles mojados para conseguir puntos y flechas más nítidos para que brillaran en la oscuridad. La pintura contenía ²²⁶Ra y en menor proporción ²²⁸Ra. El primer radisótomo es un trazador óseo volumétrico y con una vida media de 1.600 años emite principalmente partículas α en todos los huesos del organismo^{28,31}. Otro isótopo radiotrazador óseo, el ²²⁴Ra fue utilizado en Alemania después de la II Guerra Mundial para tratar tuberculosis óseas y espondilitis anquilosante. Es un trazador óseo de superficie con una vida media de 3,8 días. En 900 pacientes tratados, 56 (6%) desarrollaron cáncer óseo, especialmente OTS, tras períodos de latencia de entre 4 y 22 años^{25,28}. El Thorotrast, contraste utilizado en estudios radiológicos entre las décadas de 1920 y 1940, se asoció en un primer momento al desarrollo de angiosarcomas hepáticos y leucemias. Contenía dióxido de Thorio, que es atrapado en el sistema reticuloendotelial. Pero en su desintegración radiactiva, genera ²²⁴Ra, que abandona el sistema reticuloendotelial para depositarse en el hueso, induciendo el desarrollo de OTS, tras décadas de latencia³².

Agentes biológicos

En animales de experimentación la asociación directa entre agentes víricos y sarcomas óseos está muy documentada^{33,34}. Ya en los trabajos primeros de Peyton Rous en 1911 con extractos tumorales libres de células, se relacionó su administración con el desarrollo de leucemias, sarcomas de partes blandas y OTS^{8,11,34}. Aunque diversos virus ARN y ADN causan OTS en varias especies, sólo un tipo de ARN, denominado FBJ del ratón, ha sido aislado en sarcomas espontáneos. Es el único virus que, además de los tumores desarrollados en la zona de inoculación, genera exclusivamente sarcomas óseos. Los OTS inducidos por el virus FBJ evidencian numerosas partículas de ARN con microscopia electrónica. Es un virus potentísimo, pues tras diluirlo miles de veces e inocularse a ratones recién nacidos, el 100% desarrollan OTS con metástasis óseas multifocales^{11,33,34}.

Otro virus muy curioso, también perteneciente al grupo de ARN, es el denominado RFB. Se caracteriza por inducir tumores óseos benignos y por modificar la acción del FBJ dependiendo del orden de administración. Si a ratones recién nacidos se inyecta el día 1 el RFB y el 2 el FBJ, ningún animal desarrolla sarcomas óseos. En cambio si el día 1 se inyecta el FBJ y el siguiente el RFB todos los ratones desarrollan OTS. Aún no se conocen los mecanismos subyacentes que explican estas diferencias¹¹.

En humanos todos los intentos para implicar a los agentes víricos en la etiopatogenia del OTS han sido infructuosos y su posible relación es indirecta y está basada en: *a)* la administración de extractos acelulares de OTS humanos en hámsters, que produce un incremento significativo de OTS y fibrosarcomas en los animales; *b)* detección de anticuerpos específicos anti-OTS en pacientes y familiares más íntimos; *c)* aislamiento de linfocitos citotóxicos y supresores del OTS en enfermos y familiares cercanos, y *d)* el virus FBJ del ratón posee una estructura molecular similar a la encontrada en oncogenes de la familia Fos, genes implicados en la oncogénesis humana^{8,11}.

Ocupaciones parentales

Las ocupaciones parentales también han sido analizadas respecto al riesgo de OTS en los descendientes³⁵. Los mecanismos potencialmente implicados en la ocupación parental y el mayor riesgo de OTS en los hijos son los siguientes: *a)* preconcepcionalmente por el daño genético en las células germinales de los padres y la subsiguiente predisposición al desarrollo del OTS en los hijos; *b)* exposición intrauterina directa por trabajo materno o indirecta por el semen paterno, y *c)* exposición posnatal indirecta a través de la ropa, zapatos y utensilios que se almacenan o limpian en casa³⁵⁻³⁷.

O'Leary et al³⁸ en 1991, Gelberg et al³⁹ en 1971, Buckley et al⁴⁰ en 1998 y Hum et al⁴¹ en 1998 no encuentran asociaciones convincentes entre ocupaciones parentales respecto al riesgo de OTS en sus hijos. Operkalski et al⁴² en 1987 describieron que los hijos de madres que habían trabajado en la industria manufacturera tenían mayor riesgo de OTS con un riesgo relativo (RR) de 3,8 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,3-11,2). También Kristensen et al⁴³ en 1996 encontraron un mayor riesgo de OTS en hijos de padres trabajadores de granjas agrícolas en Noruega, con RR de 2,9 (IC 95%: 1,4-6,2). Schwartzbaum et al⁴⁴ en 1991 describieron un mayor riesgo de OTS en hijos de padres ocupados en jardinería y en contacto con fertilizantes, herbicidas y pesticidas, con RR de 2,8 (IC 95%: 1,2-6,4). Estos últimos autores no encontraron asociaciones estadísticamente significativas en las restantes profesiones analizadas.

Otros factores medioambientales

Diversos autores han asociado los implantes óseos metálicos (grapas, placas, agujas, clavos, tornillos, etc.) y

prótesis óseas con el desarrollo de OTS. Aunque han sido atribuidas al azar, su reproducción en animales de experimentación sugiere la hipótesis de que la hipoxia/anoxia desencadena las mutaciones en el ADN precursoras de la oncogénesis. Sería conveniente la creación de un registro de casos con documentación detallada de todas las circunstancias y FR existentes^{8,11,33}.

Otras publicaciones relacionan el OTS con traumatismos óseos, quemaduras eléctricas, fluorización del agua de bebida, etc., pero son menos consistentes³⁷.

FACTORES DE RIESGO PARA EL SARCOMA DE EWING

Étnico-geográficos

La incidencia del SE es menor de 1 por millón en las poblaciones del Este y Sudeste Asiático, países africanos y en los negros de Estados Unidos. Tasas intermedias de 1-2 por millón han sido encontradas en Cuba, Puerto Rico y poblaciones hispanas de Estados Unidos. En los países occidentales la incidencia en la población caucásica se sitúa en el 2-3 por millón. Llama la atención que en Estados Unidos los blancos presentan incidencias 6-9 veces mayores que en los negros, aunque se desconocen las causas de dichas diferencias^{1,2,37}.

Genéticos

Una de las principales características del SE es que la práctica totalidad de tumores presentan translocaciones con fusiones génicas específicas^{3,7}. Estas mutaciones, que describiremos brevemente, es probable que constituyan un prerrequisito mandatorio o incluso sean la causa final subyacente de la tumorigénesis del SE⁴⁵.

Más del 95% de los SE presentan una translocación del brazo corto del cromosoma 22 (22q12) que afecta al reordenamiento del gen *EWS*. En el 85% de casos, la parte N-terminal del gen *EWS* está fusionada con la C-terminal del gen *Fli I* del cromosoma 11 (11q24), resultando la clásica translocación (11q24, 22q12). En el 10% de los casos, el gen *EWS* está fusionado con el gen *ERG*, resultando la translocación t(21q22, 22q12). Otras tres translocaciones, raras pero también específicas del SE, están formadas por fusiones del gen *EWS* con el gen *ETV-1* formando la translocación t(7p22, 22q12), con el gen *EIAF* formando la translocación t(17q12, 22q12) y con el gen *FEV*, dando lugar a la translocación t(2q33, 22q12)^{7,45-48}.

Todas estas alteraciones en el ADN de las células somáticas tumorales contrasta con la ausencia de patologías genético-moleculares de las células germinales de los pacientes con SE y familiares de SE. Estos resultados confirman los datos epidemiológicos preexistentes, según los cuales las descripciones de SE en hermanos y familiares eran excepcionales y sin adscribirse a síndromes de cáncer hereditario o familiar, como hemos comentado en el OTS⁴⁹. Un estudio que agrupó los tumo-

res de la familia del SE encontró un mayor riesgo de melanomas, tumores del SNC y cáncer gástrico en familiares de primer grado, pero sin poderlos asignar a síndromes de cánceres familiares conocidos⁵⁰.

Ocupaciones parentales

Cuatro son los estudios más completos que han analizado la relación entre profesiones parentales y el riesgo de SE en sus descendientes. Winn et al⁵¹ describieron en 1992 que la ocupación paterna, durante el embarazo, en granjas respecto a los oficinistas/administrativos, aumentaba el riesgo de SE en sus hijos pero sin significado estadístico, con RR de 2,2 (IC 95%: 0,7-6,5) y llegando a RR de 3,1 (IC 95%: 0,9-9,5) cuando trabajaban de manera habitual en granjas. Holly et al⁵² encontraron en 1992 que los hijos de padres agricultores desde 6 meses antes de la concepción hasta el momento del diagnóstico tumoral tenían mayor riesgo con significado estadístico, RR de 8,8 (IC 95%: 1,8-42,7). Sucedió lo mismo en hijos de padres expuestos a herbicidas, pesticidas o fertilizantes con RR de 6,1 (IC 95%: 1,7-21,9), previo ajuste para los factores potencialmente confundidores (antecedente de intoxicación o envenenamiento, uso de fármacos, área de residencia, nivel socioeconómico, etc.). Paradójicamente, la exposición doméstica a los productos químicos comentados no se relacionó con mayor riesgo de SE. Hum et al⁴¹ documentaron un mayor riesgo de SE en hijos de padres empleados en ciencias sociales en 1998 con RR de 6,2 (IC 95%: 1,6-24,5) y de madres dedicadas a la enseñanza/educación con RR de 3,1 (IC 95%: 1,1-8,7) y en granjas, horticuicultura y cría de animales con RR de 7,8 (IC 95%: 1,9-31,7). Finalmente, en 1998 Buckley et al⁴⁰ no encontraron diferencias entre los hijos de madres o padres expuestos a metales, soldaduras, minería, manufacturas y las restantes ocupaciones.

Todos los trabajos que analizan la relación entre el SE y las exposiciones ocupacionales parentales presentan importantes problemas metodológicos que hipotecan la obtención de conclusiones con mayor solidez científica (pequeñas casuísticas por la bajísima prevalencia pediátrica, bajo poder estadístico de los análisis apropiados, catalogación adecuada de las numerosas subcategorías laborales, imposibilidad de identificar los hipotéticos agentes cancerígenos subyacentes, etc.)^{8,37,53}.

Antecedentes obstétricos maternos

Los resultados referentes a los antecedentes patológicos maternos y especialmente obstétricos, aportados por la bibliografía son inconsistentes y en ocasiones contradictorios^{37,40,51,52}. El historial médico previo, la edad materna y el tipo de dieta gestacional no se relaciona con un mayor riesgo de SE en los hijos. Tampoco se modifica con los antecedentes de hijos previos, dificultades para embarazarse, metrorragias, abortos, hiperemesis gravídica, ce-

sáreas, y uso de anestésicos, diuréticos y suplementos vitamínicos/minerales. La administración de hormona tiroidea, antieméticos y antibióticos durante el embarazo incrementa el riesgo en un estudio⁵² pero no en otros dos trabajos^{40,51}.

Otros factores

Tabaquismo parental

La probable relación entre tabaquismo parental y el SE en los descendientes fue investigado por Winn et al⁵¹ mediante casos (n = 208) y controles (con dos grupos, el de hermanos, n = 191, y de controles regionales, n = 208). Encontraron mayor riesgo de SE, comparado con los hermanos, cuando ambos padres fumaban durante el embarazo con RR de 7,3 (IC 95%: 1,3-41,6). Así mismo, el riesgo se incrementaba con el número de cigarrillos fumados por día por la madre durante el embarazo con RR de 3,2 (IC 95%: 0,9-11,8) entre 1-19 cigarrillos/día y con RR de 6,7 (IC 95%: 1,2-37,8) con más de 20 cigarrillos/día. Los riesgos asociados al tabaquismo fueron menores al comparar los casos con los controles regionales, siendo ambos padres fumadores durante el embarazo con RR de 1,5 (IC 95%: 0,9-2,7).

Hernia inguinal

Diversos autores, al revisar historias clínicas de registros hospitalarios describieron en un principio el antecedente de hernia inguinal intervenida en algunos pacientes diagnosticados posteriormente de SE. En 1992 Winn et al⁵¹ también compararon la relación entre hernia inguinal y el posterior desarrollo del SE. Las hernias inguinales precedieron al 10% de los SE y fueron seis veces más frecuentes que entre los controles regionales.

Posteriormente, en el año 2000, Cope et al⁵⁴ analizan la frecuencia de hernias inguinales entre los antecedentes de 306 historias de SE del U.S. National Cancer Institute, comparándolas con los casos esperados de hernias según los datos del Center for Diseases Control y del Collaborative Perinatal Project. Describen un exceso de hernias en los SE del sexo femenino con RR de 13,3 (IC 95%: 3,6-34,1) y masculino con RR de 6,67 (IC 95%: 2,67-13,7). También encuentran que la mayoría de las hernias son ipsolaterales al SE y que el intervalo medio entre las dos patologías es de 14 años (límites, 3,5 a 25 años). Finalmente, documentaron que en el 85% de los casos el SE se desarrollaba en localizaciones cercanas a las hernias (pubis, íleon, fémur proximal, etc.). Basados en estos hallazgos formularon la hipótesis de que un factor genético-medioambiental (hormonal, vírico, etc.) altere el desarrollo embrionario normal (formación y posterior cierre del *processus vaginalis*), generando a corto plazo la hernia inguinal y a largo plazo el SE.

Recientemente, en el año 2003, Casarolli-Valery et al⁵⁵ en otro estudio de casos y controles en Australia, en-

cuentra una asociación positiva entre el antecedente de hernias intervenidas en hospitales, con posterior desarrollo de tumores de la familia del SE, con *odds ratio* (OR) de 5,6 (IC 95%: 1,3-6,4).

COMENTARIOS FINALES

La rareza relativa de los TOM pediátricos condiciona que la mayoría de estudios epidemiológicos de casos y controles incluyan, para obtener mayores casuísticas, indistintamente a las dos variedades más frecuentes. Pero el OTS y el SE presentan importantes diferencias (tabla 6)^{8,53} que, lógicamente, sugieren la existencia de FR independientes. Así mismo, en los trabajos específicos sobre el SE, no son comparables los realizados únicamente en los de localización ósea con los efectuados bajo el concepto de los Tumores de la Familia del SE, incluyendo al SE extraóseo y al PNET³⁷. Estas limitaciones, junto con el déficit pediátrico de formación en salud medioambiental y la ausencia de la historia medioambiental en los pacientes con TOM, condicionan el desconocimiento actual de la mayoría de los FR asociados a los cánceres pediátricos en general y a los TOM en particular⁵⁶.

Consciente de estos problemas y retos, la OMS⁵⁷ y la Comisión Europea delegada de la Unión Europea, en su estrategia Medio Ambiente y Salud (Bruselas, 11.6.2003 COM-2003-338 final)⁵⁸ (http://europa.eu.int/eurlex/es/com/cnc/2003/com2003_0338es01.pdf) establece como prioridad las actuaciones dirigidas a mejorar el conocimiento de la interrelación de los distintos FR medioambientales con el cáncer pediátrico³⁴. Nuestra Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (Pediatric Environmental Health Speciality Unit [PEHSU]) del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe (<http://www.pehsu.org>), con la colaboración del Department of Community and Preventive Medicine del Mount Sinai School of Medicine de Nueva York (EE.UU.), está desarrollando trabajos de investigación sobre los FR en las diversas patologías crónicas, y especialmente en el cáncer. 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 FR físicos, químicos, biológicos y sociales que con mayor o menor evidencia científica se han asociado, en las fases preconcepcionales, periconcepcionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo de los TOM y de los restantes cánceres pediátricos en nuestro país. Constituye uno de los primeros y necesarios pasos para mejorar los limitados conocimientos sobre su etiopatogenia y avanzar hacia el difícil reto de la prevención primaria de los cánceres pediátricos^{56,59}.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento, por su inestimable ayuda y colaboración bibliográfica, a M.^a José Sánchez del Corral y a Gema Martínez Martínez, bibliotecarias de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (Madrid) y del Hospital Infantil Universitario La Fe (Valencia), respectivamente.

TABLA 6. Principales diferencias entre osteosarcoma y sarcoma de Ewing^{8,53}

	Osteosarcoma	Sarcoma de Ewing
Agresividad biológica	Media	Alta
Deleciones génicas	No	Sí
Desarrollo en otras especies	Sí	No
Origen embriológico	Mesenquimatoso óseo	Neural parasimpático
Patologías preexistentes óseas	Sí	No
Quimiosensibilidad	Media	Alta
Radioinducidos	Sí	No
Radiosensibilidad	Baja	Alta
Síndromes genético-familiares	Sí	No
Susceptibilidad en perros	Sí	No
Translocaciones genéticas	No	Sí

BIBLIOGRAFÍA

1. Malawer MM, Link MP, Donaldson SS. Sarcomas of bone. 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. 1891-935.
2. 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 No 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
3. Muñoz Villa A. Tumores óseos malignos. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. Hematología y oncología pediátricas. 1ª ed. Madrid: Ediciones Ergón; 1997. p. 557-72.
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer. 3rd ed. Cancer. 2005;103:1457-67.
5. Yaw KM. Pediatric bone tumors. Semin Surg Oncol. 1999;16:173-83.
6. Link MP, Gebhart MC, Meyers PA. Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1051-89.
7. Ginsberg JP, Woo SY, Johson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Ewing's Sarcoma of Bone and Soft Tissue and the Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 973-1016.
8. Miller RW, Boice JD, Curtis RE. Bone Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 971-83.
9. Hansen MF, Nelisery MJ, Bhatia P. Common mechanisms of osteosarcoma and Paget's disease. J Bone Miner Res. 1999;14 Suppl 2:39-44.
10. McNairn JD, Damron TA, Landas SK, Ambrose JL, Shrimpton AE. Inheritance of osteosarcoma and Paget's disease of bone: A familial loss of heterozygosity study. J Mol Diagn. 2001;3:171-7.

11. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthopaed Related Res.* 2002;397:40-52.
12. Li FP. Familial Aggregation. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* 2nd ed. New York: Oxford Univ Press; 1996. p. 546-58.
13. Lindor NM, Greene MH, and the Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1039-71.
14. Sierrasesúmaga L, Patiño A. Retinoblastoma. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. *Hematología y oncología pediátricas.* Madrid: Ediciones Ergón; 1997. p. 573-82.
15. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chávez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 825-46.
16. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Pellicer Porres C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1999;30:4-13.
17. El-Khoury JM, Hadad SN, Atallah NG. Osteosarcomatosis with Rothmund-Thompson syndrome. *Br J Radiol.* 1997;70:215-8.
18. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQ4 gene in Rothmund-Thompson syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:669-74.
19. Longhi A, Benassi MS, Molendini L, Macchiagodena M, Picci P, Bacci G. Osteosarcoma in blood relatives. *Oncology Rep.* 2001;8:131-6.
20. Letson GD, Muro-Cacho CA. Genetic and molecular abnormalities in tumors of the bone and soft tissues. *Cancer Control.* 2001;8:239-51.
21. Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y, Schwartz CL, Hilliard LM, Clark HI, et al. Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfand anemia: A report from the Diamond-Blackfand Anemia Registry. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:39-44.
22. Orme L, Gorlick R, Meyers P, Athanasian E, Huvos A. Osteosarcoma associated with absent thumbs: A report of two cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:73-7.
23. Finkel MP, Biskis BO. Experimental induction of osteogenic sarcoma. *Prog Exp Tumor Res.* 1968;10:72-7.
24. Le Vu B, De Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimand E, Hardiman C, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. *Int J Cancer.* 1998;77:370-7.
25. U. S. Environmental Protection Agency. Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003F. March. 2005. Disponible en: <http://www.epa.gov/ncea/raf/cancer2003.htm>
26. Boice JD Jr, Land CE, Preston DL. Ionizing Radiation. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 319-54.
27. International Agency for Research on Cancer. *Ionizing Radiation Part I, X-Radiation and Radiation and Neutrons. Monographs on Cancer Risks.* Vol. 75. Lyon: IARC Press; 2000.
28. International Agency for Research on Cancer. *Ionizing Radiation Part II: some internally deposited radionuclides. Monographs on Cancer Risks.* Vol. 78. Lyon: IARC Press; 2001.
29. Hawkins MM, Wilson LMK, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risks of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:270-8.
30. Tuckner MA, Meadows AT, Boice JD Jr. Cancer risk following treatment of childhood cancer. En: Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr, editors. *Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance.* New York: Raven Press; 1984. p. 211-24.
31. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Sources and Effects of Ionizing Radiation. New York, United Nations Publ E-94-IX-11, 1994.
32. Yamasaki K, Yamasaki A, Tosaki M, Isozumi Y, Hiai H. Tissue distribution of Thorotrast and role of internal irradiation in carcinogenesis *Oncol Rep.* 2004;12:733-8.
33. Pritchard DJ, Finkel MP, Reilly CA. The etiology of osteosarcoma: A review of current considerations. *Clin Orthop.* 1975;111:14-22.
34. Finkel MP, Biskis BO, Jinkins PB. Virus induction of osteosarcomas in mice. *Science.* 1996;151:698-701.
35. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998;106 Suppl 3:909-25.
36. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Parental occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 2001;109:193-6.
37. Little J. *Epidemiology of Childhood Cancer.* International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publ n.º 149. Lyon: IARC Press, 1999.
38. O'Leary LM, Hicks AM, Peters JM, London S. Parental exposures and risk of childhood cancer: A review. *Am J Ind Med.* 1991;20:17-35.
39. Gelberg KH, Fitzgerald EF, Hwang SA, Dubrow R. Growth and development and other risk factors for osteosarcoma and Ewing's sarcoma in children and young adults. *Intern J Epidemiol.* 1997;26:272-8.
40. Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, Pritchard DJ, Nesbit ME, Provisor AJ, et al. Epidemiology of osteosarcoma in childhood. *Cancer.* 1998;83:1440-8.
41. Hum L, Kreiger N, Finkelstein MM. The relationship between parental occupation and cancer risk in offspring. *Intern J Epidemiol.* 1998;27:766-71.
42. Operkalsky EA, Preston-Martin S, Henderson BE, Visscher BR. A case-control study of osteosarcoma in young persons. *Am J Epidemiol.* 1987;126:118-26.
43. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Sundheim L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: Incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer.* 1996;65:39-50.
44. Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19:115-21.
45. Paulussen M, Fröhlich B, Jürgens H. Ewing's tumour: Incidence, prognosis and treatment options. *Paediatr Drugs.* 2001;3:899-913.
46. Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/Primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol.* 2000;18:204-13.
47. Kim J, Pelletier J. Molecular genetics of chromosome translocations involving EWS and related family members. *Physiol Genomics.* 1999;1:127-38.
48. Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic and therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol.* 2003;56:96-102.
49. Hartley AL, Birch JM, Blair V, Teare MD, Marsden HB, Harris M. Cancer incidence in the families of children with Ewing's tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:955-6.

50. Novakovic B, Goldstein AM, Wexler LH, Tuckner MA. Increased risk of neuroectodermal tumors and stomach cancer in relatives with Ewing's sarcoma family of tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1702-6.
51. Winn DM, Li FP, Robison LL, Mulvihill JJ, Daigle AE, Fraumeni JF Jr. A case-control study of the etiology of Ewing's sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1:525-32.
52. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ. Ewing's bone sarcoma, paternal occupational exposure, and other factors. *Am J Epidemiol.* 1992;138:122-9.
53. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology.* Oxford: Oxford University Press, 2002.
54. Cope JU, Tsokos M, Herman LJ, Gridley G, Tuckner MA. Inguinal hernia in patients with Ewing sarcoma: A clue to etiology. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:195-9.
55. Casarolli-Valery P, McWhirter W, Sleight A, Williams G, Bain C. A national case-control study of Ewing's sarcoma family of tumors in Australia. *Int J Cancer.* 2003;105:825-30.
56. 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.
57. World Health Organization. Healthy Environments for Children Alliance. Disponible en: <http://www.who.int/heca/en/>
58. 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/com.2003_0338en01.pdf
59. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Ibor B. La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61:1-4.