

Medio ambiente y cáncer pediátrico

J. Ferrís Tortajada^a, J.A. Ortega García^a, A. Marco Macián^a y J. García Castell^b

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

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. Valencia. España.

Antecedentes

El cáncer es el resultado final de la combinación variable de dos determinantes, el endógeno o constitucional y el exógeno o medioambiental. Entre el 85-96% de los cánceres pediátricos están probablemente asociados a factores de riesgo medioambientales, siendo la mayoría de ellos desconocidos. El progreso espectacular en la supervivencia del cáncer pediátrico contrasta con la ignorancia de los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia.

Objetivo

Analizar el estado actual del conocimiento de las interacciones de los factores de riesgo medioambientales en la etiopatogenia del cáncer pediátrico. Divulgar entre los pediatras el proyecto de investigación “Medio ambiente y cáncer pediátrico” dirigido por la Unidad de Salud Medioambiental (Pediatric Environmental Health Speciality Unit, PEHSU) del Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia.

Material y métodos

Las historias clínicas actuales están pensadas, diseñadas y dirigidas casi exclusivamente hacia el diagnóstico y tratamiento del cáncer. La denominada historia medioambiental pediátrica, contendrá los ítems validados necesarios para documentar la presencia o ausencia de los factores de riesgo ambientales y constitucionales asociados al cáncer pediátrico descritos en la literatura específica, así como los principales agentes cancerígenos humanos tipificados por la International Agency for Research on Cancer y por el U.S. National Toxicology Program.

Resultados

El proyecto pretende conocer la frecuencia en España de los factores de riesgo medioambientales y constitucionales asociados al cáncer pediátrico. Analizando nuestra realidad se podrán formular hipótesis para futuros estudios epidemiológicos de casos-controles y de cohortes en el ámbito nacional y europeo, fomentando la instauración de políticas educativas y preventivas en la población española.

Conclusiones

Es necesaria la ayuda de todos los pediatras hospitalarios y extrahospitalarios que atienden a niños oncológicos, para que informen a los padres y les ofrezcan la posibilidad de colaborar voluntariamente en el proyecto “Medio ambiente y cáncer pediátrico”, contactando con la Unidad de Salud Medioambiental del Hospital Infantil La Fe de Valencia (www.pehsu.org). La colaboración de todos nuestros compañeros será fundamental para avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos y conseguir su prevención a medio y largo plazo.

Palabras clave:

Medio ambiente y cáncer pediátrico. Factores de riesgo. Historia medioambiental pediátrica. Unidad de salud medioambiental pediátrica.

ENVIRONMENT AND PEDIATRIC CANCER

Background

Cancer is the final result of the variable combination of two determinants: endogenous or constitutional factors and exogenous or environmental factors. Between 85% and 96% of pediatric cancers (PC) are probably associated with environmental risk factors (RF), most of which have not been identified. The spectacular progress made in survival in PC contrasts with the lack of knowledge of the RF implicated in its etiopathogenesis.

Objective

1) To analyze up-to-date knowledge of the interaction among environmental RF in the etiopathogenesis of PC, and 2) to inform pediatricians of the “Environment and Pediatric Cancer” research project directed by the Pediatric Environmental Health Specialty Unit of the Hospital Infantil Universitari La Fe in Valencia (Spain).

Proyecto de investigación financiado por la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). (<http://www.aecc.es/fundacion/proyectos.html>)

Correspondencia: Dr. J. Ferrís 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.

Material and methods

Current medical records focus almost exclusively on the diagnosis and treatment of cancer. The Pediatric Environmental Medical Record will contain the validated items required to document and presence or absence of endogenous and exogenous RF associated with PC described in the literature, as well as the main human cancerogenic agents identified by the International Agency for Research on Cancer and the US National Toxicology Program.

Results

The project aims to determine the frequency of endogenous and exogenous RF associated with PC in Spain. This project will enable hypotheses to be formulated for future epidemiologic case-control and cohort studies in Spain and other European countries, thus stimulating the introduction of educational and preventive policies in the Spanish population.

Conclusions

The project requires the aid of all hospital and non-hospital pediatricians involved in pediatric cancer in informing parents and offering them the possibility of voluntarily collaborating in the "Environment and Pediatric Cancer" project by contacting the Pediatric Health Specialty Unit (*Unidad de Salud Medioambiental del Hospital Infantil La Fe de Valencia* [www.pehsu.org]). The collaboration of our colleagues will be essential in gaining greater insight into the RF associated with PC and in achieving prevention in the medium and long term.

Key words:

Environment and pediatric cancer. Risk factors. Pediatric environmental medical record. Pediatric environmental health unit.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad de origen multifactorial que se desarrolla tras largos períodos de latencia¹. En todas las edades, las neoplasias son el resultado final de la interacción variable de dos determinantes, el genético o endógeno, y el ambiental o exógeno^{1,2}. A su vez, cada determinante está constituido por una extensa gama de factores de riesgo cancerígenos, siendo en la actualidad 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 diferentes cancerígenas³. Globalmente, los factores ambientales son los responsables del 98-99% de todos los cánceres y, para algunos autores, también del 85-96% de los desarrollados durante la época pediátrica⁴⁻⁶.

El cáncer pediátrico, con una incidencia anual de 13-15 casos/100.000 habitantes entre 0 y 19 años de edad, aunque sólo representa el 0,4% (2% si se excluyen los cánceres cutáneos) del total de cáncer poblacional, origina un fuerte impacto personal, familiar y social^{7,8}. Principalmente, es debido a tres factores: *a*) popularmente el cáncer es considerado como uno de los prototipos más fi-

dedignos de enfermedad muy grave y potencialmente mortal; *b*) la mayor vulnerabilidad e inmadurez anatómica y fisiológica, e indefensión social inherente a la época pediátrica, y *c*) la alteración del curso natural o biológico establecido, saltándose la generación de los abuelos y de los padres. En los países occidentales, la posibilidad de desarrollar un cáncer antes de los 20 años varía ligeramente con el sexo. Un recién nacido varón tiene un 0,32% de probabilidad de desarrollar un cáncer hasta la edad de 20 años ($\cong 1$ de cada 300), y si es mujer es del 0,3% ($\cong 1$ de cada 333)⁷.

Durante los últimos 30 años se ha producido un incremento importantísimo en la supervivencia del cáncer pediátrico pasando del 10-15% hasta cerca del 80%, pero apenas se ha progresado en los aspectos etiológicos y preventivos⁷. El conocimiento actual de los factores de riesgo medioambientales de los cánceres pediátricos es muy deficitario⁹⁻¹³.

Los niños son especialmente vulnerables a los agentes cancerígenos por las siguientes razones¹⁴⁻¹⁶. A menudo, están expuestos a mayores concentraciones tisulares por sus características energético-metabólicas inherentes a su rápido crecimiento y desarrollo celular, respirando más aire, ingiriendo más alimentos y bebiendo más líquidos por kilogramo de peso que los adultos. La inmadurez fisiológica dificulta la neutralización, destoxicación y eliminación de la mayoría de carcinógenos químicos y físicos, aumentando de forma considerable los tiempos de exposición y actuación. La mayor exposición también está aumentada por las limitaciones y necesidades dietéticas que incrementan su contacto con químicos ambientales. Los patrones de conducta a ras del suelo y las actividades mano-boca también favorecen su mayor exposición y penetración. Por todos estos motivos, es necesaria la investigación y adopción de medidas de protección pediátrica ante los agentes cancerígenos ambientales, ya que los modelos y estudios utilizados tradicionalmente para evaluar los riesgos de cáncer están basados generalmente en métodos y conceptos relevantes en modelos de adultos¹⁷.

La célula humana es biológicamente resistente al cáncer y se necesitan acciones repetidas y mantenidas de los agentes cancerígenos durante largos períodos de latencia, muchos años e incluso décadas, para superar esta resistencia innata. Así se explica que la gran mayoría de cánceres se diagnostiquen en la vida adulta, a partir de la tercera o cuarta décadas. Pero, en la edad pediátrica, existe una mayor susceptibilidad celular y tisular a la acción de los diferentes carcinógenos ambientales, por los siguientes mecanismos¹⁷:

1. Mayor división celular que condiciona un menor tiempo de reparación del ADN y una mayor capacidad de proliferación clonal.
2. Menor actividad reparadora mutacional.

3. Inmadurez fisiológica en los mecanismos de detoxificación, inmunovigilancia y homeostasia hormonales.

4. Mayor predisposición a los agentes cancerígenos en la inducción de anomalías en el desarrollo.

La especial vulnerabilidad pediátrica condiciona una mayor predisposición a iniciar el proceso de la oncogénesis, que principalmente finalizará y, por lo tanto, se diagnosticará durante la época adulta.

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 cánceres pediátricos hay un notable acortamiento, ya que el 40% de las neoplasias se presentan antes de los 4 años de edad^{5,7}. Todas estas peculiaridades están condicionadas por una serie de factores y mecanismos que se comentan a continuación.

PERÍODOS DE EXPOSICIÓN A LA ONCOGÉNESIS

En animales de experimentación se ha demostrado que el riesgo de cáncer se incrementa tras la exposición preconcepcional, intrauterina y posnatal a diferentes agentes carcinogénicos, pero los estudios en seres humanos son dispares y en ocasiones equívocos¹⁸⁻²³. Esto se debe, en parte, a que la mayoría de los estudios que investigan la etiología del cáncer en relación a una exposición prenatal o perinatal están a menudo basados en un pequeño número de casos, ya que el cáncer pediátrico, y muchos de los potenciales factores de riesgo, tienen una baja prevalencia poblacional. El poder estadístico de los estudios de cohortes y casos-control para detectar diferencias es escaso; es decir, que para demostrar una probabilidad estadísticamente significativa de riesgo (80% de posibilidad) se necesitaría un elevadísimo número de casos, muy difíciles de conseguir. Otra limitación de los estudios en seres humanos es que los datos de exposición al factor de riesgo son de difícil recogida y, además, aunque se conozca el factor de riesgo, varía mucho el grado (concentración, tiempo, etc.) de la exposición.

La aparición de las enfermedades oncológicas, además de las interacciones de los determinantes constitucionales y medioambientales, está condicionada por los períodos evolutivos vulnerables del desarrollo. Las diferentes ventanas de exposición o períodos críticos del desarrollo se corresponden con las diferentes fases de la oncogénesis, es decir, preconcepcional (células germinales), concepcional (fecundación del óvulo), transplacentaria (feto) y posnatal (recién nacido y resto del período pediátrico). Las acciones de los agentes cancerígenos en cualquiera de los cuatro momentos evolutivos pueden desarrollar un cáncer, no sólo en la edad pediátrica, sino también en la adulta, dependiendo del período de latencia²⁴.

Oncogénesis preconcepcional

La primera ventana de exposición se correspondería con el período preconcepcional^{18,24-27}. La mayoría de los

agentes cancerígenos químicos penetran en el organismo a través de la piel y de las mucosas respiratoria y digestiva. Por el torrente circulatorio llegan a todos los tejidos, se biotransforman y finalmente se eliminan, principalmente por vía intestinal (excreción biliar) y urinaria (excreción renal). Los agentes cancerígenos impregnan y potencialmente afectan a todas las células del organismo, incluidas las germinales. En ellas pueden producir alteraciones genéticas y/o epigenéticas prezigóticas, las cuales actuarían como factores predisponentes, favoreciendo la aparición de neoplasias en sus descendientes. En la oncogénesis preconcepcional, los agentes cancerígenos ambientales afectan a las células germinales, produciendo alteraciones prezigóticas e incrementando el riesgo de neoplasias en sus descendientes. En el hombre, la espermatogénesis comienza en la pubertad y finaliza a edad avanzada, y existe un hipotético largo período de exposición a los diferentes agentes cancerígenos. En cambio, en la futura madre todos los ovocitos se forman durante su vida fetal, sin que se formen nuevas células germinales posnatalmente, condicionando un corto período en el cual puedan actuar los agentes cancerígenos, es decir, sólo durante el período intrauterino. Por todo ello, cuando los estudios epidemiológicos intentan relacionar la exposición parental ocupacional con los tumores pediátricos, sean principalmente en los padres y no en las madres donde se obtienen datos positivos. Por lo tanto, a la hora de evaluar las diferentes exposiciones preconcepcionales, deberían incluirse también las abuelas maternas, tanto o más que las madres.

Multitud de trabajos en animales de experimentación han dado validez a la oncogénesis preconcepcional, pero su confirmación científica definitiva se consiguió con la obtención en 1984 de ratones transgénicos^{19,25}. La integración de uno o dos oncogenes en el ADN, en fases iniciales de la embriogénesis, afectaba a los cromosomas de las células somáticas y germinales sin producir alteraciones en su desarrollo, pero incrementando de manera espectacular su tumorigenicidad. En los seres humanos, por razones obvias, los datos para evidenciar la carcinogénesis preconcepcional se han tenido que basar en estudios epidemiológicos. Más de una treintena de artículos con suficiente validez científica encuentran un incremento de cánceres en los descendientes de padres expuestos preconcepcionalmente al tabaquismo, radiaciones electromagnéticas, pinturas, hidrocarburos policíclicos, compuestos nitrosados, aminas aromáticas, humos de combustión inorgánica e insecticidas. Estos resultados, por las dificultades y limitaciones de este tipo de estudios, deben ser ratificados por nuevos trabajos más amplios y mejor diseñados para eliminar todas las variables de confusión e intentar llegar a conclusiones definitivas.

Otra evidencia, basada inicialmente en estudios epidemiológicos y confirmada posteriormente con la identificación de los oncogenes y genes supresores tumorales, son

los denominados cánceres familiares o hereditarios. En ellos, la alteración genética presente en un individuo se transmite con herencia dominante o recesiva a sus descendientes, incrementando de manera significativa la aparición de neoplasias. El ejemplo mejor conocido por los pediatras es el del retinoblastoma, neoplasia originada por la delección del gen supresor tumoral RB1, localizado en el cromosoma 13q14. La supervivencia prolongada o la curación de una persona afectada, transmitirá el gen a sucesivas generaciones, dando origen a la denominada carcinogénesis transgeneracional. Esta hipótesis, que trata de explicar la aparición espontánea de otros tumores, especialmente pediátricos, es la persistencia latente transgeneracional de alteraciones genéticas o epigenéticas subliminales ocasionadas en sus antepasados tras exposiciones a agentes cancerígenos. Los progresos de la biología molecular permitirán en los próximos años confirmar estas teorías.

Oncogénesis concepcional

Está asociada a las diversas modalidades de la reproducción asistida²⁸⁻³¹. La administración de altas dosis farmacológicas de hormonas gonadostimulantes, así como la manipulación del material genético mediante las diversas técnicas de fertilización *in vitro*, hipotéticamente, puede generar alteraciones en la estructura molecular del ADN materno y/o paterno. Facilitaría la activación de los oncogenes, la inactivación de los genes supresores tumorales o la iniciación de los cambios epigenéticos promotores de la hiper/hipo metilación y de la desacetilación. Resultados preliminares de diversos autores han encontrado un mayor riesgo de neoplasias pediátricas entre los hijos engendrados mediante las técnicas de reproducción asistida²⁸⁻³⁰, datos no apoyados por otros estudios³¹.

Oncogénesis transplacentaria

Es secundaria al paso de las sustancias cancerígenas a través de la barrera placentaria de la madre al feto, y que, tras su acción, se desarrollará un cáncer después de un período variable de latencia^{18,19,25}. El tumor se denomina congénito si se diagnostica ya en el momento del nacimiento, pero también puede aparecer en épocas posteriores de la vida, incluso en adultos. Muchas sustancias químicas de bajo peso molecular son capaces de cruzar la barrera placentaria, por lo que la lista teórica de agentes cancerígenos transplacentarios es muy elevada. En animales de experimentación, varias decenas de sustancias químicas se han identificado como cancerígenos transplacentarios. El carcinógeno puede no sufrir ninguna alteración tras su pase placentario y actuar directamente sobre las células fetales. Otras veces actúa en forma de metabolitos generados por la placenta materna o tras diversas reacciones enzimáticas fetales.

Se conocen tres mecanismos de acción de los agentes cancerígenos transplacentarios: *a*) actuación directa sobre

el ADN de las células fetales, activando los oncogenes o inactivando los dos genes supresores tumorales, y en ambos casos, el cáncer se desarrollará precozmente y se diagnosticará en los primeros años de vida; *b*) alteración de las estructuras tisulares fetales (teratogénesis), de uno o varios tejidos orgánicos, que aumenta la vulnerabilidad y susceptibilidad a los efectos cancerígenos, en épocas posteriores de la vida, y *c*) inactivación de un solo gen supresor tumoral, convirtiendo esta célula y los tejidos derivados de la misma, más vulnerables a la acción de los efectos cancerígenos. Tanto en el apartado *b*) como en el *c*), los cánceres se desarrollarán, o bien en la época pediátrica o en la vida adulta.

Un mismo agente cancerígeno puede dar origen a diferentes acciones según diversos factores, muchos de ellos aún desconocidos. Entre los identificados, destaca el período fetal de actuación, ya que el embrión es resistente a la inducción de tumores en las primeras fases de gestación, pero después de completarse la organogénesis se incrementa la posibilidad de desarrollar un cáncer. Así pues, se ha demostrado que según el período fetal en que actúen pueden producir tres efectos: abortos (durante la blastogénesis: primeras 2 semanas gestacionales); malformaciones (durante la organogénesis: entre la segunda y octava semanas), y tumores (durante la histogénesis: a partir de la sexta semana). El período tumoral abarca desde el final de la organogénesis y toda la histogénesis. También se explica que un mismo agente tóxico, potencialmente cancerígeno, que actúe en el período final de la organogénesis (sexta-octava semanas) pueda ocasionar malformaciones asociadas a tumores (fig. 1).

Otros factores que determinan la acción de una sustancia carcinógena son el sexo del feto, la susceptibilidad y/o resistencia genética ante el cáncer (determinados por los numerosos polimorfismos génicos de las enzimas activadores y detoxificadores) y la intensidad y duración de la exposición fetal y posnatal a los diferentes agentes cancerígenos.

En la especie humana, el primer carcinógeno químico transplacentario que se reconoció y que ha sido aceptado por todos los investigadores, es el dietilestilbestrol, estrógeno sintético que fue usado en mujeres gestantes durante las décadas de los 40-60 para prevención y tratamiento de amenazas de aborto. Su uso se prohibió a partir de 1971, año en que dos grupos de investigadores publicaron sendos estudios epidemiológicos que asociaban el uso materno de dietilestilbestrol durante el embarazo con el subsiguiente desarrollo del adenocarcinoma vaginal de células claras en las hijas, entidad muy rara a cualquier edad, pero excepcional en las primeras décadas de vida³². Con una incidencia de 1 caso por cada 1.000 madres expuestas, el riesgo se incrementaba tras su uso en las primeras 12 semanas de gestación. Además, el 45% de las mujeres expuestas intraútero presentaban anomalías microscópicas en el mismo órgano (adenosis vagi-

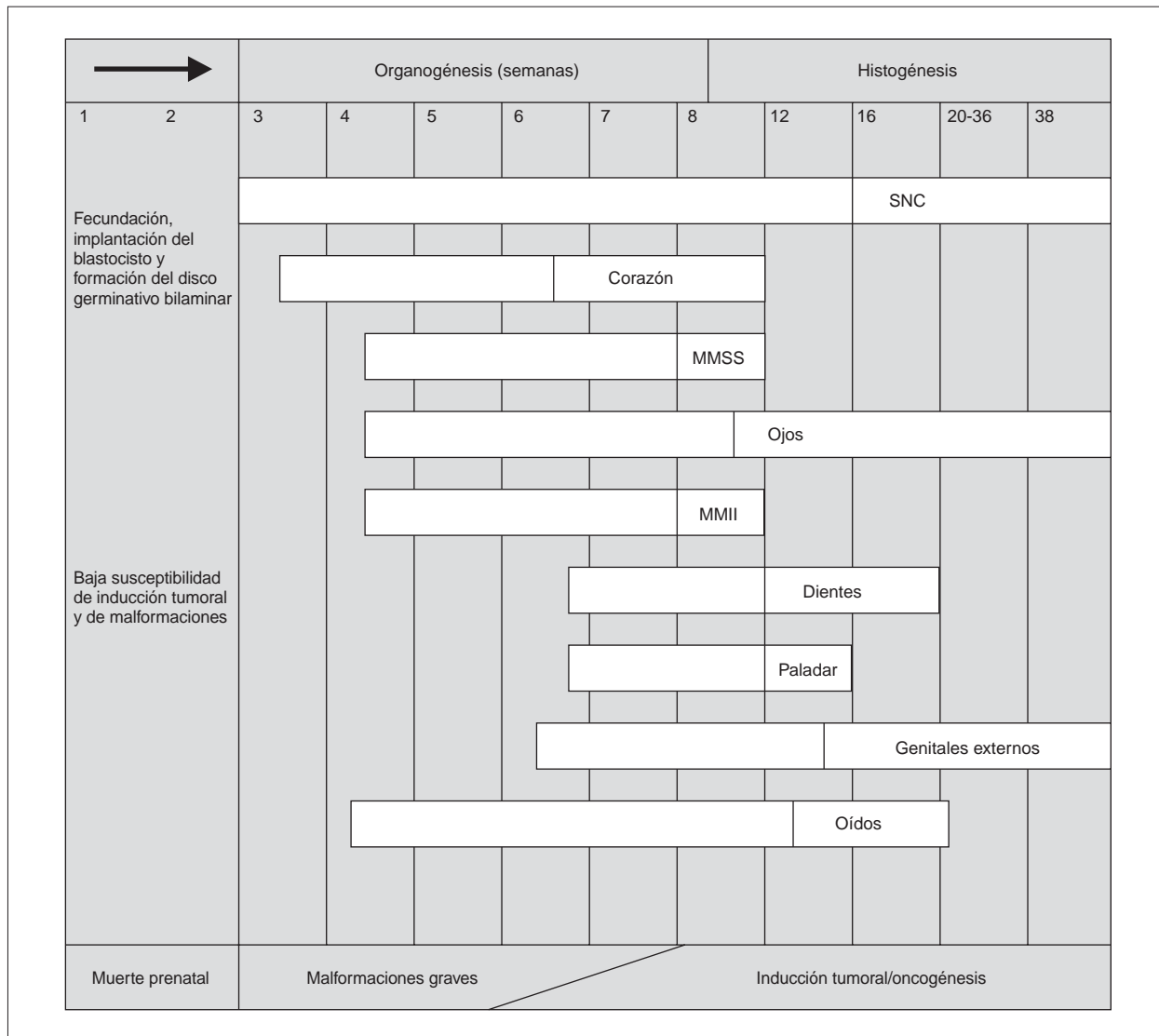


Figura 1. Períodos de susceptibilidad transplacentaria. MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

nal) y el 25% alteraciones macroscópicas en útero, cérvix o vagina. El adenocarcinoma se presenta a una edad media de 19 años (límites, 7 a 42 años).

La radiación ionizante constituye otro agente cancerígeno transplacentario humano ampliamente documentado. La exposición fetal a radiaciones ionizantes se asocia a un mayor riesgo de desarrollar las principales neoplasias pediátricas.

Diversos estudios epidemiológicos humanos, menos convincentes que el dietilestilbestrol y las radiaciones ionizantes, pero con suficiente rigor científico, han encontrado un incremento de cánceres tras la exposición materna durante el embarazo al tabaquismo, alcohol, neurofármacos (barbitúricos, anfetaminas, narcóticos, tranquilizantes y relajantes musculares), infecciones víricas, radiaciones electromagnéticas no ionizantes, café, hábitos dietéticos, cosméticos y tintes para el cabello, her-

bicidas y pesticidas. También estos resultados deben ser ratificados por futuros trabajos más extensos y mejor diseñados, para llegar a conclusiones definitivas.

Las características anatómicas y fisiológicas placentarias constituyen barreras muy eficaces contra el paso de células neoplásicas de un cáncer materno al feto. Sólo los siguientes tumores pueden excepcionalmente atravesar la placenta: melanoma, coriocarcinoma, linfoma, carcinoma broncogénico y carcinoma mamario.

Oncogénesis posnatal pediátrica

Diversos estudios experimentales y epidemiológicos indican que los niños tienen mayor riesgo que los adultos tras su exposición a determinadas sustancias ambientales tóxicas o cancerígenas^{17,33}. Existen diferentes agentes y factores oncogénicos identificados, entre los que destacan el tabaquismo, hidrocarburos policíclicos aromáticos, ni-

trosaminas, pesticidas, polución atmosférica y radiaciones ionizantes y no ionizantes.

Estos hallazgos se explican por una mayor exposición o como resultado de la inmadurez fisiológica del organismo infantil. Los mecanismos subyacentes implicados son los que le condicionan una mayor vulnerabilidad. Los lactantes y niños pequeños, con relación al peso corporal, ingieren una cantidad proporcionalmente mayor de alimentos, agua y aire, así como de las sustancias cancerígenas contenidas en estos elementos, que los adultos. En ambientes contaminados con dioxinas, sustancia tóxica y cancerígena, se ha demostrado que a idéntica concentración atmosférica, un lactante ingiere 10-20 veces mayor cantidad de dioxinas que los adultos, debido a la elevada concentración de esta sustancia en la leche materna. A pesar de este hallazgo, no se contraindica el uso de la lactancia materna en dichas zonas, debido a las innumerables ventajas con respecto a la lactancia artificial. Conviene resaltar su efecto protector ante los cánceres pediátricos (especialmente leucemias agudas, linfomas y neuroblastomas) observado en hijos amamantados más de 6 meses y atribuidos al efecto inmunomodulador a medio y largo plazo de la leche materna. También sucede lo mismo en ambientes contaminados con humo del tabaco y con hidrocarburos policíclicos aromáticos, donde los niños alcanzan mayores concentraciones sanguíneas y tisulares con el consiguiente incremento del daño genético con respecto a los adultos, debido al mayor volumen de aire respirado por kilogramo de peso.

En épocas posteriores de la vida, como durante la segunda década de vida, también presentan una mayor vulnerabilidad a diferentes agentes cancerígenos, debido al incremento de la actividad proliferativa de las células epiteliales. Se han descrito mayores incidencias de cáncer de mama tras la exposición a radiaciones ionizantes, mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cánceres relacionados con el tabaquismo y, finalmente, de cáncer genital femenino tras infección con papilomavirus antes de los 20 años de vida. También las infecciones durante la edad pediátrica de los restantes virus oncógenos incrementan el riesgo neoplásico en épocas posteriores. Del mismo modo, la colonización infantil con *Helicobacter pylori* se asocia con una mayor incidencia de cánceres de estómago, principalmente el linfoma gástrico.

Consciente de estos problemas y limitaciones, la Comisión Europea, recientemente, en su estrategia "Medio Ambiente y Salud" (Bruselas, 11.6.2003 COM-2003-338 final) (http://europa.eu.int/eurlex/es/com/cnc/2003/com2003_0338es01.pdf), establece entre las prioridades básicas en los contenidos de su primer ciclo (2004-2010) la mejora de la comprensión del vínculo que une los distintos factores medioambientales con el cáncer pediátrico³⁴. Para ello, recomienda a los estados miembros que los organismos públicos y privados destinen recursos económicos para llevar a cabo las investigaciones pertinentes. Nuestro

grupo de trabajo en la Pediatric Environmental Health Speciality Unit del Hospital Infantil Universitari La Fe (<http://www.pehsu.org>) está desarrollando trabajos de investigación sobre los factores de riesgo en las diversas patologías, y especialmente en el cáncer pediátrico. Son numerosos los vacíos en el conocimiento de las exposiciones durante los períodos críticos del desarrollo y el riesgo aumentado de cáncer pediátrico³⁵. Existe una importante necesidad de disponer de datos descriptivos epidemiológicos de mayor rigor y calidad sobre las exposiciones en los estudios realizados en seres humanos y en concreto en España. La constatación de las exposiciones ambientales es importante porque los estudios de casos-control sobre el cáncer pediátrico, basados habitualmente en las historias clínicas de los pacientes, carecen de los datos de exposición preconcepcional, concepcional, transplacentaria y posnatal obtenidos de los padres^{36,37}. En nuestra experiencia en PEHSU, las historias clínicas hospitalarias de los pacientes pediátricos están diseñadas y realizadas con fines exclusivamente diagnósticos y terapéuticos. En poquísimas ocasiones aparecen reseñados datos de exposición, y mucho menos de cuantificación y períodos críticos de actuación.

En revisiones antiguas y en otra más reciente sobre los factores etiopatogénicos de los tumores neonatales diagnosticados durante la década de 1990 en la Sección de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil Universitari La Fe de València, se constataron los siguientes datos³⁵:

1. Mínima o nula recogida de los factores de riesgo preconcepcionales y transplacentarios en la anamnesis de las historias clínicas de los pacientes.
2. Demanda insatisfecha de los padres y familiares sobre la opinión de un profesional experto en los factores de riesgo implicados en la etiopatogenia de los tumores neonatales, para aclarar y disipar los temores, angustias y sentimientos de culpabilidad, que arrastraban desde el momento del diagnóstico.
3. Gran índice de colaboración basado parcialmente en el apartado anterior y en el deseo de ser útiles y solidarios. La participación global fue superior al 90%, incluyendo a los supervivientes y fallecidos.
4. Los métodos de contacto preferidos por los padres fueron la conversación personal directa y/o entrevista telefónica. Existía una menor aceptación a las encuestas autocumplimentadas por la complejidad de los ítems contemplados.

La historia clínica pediátrica contribuirá a recoger datos medioambientales que, para la investigación causal del cáncer infantil, por razones metodológicas, serán meramente exploratorios. Sin embargo, tendrán un importante valor descriptivo de interés epidemiológico y para la actuación sanitaria.

HISTORIA MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA EN ONCOLOGÍA

Los pediatras están en una excelente posición para identificar a los niños con riesgo medioambiental, aconsejar a sus padres sobre la mejor manera de reducir ese riesgo y recomendar acciones a los responsables de fijar políticas preventivas. Lamentablemente, la mayoría de los profesionales sanitarios carecen del entrenamiento y formación en Salud Medioambiental Pediátrica para detectar los riesgos ambientales omitiéndose en las historias y documentos clínicos^{14,38}. También, en las historias clínicas de cáncer de adultos, los datos de exposición durante las épocas pediátricas están ausentes en la gran mayoría de ocasiones.

La historia medioambiental pediátrica (HMAP) constituye un pilar fundamental de la PEHSU, y debe ser considerada como una herramienta de extraordinario valor con indudables fines instructivos y preventivos, garantizando su registro, análisis y confidencialidad (tabla 1)^{39,40}. La HMAP forma parte de la historia clínica estándar, y es desarrollada por pediatras expertos en salud medioambiental pediátrica con conocimientos básicos en oncología y epidemiología clínica. Los pediatras son los profesionales, con la

credibilidad social y formación académica adecuada para abordar con liderazgo el desarrollo de la HMAP, evitando falsos temores, culpabilidades y alarmismos en las familias y entorno más cercano de los niños con cáncer.

La HMAP comprende una serie de preguntas básicas y concisas mediante las cuales el pediatra trata de identificar circunstancias de posible exposición medioambiental a factores de riesgo descritos, con un mayor o menor grado de asociación al cáncer infantil, en la bibliografía especializada. También documenta los carcinógenos humanos tipificados –con diferentes niveles de asociación, desde la mera posibilidad a la certeza– por la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) y por el U.S. National Toxicology Program (NTP)^{41,42}. Estas preguntas incluyen también los aspectos genéticos, genealógicos y constitucionales. En todo caso, debe subrayarse que, por razones técnicas de método y por el estado actual del conocimiento, como principio general, de la HMAP no podrá derivarse la causa o causas específicas a las que atribuir el cáncer que sufre un paciente concreto.

La HMAP es un mecanismo clave para recoger datos de una manera armónica que ayude a obtener la evidencia requerida para realizar intervenciones de prevención sobre el cáncer pediátrico y el adulto; y que mejoren la calidad de vida de los niños.

Por todo ello, se propone, como primer paso, desarrollar y coordinar la recogida de datos de la HMAP en todos los casos de cánceres pediátricos que sea posible, con la colaboración de los padres y/o tutores legales.

TABLA 1. Principales apartados de la historia medioambiental pediátrica en oncología

<p>Bloque genealógico-constitucional Árbol genealógico de 3 generaciones mínimo:</p> <p>a) Historia oncológica en el árbol genealógico b) Factores genéticos y constitucionales asociados a los cánceres pediátricos c) Enfermedades crónicas, raras y familiares d) Causas de muerte</p> <p>Detallar las fuentes de exposición durante el embarazo de la abuela materna (formación de los óvulos maternos)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trabajo de la abuela materna durante el embarazo – Fármacos durante el embarazo – Trabajo del abuelo materno durante el embarazo <p>Bloque ambiental (preconcepcional, concepcional, embarazo, posnatal) La toma de datos la distribuimos en los siguientes apartados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>General</i> (filiación e identificación, datos socioeconómicos y demográficos), vivienda (antes, durante el embarazo y posnatal), tabaco (antes, durante el embarazo y posnatal), ambiental exterior (barrio, guardería, escuela), estilos de vida durante el embarazo y posnatal, percepciones (antes, durante el embarazo y posnatal) 2. <i>Nutricional durante el embarazo y ejercicio físico</i> 3. <i>Historia obstétrica</i> (medicamentos, enfermedades, etc.) 4. <i>Historia radiológica</i> de los padres 5. <i>Historia laboral de ambos padres</i> 6. <i>Antecedentes del niño</i> (parto, neonatal, historia radiológica, enfermedades, vacunas, tratamientos, etc.) 7. <i>Lactancia materna</i> 8. <i>Nutricional del niño, con ejercicio físico y estilos de vida</i> <p>Tipo de tumor (datos sobre el tumor, diagnóstico, tratamiento y evolución)</p>
--

REGISTRO NACIONAL DE TUMORES INFANTILES

El Registro Nacional de Tumores Infantiles-Sociedad Española de Oncología Pediátrica (RNTI-SEOP) es la mayor fuente de datos sobre cáncer infantil en España⁴³. El RNTI-SEOP registra casos desde 1980: con más de 13.000 casos registrados es, junto con el de Gran Bretaña y Alemania, uno de los mayores registros de tumores infantiles en Europa. En la actualidad registra una media de 625 casos anuales. Sus indicadores de calidad son: la verificación microscópica del diagnóstico en más del 95% de los casos, seguimiento activo durante 5 años en más del 90% de los casos y cobertura media en España del 80% de la incidencia esperada del cáncer infantil. En Aragón, Baleares, Cataluña, Navarra y País Vasco, la cobertura es del 100%. La incidencia del cáncer infantil en España, a partir de los datos del RNTI-SEOP en la Agencia Internacional contra el Cáncer es de 142,3 casos (ambos sexos combinados, tasa media anual por millón de niños, ajustada por edad según la población estándar mundial). En la tabla 2 se muestra la incidencia media anual distribuida por edad y grupos diagnósticos⁴⁴.

La contribución del RNTI-SEOP puede ser del mayor interés en la coordinación de la recogida de datos, siempre de acuerdo con la Sociedad Española de Pediatría, la conformidad del los oncólogos pediatras responsables de

TABLA 2. Incidencia del cáncer infantil en España

	Tasas medias anuales por millón*				
	Específicas por edad			Cruda	Ajustada**
	0-4	5-9	10-14	0-14	0-14
Todos los tumores	193,5	115,7	103,6	132,1	142,3
I Leucemia	58,5	33,1	21,1	35,2	39,4
Ia Linfoide	49,4	28,5	14,8	28,6	32,6
Ib Mieloide aguda	7,0	3,1	4,0	4,5	4,9
II Linfomas	14,7	21,4	22,5	20,0	19,1
IIa Linfoma de Hodgkin	0,7	4,6	12,0	6,6	5,2
IIb Linfoma de no Hodgkin	14,0	15,3	10,6	13,0	13,4
III Tumores del SNC	32,6	31,5	27,0	30,0	30,6
IVa Neuroblastoma	33,3	4,3	0,2	10,6	14,4
V Retinoblastoma	9,1	0,9	0,0	2,8	3,8
VIa Tumor de Wilms	17,9	3,7	0,7	6,4	8,3
VIII Tumores óseos	2,1	8,6	15,5	9,6	8,1
VIIIa Osteosarcomas	0,4	4,9	9,6	5,6	4,5
VIIIc Sarcoma de Ewing	1,1	3,4	5,2	3,5	3,0
IX Sarcomas de tejidos blandos	15,8	8,0	7,0	9,7	10,7
IXa Rabdomiosarcomas	13,0	6,1	2,6	6,6	7,7
X Tumores células germinales	4,9	1,8	4,2	3,7	3,7

*Ambos sexos combinados.

**Ajustada por edad, población estándar mundial.

Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP)⁴⁵.

cada paciente y el consentimiento voluntario de los padres, de acuerdo con la legislación vigente.

COMENTARIOS FINALES

La documentación de la presencia o ausencia de los factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos aportará datos para el mejor conocimiento de la relación entre medio ambiente y las neoplasias en España, datos hoy por hoy desconocidos. Analizando los resultados obtenidos en la serie de casos registrados, se podrán formular hipótesis para realizar estudios epidemiológicos de casos-contróles y diseñar trabajos prospectivos de cohortes con los diversos países de la Unión Europea. La mejora del conocimiento de las complejas interacciones entre los factores de riesgo medioambientales y el cáncer pediátrico permitirá avanzar en los aspectos preventivos, no sólo de la oncología infantil y juvenil, sino de la época adulta. También aportará datos a los organismos gubernamentales para mejorar las políticas educativas y preventivas poblacionales contra el cáncer.

Finalmente, aprovechamos esta oportunidad para:

1. Pedir la ayuda de todos los pediatras hospitalarios y extrahospitalarios que atienden a niños oncológicos, para que informen a los padres y les ofrezcan la posibilidad de colaborar voluntariamente en el proyecto "Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico", contactando con la Unidad de Salud Medioambiental del Hospital Infantil La Fe de Valencia (<http://www.pehsu.org>). La ayuda de todos nuestros com-

pañeros será fundamental para avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos y conseguir su prevención a medio y largo plazo.

2. Agradecer públicamente la confianza de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer para financiar este ilusionante proyecto de investigación (<http://www.aecc.es/fundacion/proyectos.html>).

3. Agradecer la inestimable colaboración, asesoramiento y ayuda del profesor Dr. Rafael Peris Bonet, director del RNTI-SEOP, así como de Begoña Giner Ripoll, estadística del RNTI-SEOP, y de Andrés García Cano, becario del RNTI-SEOP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saracci R. Neoplasms. En: Detels R, Holland WW, Mc Ewen J, Omenn GS, editors. Oxford Textbook of Public Health. 3rd ed. New York: Oxford Univ Press, 1997; p. 1043-63.
2. Harris EL. Interactions between nature and nurture. En: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, editors. Cancer Prevention and Control. 1.ª ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 181-94.
3. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1994-2210.
4. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer 1991;63:993-9.
5. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. Rev Esp Pediatr 1999;55:166-77.
6. Quesnel S, Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. Pediatr Clin North Am 1997;44:791-808.

7. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program NIH Pub N° 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
8. López Andreu JA. Evaluación bio-psico-social de los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico [tesis]. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina, 1998.
9. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores de riesgo par las leucemias agudas infantiles. *An Esp Pediatr* 1999;50:439-46.
10. 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.
11. Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publications N° 149. Lyon, France, 1999.
12. Ferrís Tortajada J, García Castell J, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S. Factores de riesgo para los linfomas no hodgkinianos. *An Esp Pediatr* 2001;55:230-8.
13. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, García Castell J, Berbel Tornero O, Llinares Riestra E, et al. Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos. *Rev Esp Pediatr* 2001;57:445-57.
14. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Ortí Martín A, Aliaga Vera J, García i Castell J, et al. Salud medioambiental pediátrica: un nuevo reto profesional. *Rev Esp Pediatr* 2002;58:304-14.
15. United Nations Report. Children in the New Millenium: Environmental Impact on Health. Genève, CH, UN Publications; 2002.
16. Griffiths R, Sanders P. Reducing Environmental Risks. En: Detels R, Holland WW, Mc Ewen J, Omenn GS, editors. Oxford Textbook of Public Health. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1997; p. 1601-20.
17. U S Environmental Protection Agency. Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003. February 2003. (<http://www.epa.gov/ncea/raf/cancer2003.htm>)
18. Bolande RP. Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer* 1994;74:1674-9.
19. 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° 96), 1989; p. 1-15.
20. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H. Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* 1992;13:145-51.
21. 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° 96), 1989; p. 289-314.
22. Feingold L, Savitz DA, John EM. Use of job exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Control* 1992;3:161-9.
23. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 3):909-25.
24. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: Cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108:573-94.
25. Tomatis L. Prenatal carcinogenesis. En: Kakunaga T, Sugimura T, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Cell differentiation, genes and cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ N° 92), 1988; p. 121-32.
26. Napalkov NP. Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. *Cancer Detect Prev* 1986;9:1-7.
27. Alexandrov V, Aiello C, Rossi L. Modifying factors in prenatal carcinogenesis. *In Vivo* 1990;4:327-36.
28. Odone-Filho V, Critofani LM, Bonassa EA, Braga PE, Eluf-Neto J. *In vitro* fertilization and childhood cancer. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24: 421-2.
29. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schouten-van Meeteren AY, Boers H, Van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after *in vitro* fertilisation. *Lancet* 2003;361:309-10.
30. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2000;15: 604-7.
31. Klip H, Burger CW, De Kraker J, Van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Risk of cancer of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001;16:2451-8.
32. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: A review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122:778-88.
33. Anderson LM, Jones AB, Rice JM. Perinatal carcinogenesis: current directions. *Br J Cancer* 1991;63:1025-8.
34. Estrategia europea de medio ambiente y salud. Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo y al Comité Económico y social europeo. Bruselas, 11-6-2003.
35. Tumores Neonatales: factores etiopatogénicos, clínicos y evolutivos. Actualmente pendiente de lectura por el doctorando D Octavio Berbel Tornero en la Facultad de Medicina de la Universidad Literaria de Valencia.
36. US Environmental Protection Agency (USEPA). Critical Periods in Development. OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment Paper 2003-2.
37. Olshan AF, Anderson LM, Roman E, Fear NT, Wolff M, Whyatt R, et al. Workshop to Identify Critical Windows of Exposure for Children's Health: Cancer Work Group Summary. *Environ Health Perspect* 2000;108:595-7.
38. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Marco Macián A, Berbel Tornero O. Paediatric Environmental Health Speciality Units in Europe. For when? *Eur J Pediatr* 2004;163 (en prensa).
39. DeBaun MR, Gurney JG. Environmental exposure and cancer in children: a conceptual framework for the pediatrician. *Ped Clin N Am* 2001;48:1215-22.
40. Kilpatrick N, Frumkin H, Trowbridge J, Escoffery C, Geller R, Rubin L, et al. The environmental history in pediatric practice: a study of pediatricians' attitudes, beliefs, and practices. *Environ Health Perspect* 2002;110:823-7.
41. 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). Disponible en: <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>
42. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. Disponible en: <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html>
43. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTE-SEOP) estadísticas básicas 4. 1980-2001. Supervivencia 1980-1997. 2003. València: Universitat de València, 2003 [publicación en CD-ROM, ISBN: 84-370-5698-5].
44. Spain, National Childhood Cancer Registry. En: ACCIS-Automated Childhood Cancer Information System. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>