

TESIS DOCTORAL

Directores

Profesora Dra. D<sup>a</sup> Ana María Álvarez Silván

Profesor Dr. D. Manuel Nieto Barrera

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES  
CEREBRALES INFANTILES EN NUESTRO MEDIO

Departamento de Pediatría  
Unidad de Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil Virgen del Rocío  
Facultad de Medicina  
Universidad de Sevilla

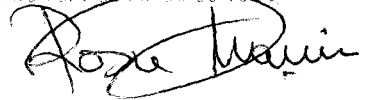
Julio Prado Mediano  
Sevilla, Septiembre de 2002

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 137 número 296 del libro  
Correspondiente.

Sevilla, 29 OCT. 2002

El Jefe del Departamento de Tesis



R.35.883

7/147



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA  
Avda. Sánchez Pizjuán, 4  
41009 SEVILLA  
Teléfonos 954 55 17 75 - 76 - 78  
Fax 954 90 59 70

### AUTORIZACIÓN DE PRESENTACIÓN DE TESIS.

Profesor Dr. D. Manuel Nieto Barrera ,profesor asociado del Departamento de Pediatría, Farmacología y Radiología, Jefe de gestión Neuropediátrica Hospital Infantil Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío, autorizo como director de la tesis de D. Julio Prado Mediano a la presentación de la misma con titulo "Epidemiología de los Tumores del Sistema Nervioso Central Infantil en nuestro Medio".

En Sevilla a 25 de Septiembre.

Profesora Dra. Ana Maria Álvarez Silván, Profesora asociada del Departamento de Pediatría, farmacología y Radiología, Jefe de la Unidad Oncológica Pediátrica del Hospital Infantil, autorizo como directora de la tesis de D. Julio Prado Mediano a la presentación de la misma con titulo "Epidemiología de los Tumores del Sistema Nervioso Central Infantil en nuestro Medio".

En Sevilla a 25 de Septiembre del 2002.

Firma Director

Firma Directora

Profesor Dr. Nieto Barrera.

Profesora Dra. Álvarez Silván

Firma Doctorando

Julio Prado Mediano.



En Sevilla a 25 de Septiembre del 2002.

R. 35.883

P/147

616110729  
i 19953948



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE  
FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA  
Avda. Sánchez Pizjuán, 4  
41009 SEVILLA  
Teléfonos 954 55 17 75 - 76 - 78  
Fax 954 90 59 70

## AUTORIZACIÓN DE PRESENTACIÓN DE TESIS.

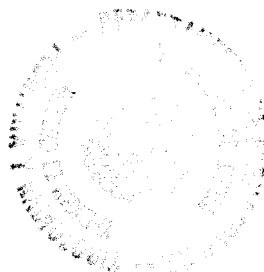
D. Julio Prado Mediano autoriza la presentación de su tesis doctoral con título "Epidemiología de los Tumores del Sistema Nervioso Central Infantil en Nuestro Medio.", dirigida por el Profesor Dr. D. Manuel Nieto Barrera y la Profesora Dra. Ana Álvarez Silván.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Julio Prado Mediano', written over a horizontal line.

Firma Doctorando

Julio Prado Mediano

En Sevilla 25 de Septiembre del 2002.



**A mis padres.**

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al profesor Dr. D. Manuel Nieto Barrera, Jefe de Gestión de Neuropediatría del Hospital Infantil "Virgen del Rocío" la oportunidad que me ha brindado de poder realizar la tesis en el Hospital Infantil, y a la profesora Dra. D<sup>a</sup>. Ana María Álvarez Silván, Jefe de la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil, por todo su apoyo, comprensión, y paciencia conmigo, hasta llevar a buen fin este trabajo de investigación.

Mi agradecimiento a todos los médicos de atención primaria que colaboraron desinteresadamente en el desarrollo de la tesis, respondiendo a la encuesta que realizamos para empezar a obtener datos:

Dr. Sale Coolí (Gibraleón), Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Pérez, Dr. Francisco Atienza, Dra. M<sup>a</sup> Angeles Infante (Los Rosales), Dr. Luís Fernández Pérez (Sevilla) y Dra. Eloisa Guerrero Domínguez, Dr. Juan José Morán Pérez (Almorrón), Dr. Juan P. Vázquez López, Dr. Eloy Rey González. (Alcalá de Guadaira), Dr. Manuel Tierra (Beas), Dr. Bernabé Gómez Sánchez (Fuente Palmera), Dr. Manuel de la Gala Delgado (Córdoba), Dr. José Luís Rebollo (Carmona), Dr. Miguel Montero Jara (El Ejido), y a todos los que han colaborado en el trabajo.

Al Dr. D. Aurelio Cayuela su apoyo en el análisis estadístico.

A las Consejerías de Medio Ambiente, Industria y Energía, Compañía Sevillana de Electricidad, Centros Meteorológicos Territoriales de Andalucía

Occidental y Oriental y al Instituto Estadístico de Andalucía, por su colaboración.

A mi padre por la ayuda en la obtención de datos de los cuestionarios vía telefónica. A mi tío, Dr. D Sebastián Prado por su apoyo y ánimo para realizar la tesis.

A mi amigo el Dr. D. José Gascón por la recogida de los datos de la provincia de Huelva.

Al Profesor Dr. D. Peris Bonet , Director del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) por su colaboración al remitirme los datos sobre la incidencia de tumores en Andalucía.

A mi cuñado Manolo Cabrera, por la ayuda que me prestó cada vez que me hizo falta, cuando me encontraba con dificultades técnicas en el aspecto informático.

A mis padres por el apoyo constante, a lo largo de mi historia académica y por ayudarme a superar dificultades personales.

A mi novia M<sup>a</sup>. José Pineda por su cariño y comprensión.

Y para finalizar, y principal motivo de que hoy estemos aquí, un recuerdo muy especial a todos los niños de la Unidad de Oncología Infantil, y nuestros mejores deseos de un porvenir saludable y lleno de ilusiones.

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
1.1.	Cáncer: Aspectos generales .....	6
1.2.	Epidemiología del Cáncer.....	13
1.2.1	Datos Históricos.....	14
1.2.2	Estudios Epidemiológicos.....	21
1.2.3	Selección de Conceptos Epidemiológicos y Estadísticos.....	30
1.2.4	La importancia del problema del Cáncer .....	32
1.2.5	Factores Etiológicos .....	36
1.2.5.1.	Determinantes Genéticos .....	36
1.2.5.2.	Determinantes Ambientales .....	38
1.3.	Epidemiología del Cáncer Infantil .....	52
1.3.1	Predisposición Hereditaria al Cáncer Pediátrico.....	61
1.	Alteración de la constitución cromosómica ...	62
2.	Herencia Mendeliana .....	64
a.	Desordenes Autosómicos Dominantes .....	64
b.	Desórdenes Autosómicos Recesivos .....	70
1.3.2	Ecogenética .....	71
1.3.3	Factores Exógenos .....	72
<b>2</b>	<b>EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TSNC INFANTIL .....</b>	<b>80</b>
2.1.	Clasificaciones de los TSNC .....	80



2.2.	Características Epidemiológicas de los Tumores Cerebrales Infantiles.....	89
2.3.	Clínica de los TSNC.....	101
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	106
4	MATERIAL Y MÉTODO .....	108
4.1	Material: Descripción de obtención de Datos.....	108
4.2	Análisis descriptivo de los datos .....	119
4.2.1	Factores de riesgo personales .....	119
4.2.2	Factores de riesgo parentales .....	130
4.2.3	Factores de riesgo Exógenos y/o medioambientales.....	132
4.3	Método.....	149
4.3.1	Estudios Ecológicos: E. descriptivos o exploratorios.....	150
4.3.2	Análisis Estadístico .....	151
5	RESULTADOS.....	153
5.1	Análisis Descriptivo de los Resultados .....	153
5.1.1	Valores medios. Incidencia en Andalucía. Nivel de significación estadístico "p" .....	153
5.1.2	Resultados por Porcentaje de los TSNC según los Datos Personales.....	155
5.1.3	Resultado por Porcentaje de los TSNC según los Datos Parentales .....	160
5.1.4	Resultado por Porcentaje de los TSNC según los Datos Exógenos ó Medioambientales.....	161
5.2	Relación de cada Ítem con los grupos Histológicos .....	167

5.2.1	Relación de los datos personales con los grupos Histológicos .....	167
5.2.2	Relación de los datos Parentales con los grupos Histológicos .....	172
5.2.3	Relación de los datos Exógenos con los grupos Histológicos .....	174
5.3	Clasificación de los resultados contrastados y no contrastados.....	179
5.3.1	Parámetros contrastados con valores relativos .....	179
5.3.2	Parámetros no contrastados.....	179
6	DISCUSIÓN .....	180
6.1	Ítems contrastados con valores relativos .....	183
6.2	Ítems no contrastados con valores relativos .....	203
7	CONCLUSIONES.....	217
7.1	Valores contrastados .....	217
7.2	Valores no contrastados .....	220
8	BIBLIOGRAFÍA.....	222

# 1. INTRODUCCIÓN.

## 1.1 CÁNCER: ASPECTOS GENERALES

Normalmente son utilizados de forma indistinta los términos de cáncer, tumor maligno y neoplasia tanto por los profesionales, como por el público en general. Neoplasia es una neoformación hística resultante de la proliferación exagerada de elementos celulares de un tejido organizado con tendencia a persistir y a crecer de forma ilimitada.<sup>1</sup> (Cueto Espinar A,1991).

La propiedad fundamental de la célula cancerosa es la pérdida de la capacidad de controlar su crecimiento y división. Las células malignas se dividen cuando y donde no deberían hacerlo, siendo el resultado de su proliferación desorganizada, la formación de una neoplasia. Si bien las causas de enfermedad pueden ser amplias y diversas, todas ellas actúan sobre un estrato genético común dentro de la célula.<sup>2</sup> (Santos Eugenio,1987).

La enfermedad que llamamos cáncer o neoplasia, se define por cuatro características que describen la forma en que las células cancerosas actúan de un modo distinto a las células normales de las que proceden<sup>3</sup>: (Mendelsohn John,1994).

1. **Clonalidad**. El cáncer se origina de una única célula progenitora que prolifera y da lugar a un clon de células malignas.

2. **Autonomía**. El crecimiento no es regulado de forma adecuada por las influencias bioquímicas y físicas normales del organismo.

3. Anaplasia. Existe ausencia de diferenciación celular normal y coordinada.

4. Metástasis. Las células cancerosas se extienden y diseminan a otras partes del cuerpo.

Algunas de las propiedades mencionadas pueden verse en células normales, no malignas, durante ciertas épocas y en una cantidad variable, por ejemplo, en la embriogénesis y cicatrización de heridas. En las células cancerosas sin embargo, estas características tienen un grado inapropiado o excesivo.

El proceso por el cual una célula normal se transforma en maligna con estas características se denomina "transformación maligna"<sup>3</sup>. (Mendelsohn John, 1994).

El material genético celular implicado en los procesos tumorales sólo ha empezado a estar al alcance de los científicos cuando las modernas técnicas de genética molecular y bioingeniería han podido ser aplicados a estos problemas, dando como resultado el estudio de los oncogenes<sup>2</sup>. (Santos Eugenio, 1987).

Los mecanismos moleculares que producen las alteraciones están siendo estudiados, pero fundamentalmente son de dos tipos:

1. Los oncogenes. Son genes que pueden producir transformación maligna cuando se expresan de forma inadecuada debido a mutación, ampliación o a una nueva disposición. Normalmente codifican factores de crecimiento, receptores, otras moléculas implicadas en las vías de transducción de la señal, o factores de transcripción que regulan la expresión genética.

2. Genes supresores. Inhiben el crecimiento celular y pueden inducir la muerte celular programada. Están implicados en la génesis tumoral cuando se pierden o se inactivan.

Se ha descubierto que los oncogenes (genes que producen cáncer) se originan por diversos mecanismos, a partir de genes celulares normales, conocidos como protooncogenes (cualquier gen implicado directa o indirectamente en el control del crecimiento y división celular. Una sola mutación puntual transforma un protooncogen en un gen cancerígeno activo). Se ha afirmado que el reconocimiento y el aislamiento de los oncogenes celulares han supuesto la base para el avance de los mecanismos que dan origen a la enfermedad<sup>2</sup>. (Santos Eugenio ,1987).

El cáncer es casi siempre de procedencia clonal, teniendo su origen en una sola célula. Se necesitan muchas mutaciones genéticas para que una célula produzca un tumor maligno. Las mutaciones que originan el cáncer pueden heredarse a través de las células germinales o pueden ser adquiridas por las células somáticas. Los protooncogenes celulares son la diana de los fenómenos exógenos-endógenos<sup>4</sup>. (Korsmeyer S J ,1994).

Fue Hipócrates (460-330 antes de J.C) quien describió por primera vez el cancer utilizando el término "carcinosis y carcinoma" y definió su grave pronóstico<sup>12</sup> (Shimkim MB,1977).

El fué quien estableció las bases de la epidemiología y el primero en describir el concepto general de la influencia del medio ambiente sobre la enfermedad.

El cáncer infantil es una enfermedad genética al ser consecuencia de una alteración de la estructura de un gen en el interior de la célula. Sin embargo, el cáncer no es una enfermedad hereditaria en la gran mayoría de los casos; las alteraciones genéticas asociadas con tumores son casi siempre producidas intrauterino pero no por herencia.

Hay que tener en cuenta que el cáncer es una enfermedad que actúa indiscriminadamente en ricos y pobres, obesos y delgados, ancianos y niños. Por este motivo intentamos valorar la influencia que tienen los factores ambientales en la etiología del cáncer infantil, puesto que si conseguimos modificar el ambiente, esos cánceres pueden ser potencialmente evitables.<sup>5</sup> (Cairns John, 1987).

La prevención primaria en el cáncer consiste en evitar el desarrollo inicial del proceso cancerígeno en las células. Esto sólo puede alcanzarse cuando se conoce una o varias causas del proceso. La salud pública ha contribuido esencialmente al conocimiento de las causas del cáncer humano desde el siglo XVIII: "Cuando Ramazzini señaló que las monjas mostraban un alto riesgo de cáncer de mama o cuando Percival Pott comprobó la elevada incidencia de cáncer escrotal entre los deshollinadores"<sup>1</sup> (Cueto Espinar A 1991).

A la hora de implicar un determinado agente en la etiología del cáncer, desde el punto de vista epidemiológico, es necesario tener en cuenta los principios de causalidad, de los que hablaremos más adelante. Las neoplasias, como cualquier otro proceso patológico que afecte a un ser vivo, son resultado final de dos series de circunstancias interrelacionadas. La primera engloba la constitución o dotación genética del sujeto (factores

endógenos) y la segunda la actuación de un agente carcinógeno (factores exógenos).

**Factores endógenos (Genética):** Existen casos de agregaciones familiares que no pueden ser explicadas solo por factores exógenos; como por ejemplo : La adenocarcinomatosis hereditaria o síndrome de cáncer familiar tipo 1. En ocasiones, se encuentran alteraciones genéticas cromosómicas o no, que favorecen el cáncer. Hay enfermedades hereditarias que predisponen al cáncer infantil, como las facomatosis: (neurofibromatosis con herencia autosómica dominante y posibilidad de tumores cerebrales, sarcomas, etc. Esclerosis tuberosa también de herencia autosómica dominante y posibilidad de tumores cerebrales, etc). Sea cual fuera la causa inicial por la que una célula normal se transforma en cancerosa y transmite a su descendencia esta alteración, es necesario que esta modificación se encuentre impresa en su ADN<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991)

**Factores Exógenos (Ambiente):** La identificación de factores exógenos o ambientales relacionados con la etiología del cáncer se basa en estudios epidemiológicos, de casos-contróles y de cohortes. El problema es el tiempo de duración de estos estudios. Una vez detectado el papel de un cierto factor, su carcinogenicidad suele identificarse por estudios de laboratorio. Otra forma de aproximación al conocimiento de los factores relacionados con el cáncer es la vigilancia epidemiológica de su morbimortalidad. Esta vigilancia permite conocer variaciones de incidencia, prevalencia y de mortalidad según el área geográfica en relación con otras variables. Como puede ser edad, raza, clase social, etc. Además, permite detectar cambios en determinados grupos ocupacionales a lo largo del tiempo, lo cual a su vez puede servir de base para investigaciones más profundas.

En el momento actual existen diversos factores (tabaco, dieta, alcohol, ambiente de trabajo) a los que se le consideran relacionados con el cáncer<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991).

El cáncer representa uno de los mayores problemas no sólo para la salud pública y la medicina preventiva, sino para la ciencia en general.

La magnitud del cáncer se puede medir por los años potenciales de vida perdidos. El cáncer produce el mayor número de años potenciales de vida perdidos con respecto a la expectativa de vida. La epidemiología descriptiva del cáncer en los niños, presenta algunas diferencias con respecto a la de los adultos. La neoplasia más frecuente en estas edades es la leucemia, seguido por los tumores primarios del sistema nervioso central con un porcentaje del 20,7%<sup>7</sup> según (Robinson L L,1997) y un 17,8%<sup>1</sup> según (Cueto Espinar A,1991).

La tendencia actual es agrupar las diferentes neoplasias de acuerdo con la 9ª revisión de la clasificación internacional de la enfermedad, por el lugar de origen y por sus características histológicas<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991).

Las neoplasias se clasifican en estadios ó etapas según su extensión; y ello determinará su pronóstico.

Así, centrándonos en el tema de esta tesis los tumores del sistema nervioso central, tanto benignos como malignos, producen alteraciones neurológicas<sup>1</sup> (Cueto Espinar A,1991). El lenguaje de la neurooncología difiere del de la oncología médica, de forma que términos familiares como "benignos" y "malignos" tienen diferentes connotaciones, cuando se refieren



al sistema nervioso central, puesto que muchos tumores primarios del sistema nervioso central presentan características microscópicas de tipo benigno y crecen con lentitud, sin embargo, pueden ser incurables, como ocurre en los tumores de tronco. Así tumores de características anatomopatológicamente idénticas pueden presentar pronósticos muy diferentes, dependiendo de su localización y de las posibilidades quirúrgicas y de la edad del paciente. Con pocas excepciones los tumores no suelen metastatizar fuera del sistema nervioso central, no obstante la práctica totalidad de los tumores cerebrales pueden diseminarse de forma difusa a través de las leptomeninges<sup>6</sup> (Hochberg F,1994).

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER.

La epidemiología del cáncer es una disciplina analítica centrada en los patrones de distribución de las neoplasias en el hombre, enfocando la enfermedad en la población y no en el individuo, y cuyo objetivo principal es la prevención más que la curación. Se ha establecido recientemente que los estudios epidemiológicos han contribuido al conocimiento del cáncer por cinco vías<sup>8</sup>. (Doll R, 1980):

1. Mediante la demostración de variaciones en la incidencia según geografía y clima.
2. Correlacionando la incidencia de cáncer y la prevalencia de determinadas costumbres y agentes ambientales en diferentes comunidades.
3. Por la experiencia obtenida de la comparación de personas con cáncer y sin él.
4. Eliminando agentes sospechosos y observando los resultados posteriores.
5. Haciendo observaciones cuantitativas que prueban la aplicabilidad a los humanos de modelos animales de los mecanismos por los cuales se produce la enfermedad.

Históricamente la epidemiología se ha desarrollado en relación con los estudios de enfermedades infecciosas agudas<sup>9</sup>. (Fox JP, 1970). Actualmente las enfermedades crónicas no infecciosas, como el cáncer han aumentado en cifras relativas y absolutas, provocando un cambio de interés en los epidemiólogos. Como resultado de estas observaciones la tendencia actual es la especialización en las áreas de las enfermedades crónicas.

En un principio la identificación de la causa de una enfermedad crónica parece tarea fácil. Sin embargo, el cáncer como otras enfermedades crónicas, raramente tiene una causa única. Así que los epidemiólogos deberán determinar una serie de factores que incluyen: diferencias de edad, sexo, raza, estilo de vida, origen genético, estado de salud del paciente, y exposición a uno ó más agentes causales del cáncer.

Además, el cáncer no es una enfermedad única, sino que constituye un grupo con más de 100 entidades patológicas y epidemiológicamente distintas<sup>10</sup> (Ackerman L V, 1970). De manera que la epidemiología del cáncer exige una estrecha combinación entre pensamiento lógico, y el conocimiento médico y bioestadístico.

Los investigadores emplean generalmente en sus trabajos uno de los siguientes tipos de estudios epidemiológicos<sup>11</sup> (Newel G R, 1984)

\*Estudios descriptivos sobre la distribución y progresión de la enfermedad de la población.

\*Estudios analíticos de hipótesis sugeridas por estudios descriptivos.

\*Estudios experimentales respecto al efecto en la población de manipulaciones de la influencia del ambiente, mejorándolo, o mediante la introducción de medidas preventivas, curativas o perfeccionamiento de los servicios.

### 1.2.1 DATOS HISTÓRICOS.

La palabra epidemiología, que deriva del griego, está compuesta por "epi" que significa "*arriba*", "*encima*", o "*sobre*"; "demos" que significa "*pueblos*" y "logos" que significa "*estudio*". Quiere decir que se trata de una ciencia sobre la comprensión de todos los factores relacionados con la

incidencia de la enfermedad en la población. Por tanto implica un estudio de poblaciones enfermas o sanas y su relación con los factores ambientales.<sup>11</sup> (Newel GR,1984).

#### 1.2.1.1 EL COMIENZO DE LA ESTADÍSTICA APLICADA A LA MEDICINA.

Muchos tratados publicados desde finales del siglo XVI y XVII se ocuparon de las estadísticas de la población. Progresivamente estos datos fueron convirtiéndose en una medida de morbilidad y mortalidad, pero no se utilizaron estadísticamente hasta que John Graunt escribió "La estadística vital" en 1772. Graunt estudió estos datos para establecer las tasas de nacimiento, muerte, morbilidad y por tanto, el estado de salud de la comunidad. Observó un mayor índice de nacimientos del sexo masculino que femenino, mayor frecuencia de muerte infantil y mayor tasa de mortalidad urbana que rural. Aunque Graunt parece haber captado el significado de la Bioestadística, fue William Petty quien utilizó estos datos con el fin de impulsar la aprobación de leyes y normas para fomentar la salud pública.

Cuando Fanchou obtuvo datos estadísticos en París entre 1830-1840 y Rigoni-Stern en Verona entre 1770 y 1839, fue cuando la estadística del cáncer emergió con el sentido moderno<sup>13,14</sup>. (Fanchou S,1843. Rigoni-Stern D,1842). El análisis de Rigoni-Stern de los datos tales como la edad, sexo, profesión, se asemejan a los estudios demográficos modernos sobre el cáncer. Obtuvo las siguientes conclusiones:

1. Que la incidencia del cáncer crecía con la edad.
2. Que la frecuencia del cáncer de mama está en relación inversa con la incidencia del cáncer de útero para los diferentes grupos de edad.

3. Que las mujeres solteras tienen un mayor riesgo de contraer cáncer, especialmente de mama.

4. Que las casadas contraen cáncer de útero más frecuentemente que las solteras.

5. Que el cáncer es más frecuente en la ciudad que en los suburbios.

6. Que el cancer de diferentes localizaciones anatómicas probablemente tienen diferentes causas<sup>15</sup>. (Scotto J,1969).

### 1.Fuentes de datos.

Para acercarnos a comprender el problema del cáncer con suficiente seriedad, es necesario disponer de fuentes de datos de una calidad adecuada, ya que las cifras de incidencia y mortalidad, son de gran importancia, y deben elaborarse con información lo más exacta posible.

a).Certificado de defunción: Esta fuente, es por regla general de escasa confianza, por la defectuosa cumplimentación de los datos contenidos en ella. A pesar de su relativa fiabilidad sigue siendo muy utilizada ante la falta de otro tipo de información. Por otra parte la calidad de las cifras de incidencia depende de la existencia de registros de tumores adecuados<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991).

b).Supervivencia: De pacientes con cáncer: El "grupo de resultados finales", es un sistema para informar sobre la supervivencia de pacientes cancerosos, que fue desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer. Se han publicado una serie de informes de supervivencia; el primero en realizarse fue en 1976<sup>16</sup>. (Axtel LM,1976).

Es la mayor colección de datos de supervivencia de pacientes cancerosos del mundo, que cubre 450.000 pacientes. Estos registros están

basados en dos poblaciones (Connecticut, y California) y dos hospitales universitarios (Charity Hospital de Nueva Orleans y el Hospital Universitario de Iowa).

c). **Vigilancia, epidemiología y resultados finales (VERF):** Para controlar continuamente la incidencia del cáncer, la supervisión periódica representada por la tercera revisión nacional del cáncer en Estados Unidos se transformó en un sistema de información continuo constituido por once registros (once distritos sanitario). Este es el llamado programa de vigilancia, epidemiológica y resultados finales (VERF)<sup>17</sup> (Young JL,1976). Mediante la actividad de vigilancia se intenta registrar con la mayor exactitud todos los casos de cáncer que ocurren dentro de un área geográfica específica. Además del seguimiento de los casos identificados proporciona informaciones respecto al tratamiento y supervivencia. Si bien estos registros no son representativos de la población de Estados Unidos, son muy útiles, pues como grupo ofrecen datos sobre grupos étnicos, incluyendo indios americanos, japoneses, chinos, polinesios, es decir según raza.

La importancia de estos registros basados en la población es que provienen en gran parte de tasas bastantes exactas de la incidencia del cáncer por lugares, edad y raza. Esto permite a los epidemiólogos vigilar los cambios en la incidencia a lo largo del tiempo y hacer comparaciones entre grupos étnicos y geográficos con la confianza de que los datos son exactos.

d). **Registro del cáncer en los hospitales:** Desde el punto de vista epidemiológico, los registros de los hospitales son más útiles como fuentes de casos para estudios comparativos o como parte de un sistema de vigilancia del registro de una población.

e). **Incidencia internacional del cáncer:** Las diferencias en la incidencia del cancer internacionalmente tienen gran interés y han contribuido a la

noción actual de que el cáncer está producido por factores ambientales. Existe un gran número de registros del cáncer por todo el mundo. Se han archivado datos de muchos de ellos bajo la tutela de la Organización Mundial de la Salud<sup>18</sup>. (Waterhouse J,1976). Un ejemplo de ello, es el libro publicado con el título "Incidencia del cáncer en los cinco continentes" volumen III, que publica los datos de 58 poblaciones. Al ser una población tan heterogénea hay que tener cuidado con las comparaciones de los datos de la incidencia internacional del cáncer a causa de las diferencias en las formas de recolección de los datos y su procesamiento en las distintas partes del mundo.

#### 1.2.1.2 CÁNCER DE MAMA.

Bernardino Ramazzini en 1713 fue el primero en observar que el cáncer de mama era más frecuente en las religiosas que en que el resto de las mujeres<sup>19</sup>.(Ramazzini B,1964). En 1913 Stevenson encontró que la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue más alta en las mujeres solteras que en las casadas mayores de 45 años<sup>20</sup>. (Stevenson THC,1915). El primer estudio controlado de cancer de mama se hizo en 1926 por Lane-Clay, quien demostró la existencia de diferencia en la historia matrimonial y reproductiva de las pacientes y evidencia de predisposición familiar en mujeres inglesas con cáncer de mama frente a mujeres control<sup>21</sup> (Lane Clay JE,1926).

De Ward fué el primero en presentar datos que apoyan una diferencia etiológica para el cáncer de mama en la pre y posmenopáusica, mientras que Staszewski encontró una relación entre cáncer de mama y la menarquia<sup>22</sup>. (De Ward F,1963).

La baja incidencia del cáncer de mama en las mujeres casadas no ha sido relacionada con el número de hijos; sin embargo, lo fue la edad de la

mujer en el primer embarazo, siendo MacMahon y colaboradores en 1960 quienes lo observaron<sup>23</sup>. (MacMahon B,1970).

#### 1.2.1.3 CÁNCER DE CÉRVIX .

En 1931 Smith dirigió el primer estudio controlado sobre la relación del cáncer cervical con el nivel socioeconómico y encontró que la mayor frecuencia de enfermedad fue observada en las clases más bajas<sup>24</sup>. (Smith FR,1931). Otros estudios han sugerido que el nivel cultural o posiblemente factores genéticos pueden estar relacionado con la enfermedad: ya que raramente se ha observado cáncer de cérvix entre las mujeres judías<sup>25</sup>. (Clemmensen J,1965). Ganon y Rojel encontraron que la promiscuidad sexual puede ser un factor importante en la etiología del cáncer de cérvix<sup>26,27</sup> (Ganon F,1950. Rojel J,1953). En el estudio dirigido por Ganon no se encontró casos de cáncer de cérvix durante un período de veinte años entre religiosas de conventos canadienses. La importancia de la actividad sexual en la etiología del cancer cervical fue sugerida por Rojel, quien comunicó una mayor proporción de cancer de cérvix entre las prostitutas que entre las mujeres control. Todos estos hallazgos sugieren una probable relación causa-efecto entre la sexualidad y el riesgo de cáncer de cérvix.

#### 1.2.1.4 NUTRICIÓN.

La variación en la constitución de los componentes de la comida pueden explicar las diferentes incidencias en el cáncer. En el año 1849 Bennett sugirió que la sobrealimentación podía tener algún origen en la formación del cancer<sup>28</sup> (Hoffman FL,1937). En 1908 William observó la baja frecuencia de cáncer en personas fundamentalmente vegetarianas; estableciéndose la asociación dentro del cáncer y la civilización. En 1926 surgió la idea de que la comida rica particularmente en carnes, contribuía a la génesis del cáncer y que podía estar relacionada a éstasis intestinal o al



uso de conservantes<sup>29</sup> (Williams WR,1908). El primer estudio control no evidenció una asociación consistentes entre dietas y cancer<sup>30</sup>. (Stocks P.1933). En los últimos veinte años ha habido numerosos estudios que sugieren que el exceso de grasas y la reducción de fibras pueden desempeñar un papel en el cáncer de mama y de colon. Recientemente Doll ha dicho que: "La investigación conjunta de epidemiólogos y especialistas de laboratorio, sobre los factores dietéticos ofrecen la luz para el descubrimiento de nuevas vías de prevención del cáncer en un futuro próximo"<sup>8</sup> (Doll R,1980).

#### 1.2.1.5 MEDIO AMBIENTE.

Schneiderman ha agrupado la mayoría de trabajos de la Epidemiología y Bioestadística en la investigación del cáncer en tres áreas<sup>31</sup> (Schneiderman MA,1977):

1.-Trabajos dirigidos al reconocimiento general de la contribución del medio ambiente al cancer.

2.-Reconocimiento del papel de las interacciones genéticas y ambientales en el desarrollo de alteraciones y en el origen del cáncer, mostrando ejemplos de efectos genéticos y ambientales, en el cáncer de la infancia. Así como la existencia de grupos familiares y marcadores específicos, y también de antígenos y anomalías celulares, cromosómicas que pueden estar asociadas con su susceptibilidad al cáncer.

3.-Influencias en la orientación de la investigación del cáncer mediante la comprobación de las hipótesis epidemiológicas. Cita como ejemplos la hipótesis vírica para la transmisión del cáncer, agrupando ciertos tumores en el tiempo y en el espacio y cita también el concepto de vigilancia inmune.

Muchos de estos trabajos ofrecen los primeros pasos en la determinación de los factores de riesgo asociados al medio ambiente, en la génesis del cáncer y/o el reconocimiento de la asociación de los factores de riesgo con algunas localizaciones específicas del cáncer.

### 1.2.2 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La primera intención de los estudios epidemiológicos del cáncer es investigar las causas del mismo. Sistemáticamente los investigadores comienzan con la hipótesis de la asociación de un factor etiológico sospechoso con un tipo específico de cancer. Las hipótesis pueden tener su origen en experimentos animales, observaciones clínicas, observaciones de diferencias geográficas, cambios en la incidencia del cáncer o a través del tiempo, diferencias internacionales u otras sutiles observaciones o razonamientos inductivos. Los estudios especiales intentan habitualmente probar una hipótesis epidemiológica. El problema es si existe una asociación entre el factor etiológico sospechoso y el cáncer y si es así, ¿Es esta asociación realmente causal?.

Algunos de estos estudios que se han realizado son:

- \*Asociación del cáncer de pulmón con fumadores de cigarrillos.
- \*Evidencia de que los inmigrantes adquieren el tipo de cáncer de intestino grueso propio del país al cual han emigrado.
- \*Las enormes diferencias en la incidencia de cancer en las diferentes partes del mundo.
- \*Una gran asociación entre la dieta y alguna forma de cáncer.
- \*Descubrimiento de carcinogénicos industriales.

\*Determinación de la relación dosis-respuesta a la exposición de la radiación ionizante y el posterior desarrollo de cáncer en los humanos.

#### 1.2.2.1 ASOCIACIÓN Y CAUSALIDAD.

Cuando se descubrieron los microorganismos y se asociaron con la enfermedad se creyó que la causa real de ésta había quedado identificada. Los microorganismos por tanto, significaban enfermedad; la falta de microorganismos no enfermedad. Pero con el avance del conocimiento médico, se observó que este proceso no era tan simple. Porque aunque los microorganismos eran necesarios para el origen de la enfermedad, había otros factores que estaban relacionados con su causa. A partir de aquí se desarrolló el concepto de "entramado causal". Básicamente el entramado causal significaba representar la relación e interrelación de los factores que contribuyen a la aparición de la enfermedad. Este entramado de causalidad es un importante concepto de la epidemiología del cáncer ya que intenta reducir el campo de estudio y examinar sólo algunas variables. Frecuentemente se olvida la visión de conjunto. La relación entre variables y enfermedad no ha sido determinada, y en realidad esas interacciones son muy complejas. Para planificar acertadamente las medidas preventivas hace falta comprender tanto la relación del factor con el resto del entramado como con la enfermedad misma.<sup>11</sup> (Nerwel GR,1984).

Decimos que dos variables están asociadas cuando la distribución de una vía está afectada por el conocimiento del valor de la otra<sup>32</sup> (Armitage P,1971). Un ejemplo de esto lo tenemos en la asociación Tabaco-Cáncer donde una parte de los que desarrollan cancer de pulmón son fumadores. Si esta parte es mayor de lo que cabría esperar estadísticamente basándose en las frecuencias de fumadores y casos de cáncer de pulmón en la población, entonces se puede decir que hay una asociación estadística entre el tabaco y el cáncer de pulmón.

Las asociaciones las podemos dividir en no causales o secundarias y causales<sup>33</sup> (MacMahon B,1979). Por tanto, la detección de una asociación estadística, no significa necesariamente una asociación causal. De esta forma podemos demostrar que la mayor parte de las asociaciones estadísticas son secundarias. Un ejemplo de ello lo tenemos en la relación entre el número de amantes y el desarrollo del cáncer cervical. Pero también hay sospecha de que hay un agente transmitido en el acto sexual que podría causar cáncer cervical, en lugar del número de amantes. En definitiva, el número de amantes no se puede decir que cause cáncer cervical. Por tanto los investigadores deben ser muy precavidos en la presentación de sus resultados como causales cuando solamente se han encontrado asociaciones secundarias.

Puesto que la causa de enfermedad no está claramente definida, es difícil juzgar si una asociación está relacionada causalmente con una enfermedad. La significación causal de una asociación es un tema de discusión que trasciende cualquier afirmación o probabilidad estadística<sup>34</sup> (Stolley PD,1977). Se han desarrollado varios criterios para ayudar a determinar si un factor determinado está relacionado causalmente con una enfermedad<sup>32</sup> (Armitage P,1971).

Veremos a continuación cinco criterios de causalidad:

#### 1. Intensidad de la asociación.

Cuanto más fuerte sea la asociación, más probable es su causalidad. La asociación entre cáncer de pulmón y tabaco determinó un incremento relativo del riesgo diez veces mayor<sup>35</sup> (Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health,1979), mientras que la asociación entre leucemia y tabaco ,fue de dos veces o menos<sup>36</sup> (Hammond EC,1966). Riesgos relativos de tres veces se consideraron más que moderados. Riesgos

relativos entre 1 y 3 requieren cuidadosa interpretación. A medida que aumenta el riesgo la probabilidad de asociación causal es mayor.

## **2. Respuesta o consistencia.**

Si los resultados de varios estudios son iguales, la asociación es más probablemente real que espúrea. Por otro lado, si varios estudios resultados distintos, se puede dudar de una asociación causal.

## **3. Plausibilidad biológica.**

Una asociación debe tener un fundamento cierto en el conocimiento biológico. Es más convincente si se han hecho observaciones similares en sistemas celulares o animales, aunque éstas no constituyen prueba absoluta de causalidad. Un mecanismo fisiológico plausible añade intensidad a una asociación causal supuesta.

## **4. Secuencia temporal.**

La exposición a los factores etiológicos sospechosos deben ser al inicio de la enfermedad. Con periodos relativamente largos de cáncer latente este concepto se hace particularmente importante. La determinación del momento exacto de la exposición o duración del periodo de latencia puede ser difícil ó imposible. Si, por ejemplo, se examina la dieta de los pacientes con cáncer de pulmón y en los sujetos a control y se encuentra un déficit de vitamina A en la dieta del primero, es difícil saber si el déficit es resultado del cancer o si es una condición preexistente y ha contribuido al desarrollo de la enfermedad. La diferenciación entre las dos posibilidades afectará a la conclusión sobre la causalidad de la relación.

## 5. Dosis-respuesta.

Casi todos los agentes que producen cáncer tienen una relación dosis-respuesta entre exposición del agente y desarrollo del cáncer. Es importante al examinar datos epidemiológicos establecer una relación dosis-respuesta si es posible. El riesgo de desarrollar leucemia tras las radiaciones ionizantes de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki demostró claramente dicha relación<sup>37</sup> (Beebe GW,1978).

Todos estos criterios son importantes en la evaluación de la causalidad y deben utilizarse como una escala con la que juzgar el supuesto. En resumen, debe prevalecer un buen juicio epidemiológico tanto como el buen juicio clínico. A continuación voy a describir los distintos estudios epidemiológicos:

### 1.2.2.2 OBSERVACIÓN DE CASOS.

La importancia de la observación clínica por médicos y oncólogos se demuestra a lo largo de la historia reciente de la medicina. Por ejemplo Sir Percivall Pott, relacionó el cáncer de escroto en los deshollinadores con su exposición al hollín<sup>12</sup> (Shimkin MB,1977). Oschsner relacionó el tabaco con el cáncer de pulmón<sup>38</sup> (Cole P,1971). En 1971 un ginecólogo observa un brote de ocho mujeres jóvenes, con un adenocarcinoma de células claras de la vagina, un tumor poco frecuente salvo en edad avanzada. Esto llevó a un estudio comparativo que demostró una intensa asociación con la exposición uterina al dietilestilbestrol<sup>39</sup> (Herbst AL,1971).

Esta es una fuente importante para la generación de hipótesis, que pueden entonces ser comprobadas mediante estudios epidemiológicos más rigurosos, investigaciones de laboratorio o ambos.

Dentro de este apartado se encuentran los estudios descriptivos: "Estudios Ecológicos" en el que nos basamos en nuestro estudio.

### 1.2.2.3 ESTUDIOS DE COMPARACIÓN DE CASOS.

Los estudios de comparación de casos, también llamados estudios caso-control, estudios de historias de casos y estudios retrospectivos, componen la mayor parte de las investigaciones activas en la epidemiología del cancer. Si se hacen adecuadamente establece una gran cantidad de información que se recoge pronto y a bajo coste. En estudio de comparación de casos, la frecuencia de un supuesto factor etiológico se compara en un grupo de personas que padecen cáncer (casos) y un grupo que no lo padece (controles). Si se encuentra una mayor frecuencia del factor etiológico supuesto entre los cancerosos que entre los sanos, puede indicar una asociación entre el factor y la enfermedad. En este tipo de estudios el investigador comienza con la enfermedad y retrocede para asegurarse del factor etiológico sospechoso, por lo que se puede utilizar el término (retrospectivo)<sup>11</sup>.(Nerwel GR,1984).

Un ejemplo clásico de estudio de comparación de casos es la investigación de historia de tabaquismo entre pacientes con cáncer de pulmón y sujetos controles.

Es importante la selección de casos para su inclusión en un estudio comparativo. Idealmente los criterios para la inclusión deberían proporcionar entidades claras y reproducibles. Los criterios que reproducen grupos más homogéneos de casos son los deseables normalmente. La inclusión de variantes del cancer ,podría diluir una posible asociación. Idealmente los controles deben ser similares a los casos. Excepto en el factor que se está estudiando. Como esto es virtualmente imposible, se deben aceptar

compromisos que dependen de consideraciones económicas y de la disponibilidad de controles potenciales.

Una de las más importantes consideraciones en la selección de controles es la información a recoger en el estudio de las variables o factores etiológicos supuesto<sup>11</sup>.(Nerwel GR,1984).

La disponibilidad y cualidad de esta información deberá ser idéntica en los casos y en los controles. Deben evitarse las fuentes potenciales de distorsión al elegir el grupo control. Los controles pueden proceder de pacientes hospitalizados, parientes, amigos o vecinos de los pacientes o de la comunidad general. El número de controles debe ser por lo menos tan elevado como el número de casos. Frecuentemente se toma doble número de controles para aumentar su potencia estadística con el fin de detectar diferencias entre grupos. Una alternativa que usan algunos investigadores es tener dos grupos controles: uno de hospitalizados y otros del entorno del paciente. Cuando los grupos se combinan el investigador tiene la ventaja de mayor potencia, pero más esencialmente, cuando se estudian por separado, pueden ser examinadas muchas fuentes de distorsión potencial. Una vez identificadas las fuentes de controles deben ser homogeneizados los casos para reducir al mínimo las diferencias entre los grupos. Los grupos control pueden ser homogeneizados con grupos de casos (estratificación) o hacerlo individualmente.

Existen varias posibilidades en el grado de homogeneización. El margen de homogeneización puede variar desde muy poco preciso (sólo la edad) hasta muy específico (edad, raza, sexo, hábito de fumar, nivel socioeconómico, etcétera). La subhomogeneización permite la investigación de otros factores a parte el de interés principal, pero puede ocasionar diferencias significativas entre casos y controles que pueden afectar a la distribución del factor que se estudia.



Las ventajas de los estudios comparativos son que por lo general, pueden realizarse más rápidamente y con menor gasto que los de cohortes o prospectivos. Son más adecuados también para el estudio cuando la enfermedad considerada es infrecuente o rara. Las limitaciones de los estudios comparativos de casos se encuentran en su interpretación, que esta relacionado con problemas de parcialidad por parte del investigador, variables que inducen a error, asociaciones indirectas y bajo nivel de riesgo. Si se encuentra una asociación puede ser directa o indirecta, y si es directa, puede ser causa. Los estudios comparativos de casos suelen ser el primer paso para decidir si existe una asociación sospechada.

El análisis de los estudios comparativos de casos se hace usualmente estimando los riesgos relativos mediante la utilización de la relación de diferencias o por medidas de asociación.

#### 1.2.2.4 ESTUDIOS DE COHORTES.

A este estudio también le llamamos estudio prospectivo. El investigador comienza con un grupo de personas expuestas a un factor etiolológico sospechado antes del inicio de la enfermedad resultante; a continuación sigue al grupo a lo largo del tiempo y mide la frecuencia de la enfermedad.

El grupo control constituye un grupo de personas similar al grupo cohorte, pero no expuesto al factor etiológico sospechado. Un estudio clásico de cohortes es la confirmación de la mortalidad entre los médicos británicos en relación con sus hábitos de fumar cigarrillos<sup>40</sup> (Doll R, 1964). Los grupos profesionales proporcionan una excelente fuente de cohortes con grandes exposiciones a agentes químicos, físicos u otros, tales como el estudio del cáncer de vejiga en los deshollinadores<sup>41</sup> (Caes RAM, 1954).

Algunos grupos ofrecen oportunidades para el seguimiento, incluyendo personas previamente contratadas, poblaciones aseguradas, veteranos o alumnos de colegios o grupos voluntarios como el gran grupo de estudio reunido por Hammond y Horn<sup>42</sup> (Hammond EC, 1958).

La disponibilidad de oportunidades para realizar estudios de cohortes sólo está limitada por la imaginación del investigador y los recursos disponibles. El término "cohortes prospectiva" significa que el grupo ha sido identificado, pero el investigador tiene que esperar a que se produzca la enfermedad. Si la enfermedad se ha producido ya en la cohorte "cohortes retrospectivas", entonces el investigador puede llevar este estudio retrospectivamente sin tener que esperar a que pase el tiempo<sup>41</sup> (Caes RAM, 1954). Las ventajas de los estudios de cohortes son que proporciona una estimación directa del riesgo de desarrollar la enfermedad en el grupo expuesto al factor etiológico sospechado. Habitualmente el factor etiológico sospechado puede medirse más exactamente que en los estudios comparativos de casos, disminuyendo así la posibilidad de parcialidad subjetiva, tales como tener que recordar si ocurrió algún acontecimiento. Los estudios de cohortes también tienen fuertes limitaciones. Son difíciles y caros de realizar. Usualmente requieren grandes poblaciones a observar y seguir durante mucho tiempo. Puede resultar difícil comprometer a la totalidad de las cohortes.

Pueden ser deseables exámenes médicos para detectar precozmente una enfermedad no sospechada. Los estudios de cohortes son muy ineficaces para estudiar enfermedades raras, tales como la mayor parte de cánceres de tipo individual, porque deben seguirse un gran número de sujetos con el fin de detectar un número suficiente de casos para estudiar.

#### 1.2.2.5 ESTUDIOS TRANSVERSALES.

En un estudio transversal las medidas de causa efecto se hacen al mismo tiempo, en contraste con un estudio longitudinal, donde las observaciones se refieren a dos tiempos diferentes. Principalmente, pero no siempre, los estudios de cohortes y los estudios de comparación de casos son longitudinales. En los estudios de comparación de casos el factor etiológico sospechado se ha presentado antes del inicio de la enfermedad. En los estudios de cohortes primero se forma el grupo con el factor etiológico sospechado y después se mide la enfermedad. Los estudios transversales requieren que las causas sospechadas sean permanentes o de larga duración para que las relaciones sospechadas con la enfermedad sean todavía mensurables al mismo tiempo que se mide la enfermedad. Los estudios transversales pueden adoptarse para comprobar hipótesis. Sin embargo, la conclusión de asociaciones será consecuencia menos firme que la deducida de los estudios de comparación de casos, generalmente a causa de la falta de control o de información sobre los factores de confusión<sup>11</sup>.(Nerwal GR,1984).

#### 1.2.3 SELECCIÓN DE CONCEPTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ESTADÍSTICOS.

Estos conceptos son fundamentales para interpretar los estudios epidemiológicos que relacionan factores etiológicos sospechados con el cáncer. Las medidas de asociaciones se hacen usualmente en términos de diferentes riesgos o comparando tasas o proporciones.

##### 1.2.3.1 RIESGOS.

1.-Riesgo relativo. El riesgo relativo lo definimos como la probabilidad de cáncer, dada la característica o factor de exposición, dividido por la

probabilidad de cáncer, dada la persona que no tiene la característica de factor de exposición.

Si el riesgo relativo es la unidad, el cáncer y la exposición o característica no están asociados. Si el riesgo relativo es mayor que 1, una persona con la exposición o características es más probable que contraiga cáncer que una persona sin la característica. Si el riesgo relativo es menor que 1, una persona expuesta a un factor de riesgo es menos probable que contraiga el cáncer que una persona que no está expuesta, lo cual explica que la característica puede ser protectora<sup>43</sup>. (Confield J, 1960).

**2.-Riesgo atribuible.** El riesgo atribuible se define como la proporción de personas expuestas que pueda ser atribuida a la exposición.

#### 1.2.3.2 TASAS Y PROPORCIONES.

**1.-Proporción:** es el cociente entre número de observaciones recogidas del estudio con una determinada característica y el número total de observaciones; una proporción expresa una relación entre una parte y el todo (el numerador está incluido dentro del denominador). Sus valores van de 0 a 1 y no tienen unidades.

**2.-Tasa:** Una tasa es una proporción en función de una variable que cambia, y que en epidemiología suele ser el tiempo. Para mejorar su interpretación se usa un multiplicador ( $10^2$ ) que recibe el nombre de base.

Entre las tasas y proporciones comunes utilizadas en la epidemiología del cáncer está la prevalencia: medida de la enfermedad existente en un determinado instante; la incidencia: número de nuevos casos diagnosticados durante un periodo específico de tiempo; la mortalidad: número de muertes por la enfermedad durante un periodo específico, y la letalidad: número de

muerres por una enfermedad dividido por el número de personas con dicha enfermedad.

#### 1.2.4 LA IMPORTANCIA DEL PROBLEMA DEL CÁNCER.

##### 1.2.4.1 MORTALIDAD.

Basándonos en el libro del Dr. López-Abente<sup>44</sup> :“Atlas de Mortalidad por Cáncer y otras causas en España 1978-1992” y en el anuario “Estadística Oncológica de la FF. CC. AA. EE. CC. CC años 1995-1996”<sup>45</sup>; decimos que la tasa ajustada por edad mundialmente en España en los años 1978-1992 fue 159'6 para hombres y la proporción de defunciones por cáncer fue 25% para hombres<sup>44</sup>. En el año 1993 la tasa ajustada por edad mundialmente fue de 170,8 y la proporción de defunciones fue de 28,7%<sup>45</sup>.

En el sexo femenino la tasa ajustada mundialmente por edad para los años 1978-1992 fue de 80,5 y la proporción de defunciones por cáncer fue de 18,4%<sup>44</sup>.

Para el año 1993 la tasa ajustada por edad mundialmente en el sexo femenino fue de 80,5 y la proporción de defunciones por cáncer fue 19,8%<sup>45</sup>.

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en España, con una tasa de mortalidad de  $174,78 \times 10^5$  . Representa el 22% de las 312.532 defunciones registradas en nuestro país, en ese año, el 25,1% de las de los varones y el 18,5% de las mujeres.

En Estados Unidos, la proporción de muertes por cáncer es similar, un 22,9%, mientras que en las mujeres es sensiblemente superior, un 24,9%<sup>1</sup> (Cueto Espinar A,1991).

Numerosos factores geográficos, características individuales de la población contribuyen al cálculo y comprensión de la incidencia y mortalidad

del cáncer. Reconociendo la distribución de la enfermedad y sus patrones de presentación en una población, el epidemiólogo junta varias claves para tener una visión etiológica de la enfermedad.

Aunque la proporción de mortalidad atribuible a cada tumor varía entre los países (en Francia, Alemania, Italia, Japón, Inglaterra, etc; similares en sus hábitos a España) se ha constatado en todos ellos que la mortalidad por cáncer de estómago va descendiendo, mientras que la mortalidad debida a los tumores del sistema nervioso central, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer renal, linfoma no Hodgkín y melanoma aumentan paulatinamente, sobre todo en personas mayores de 55 años.

La magnitud del cáncer se puede medir por los años potenciales de vida perdidos (A. P. V. P.), es decir los años de actividad laboral que se pierden por causa de muerte. Basándonos en este indicador, el cáncer en España es la primera causa de muerte antes de los 65 años, con 12,6 años por 1000 habitantes, seguidos a gran distancia de los accidentes de tráfico, con 4,7 años. El cáncer sigue siendo la primera causa de muerte cuando se analiza los APVP con respecto a la expectativa de vida: en 1984 produjo el 26,84% de todos los años de vida potencial perdidos (28,3% en mujeres y 25,1% en varones)<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991).

Observamos que en las mujeres, los tumores que más contribuyen a la pérdida de años potenciales de vida son los tumores de mama y del aparato digestivo, sobre todo estómago y colon.

En el hombre, el cáncer de pulmón y de estómago son los que producen más APVP<sup>1</sup>. (Años potenciales de vida perdidos) (Cueto Espinar A,1991).

La situación es diferente en Estados Unidos: el mayor número APVP en la mujer se debe a los tumores de mama y pulmón, y en el varón a los de pulmón y colorrectales .

#### 1.2.4.2 INCIDENCIA.

En el planeta Tierra con una población de 5300 millones de personas, se espera que se produzcan 7,5 millones de casos de cáncer. Aproximadamente la mitad de los cánceres es diagnosticada en el mundo desarrollado, a pesar de que la población de éste constituye sólo una cuarta parte de la existente en la Tierra. En el mundo, tomado en su conjunto, el cáncer más frecuente en la mujer es el de mama, y en los varones, el de pulmón. Cuando se analizan de manera global los datos, el cáncer más frecuente en el mundo es el de estómago, seguido muy de cerca por el de pulmón. Sin olvidar que la Epidemiología descriptiva del cáncer infantil, presenta algunas modificaciones en los datos generales de incidencia y mortalidad, el tumor más frecuente en estas edades es la leucemia, seguida por los tumores primarios del sistema nervioso central.

Retomando el tema del cáncer en general y en nuestro país, en el registro de cáncer de Zaragoza la tasa de incidencia ajustada en el sexo masculino es 1,57 veces superior a la del sexo femenino y la tasa acumulada de 0-74 años es 1,6 veces mayor en los hombres que en las mujeres. La incidencia acumulativa desde el nacimiento hasta los 74 años para el cáncer nos da la probabilidad de adquirir la enfermedad, condicionada a la ausencia de las restantes causas de muerte. Al igual que con el aumento de la edad hay un aumento de la incidencia del cáncer, también con la edad se presentan unos patrones típicos de cáncer.

Un ejemplo de lo que acabamos de decir, son las tasas de los cánceres de próstata, colon y estómago en el sexo masculino<sup>1</sup> (Cueto Espinar A,1991).

La incidencia del carcinoma de mama también aumenta con la edad pero no de una forma regular, donde vemos que a partir de los 45 años se produce un cambio en la pendiente. Este cambio está probablemente relacionado con una alteración hormonal asociada a la menopausia<sup>46</sup> (Kelsey JL,1979).

Aunque ningún factor puede ser singularizado se sospecha que la disminución de cáncer de estómago está relacionado con cambios en la dieta o conservación de alimentos. Sin embargo la tasa de mortalidad del cáncer de pulmón ha aumentado espectacularmente. Este incremento en las tasas de cáncer de pulmón,es atribuido casi por completo a fumar cigarrillos.

#### 1.2.4.3 DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS INTERNACIONALES.

Podemos decir que la distribución anatómica del cáncer, con altas y bajas incidencias en áreas internacionales, demuestra que hay importantes claves etiológicas. Pero al igual que ocurre con las tasas de mortalidad se debe tener presente que las diferencias observadas pueden ser un hecho más relacionado con diferencias en la información o diagnóstico que diferencias reales de presentación del cáncer.

#### 1.2.4.4 ESTUDIOS MIGRATORIOS.

La población migratoria representa un experimento natural y, por tanto, una oportunidad para investigar los factores del huésped y el ambiente como determinantes del riesgo de cáncer. Cuando las tasas de cáncer adquieren los niveles del país huésped se considera que los factores que influyen son más ambientales que genéticos.



Puede ocurrir lo contrario como pasa con el cáncer de intestino grueso en los inmigrantes japoneses con altas tasas adquieren las bajas tasas en Estados Unidos.<sup>11</sup> (Nerwel GR,1984).

Para finalizar este apartado, podemos decir que la incidencia del cáncer y su supervivencia son los determinantes de las tasas de mortalidad así como de sus consecuencias socioeconómicas; pero sin olvidar que las mayores tasas se dan en edades avanzadas. A los 70 años la tasa de mortalidad en ambos sexos es casi 130 veces superior a la del grupo de 0-4 años y la incidencia del grupo de 70-74 años es 71 veces superior a la del grupo de 5-9 años, obtenido en los registros de cancer de Zaragoza en el periodo 1978-1982<sup>1</sup>.

### 1.2.5 FACTORES ETIOLÓGICOS.

#### 1.2.5.1 DETERMINANTES GENÉTICOS.

El riesgo de cáncer en un familiar de un paciente canceroso es bajo. Aunque existen casos de agregaciones familiares de cáncer que no pueden ser explicadas solo por factores exógenos.

Ejemplos de estos son: Adenocarcinomatosis hereditaria o Síndrome de cáncer familiar tipo 1 o Síndrome de cáncer familiar tipo 2. En estos síndromes los tumores se desarrollan antes de lo habitual. Parece que se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia del 60% de tal manera que el 12'5% de los descendientes lo heredan.

Estos ejemplos que acabamos de mencionar, pueden sugerir que la investigación de la transmisión hereditaria del cancer es algo acabado; pero esto no es cierto.

Como ejemplo tenemos los excelentes estudios de Sellers y colaboradores<sup>1</sup> de 1990 que se mencionan en (A. Cueto Espinar, 1991), en el que analizan 337 familias de casos de cáncer de pulmón. Encuentran resultados compatibles con una herencia codominante de un gen autosómico que produce cánceres a edades precoces. Este gen sería responsable del 69% y 47% de todos los casos diagnosticados antes de los 50 y 60 años, respectivamente. En ocasiones, encontramos alteraciones genéticas, cromosómicas o no, que favorecen el cáncer; como podemos observar en las enfermedades hereditarias que predisponen al cáncer infantil, por ejemplo: *Neurofibromatosis*: Herencia autosómica dominante que está relacionada con el cáncer de cerebro, sarcoma y leucemia aguda. *Galactosemia*: Herencia autosómica recesiva que se relaciona con el hepatoma postcirrótico.

También existen otras series de alteraciones heredadas con un patrón mendeliano, que aumentan el riesgo de cáncer en quienes las poseen. Así tenemos las *Poliposis colónicas familiares* (Poliposis adenomatosa familiar, sd. de Gardner y síndrome Peutz-jegher) que aumentan el riesgo de cáncer de colon, especialmente, y de otros tumores (ovario, mama, endometrio, osteoma). No sabemos la causa inicial por la que una célula normal se transforma en cancerosa y transmite a su descendencia esta alteración, pero sí sabemos que es necesario que esta modificación se encuentre impresa en su ADN<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A, 1991).

La evidencia de que los factores genéticos son esenciales en el cáncer viene también aportada por la presencia de alteración cromosómica de algunos tumores. Esta presencia ha sido sobre todo constatada entre las leucemias y en los linfomas, donde parece ser indicadora del pronóstico, y en algunos tumores sólidos; como la delección del cromosoma 3 en el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

El cromosoma Filadelfia es la delección del brazo largo del cromosoma 22, que es traslocado al brazo largo del cromosoma 9.

#### 1.2.5.2 DETERMINANTES AMBIENTALES.

La identificación de factores exógenos o ambientales implicados con la etiología del cáncer se basa en estudios epidemiológicos, de casos-contróles y de cohortes. El problema que plantea el estudio del cáncer es su largo historial de latencia, que suele abarcar unos quince años, condicionando cualquier tipo de investigación. Cuando se detecta el papel de un cierto factor, su carcinogenicidad suele identificarse por estudios de laboratorio. Otra forma de acercarse al conocimiento de los factores relacionados con el cáncer es la vigilancia epidemiológica. Este hecho permite conocer variaciones de incidencia, de prevalencia y de mortalidad según el área geográfica o en relación con otras variables, como puede ser: raza, sexo, edad, etc. Esto permite detectar cambios en determinados grupos (según ocupación) a lo largo del tiempo, lo cual a su vez puede servir de base para investigaciones más profundas, dirigidas a la detección de modificaciones en los hábitos o actividades que justifiquen aquellos cambios<sup>1</sup>.(Cueto Espinar A,1991). Así por ejemplo, al apreciarse la tendencia ascendente del cáncer de colon y recto, junto a la disminución del de estómago, se ha pensado en la necesidad de estudiar los cambios en los hábitos dietéticos.

Hoy en día existen diversos factores como el tabaco, dieta, alcohol, ambiente laboral ,etc, que con mayor o menor seguridad, se consideran relacionados con el cáncer.

Factores que se consideran relacionados con el cancer:

## 1. Dieta.

Este factor es para algunos autores fundamental en la diferencia de la incidencia tumoral en distintas poblaciones, para algunos cánceres. No obstante, el análisis de las variaciones dietéticas es difícil, ya que los nutrientes se encuentran altamente correlacionados. Por ejemplo, si tenemos una dieta pobre en proteínas de origen animal es bastante probable que también lo sea en grasa animal y que sea rica en carbohidratos y fibras. Otro problema que presenta, es el establecer la historia de los hábitos dietéticos de la población, especialmente en los estudios de casos y controles, donde se ha de recurrir a la memoria del sujeto para que recuerde lo que consumía en etapas pretéritas de su vida.

Algunos de los componentes de la dieta que han sido implicados en la aparición y desarrollo de las neoplasias son los siguientes:

a). **Fibras.** Cuando están presentes en la dieta se produce una disminución del cáncer de colon. Esta información no tiene un fundamento consistente, pero recientemente en un metaanálisis (una revisión metodológica y cuantitativa de toda la información existente) se ha sugerido que la fibra, especialmente la de verduras y hortalizas frescas, ejerce un papel protector en el cáncer de colon<sup>1</sup>. (A. Cueto Espinar, 1991).

b). **Grasas.** Las grasas, especialmente las saturadas y de origen animal, se han relacionado con dos tipos de tumores: el cáncer de colon y el de mama. Las investigaciones que han estudiado estas asociaciones no han proporcionado una información consistente. Los estudios ecológicos, al relacionar las tasas de incidencia de cáncer de mama con el consumo "per cápita" de grasas, sugieren esta asociación.

Sin embargo, los estudios con recogida individualizada de la información frecuentemente no la han encontrado. Se sugiere que el efecto pernicioso de las grasas sobre el cáncer de mama vendría mediado por un aumento de las reacciones de peroxidación, con aumento de radicales libres. La relación entre grasas y cáncer de colon tiene un mayor apoyo en la literatura científica. Sin embargo presenta el problema, que no siempre es controlable en el análisis de los datos, de que una dieta rica en grasas suele ir asociada a una dieta pobre en fibras. Se ha sugerido que el mecanismo subyacente para un riesgo aumentado de cáncer de colon por una dieta grasa vendría mediado por el incremento que ésta ocasiona en la producción de bilis y hormonas esteroideas, que, por transformación bacteriana, darían lugar a productos cancerígenos.

c). **Vitaminas.** Es de destacar la consistente relación hallada entre cáncer de pulmón y déficit de vitamina A en numerosos estudios. Esta última relación se cumple incluso en fumadores: el efecto del tabaco sobre el desarrollo del cáncer de pulmón es antagonizado por la vitamina A.

d). **Ahumados.** Alimentos cuya curación o conservación se realiza mediante el ahumado parecen tener un carácter cancerígeno. Se necesitan nuevos estudios para confirmar su relación con el cáncer de estómago. Su papel podría estar ligado a alto contenido en hidrocarburos.

e). **Obesidad.** La relación del exceso de peso con algunos tumores es consistente, especialmente con los de vesícula biliar, los de colon, tumores postmenopáusicos de mama y el cáncer de endometrio. La relación entre obesidad y cáncer de mama y endometrio vendría mediada, según se cree, por la mayor tasa de transformación de la androstendiona en estrona, que tienen lugar en el tejido adiposo. Esto produciría un exceso de estrógenos endógenos, sin oposición de progestágenos, que claramente están relacionados con el cáncer de endometrio.

Este mecanismo es más dudoso para el cáncer de mama, en el que la hipótesis hormonal de su origen, admite varias alternativas, con y sin progestágenos<sup>1</sup>. (CuetoEspinar A,1991).

f). **Selenio.** Tiene un efecto anticanceroso debido a sus propiedades antioxidantes. Varios estudios, pero no todos, han encontrado una relación entre niveles séricos de selenio bajos y un mayor riesgo de cancer, especialmente de pulmón y estómago en varones.

g). **Hierro.** Los depósitos de hierro aumentados en el organismo se asocian con una mayor morbimortalidad de cáncer debido a que pueden catalizar la producción de radicales libres que pueden actuar como carcinógenos<sup>1</sup>.(Cueto Espinar A,1991). El exceso de hierro en el organismo puede aumentar la probabilidad de que una célula maligna crezca y sobreviva. Aún no se ha encontrado relación entre el contenido de hierro en la dieta y el cáncer.

## **2. Tabaco.**

El tabaco es, sin duda, el factor más estudiado en la epidemiología del cáncer. Se acepta que, aproximadamente, el tabaco es responsable de una tercera parte de todos los tumores en varones y del 10-15% de los que aparecen en las mujeres; representa en definitiva, alrededor del 30% al considerar toda la población sin distinción de sexos. El efecto del tabaco también se ve modificado por la presencia de otros factores. Así, para los canceres de cabeza y cuello, su efecto se potencia con el consumo de alcohol. Lo mismo sucede con la exposición al asbesto en el cáncer de pulmón y con la dieta grasa en el cáncer de páncreas. El efecto del tabaco se contrarresta parcialmente por el consumo de una dieta rica en vitamina A y

verduras, siempre y cuando no se asocie el tabaco al asbesto. En estos casos, la asociación es tan potente que poco se puede hacer.

Para muchos autores es el primer agente cancerígeno y tiene relación con el tumor de pulmón, laringe, boca, faringe, esófago, vejiga, páncreas, riñón y cérvix. La relación del tabaco con el cáncer sigue un modelo lineal entre el número de cigarrillos consumidos y la probabilidad de desarrollar un cáncer, y esta relación no tiene umbral. Es decir, el fumar un solo cigarrillo representa un exceso de riesgo para la aparición de cáncer. Además podemos decir que el riesgo del tabaco aumenta con el número de chupadas (de manera lineal y directa) y su intensidad. Así como con la porción de cigarrillo consumida antes de ser arrojados (cuanto más consumido, mayor es el riesgo). Actualmente, la importancia del tabaco en relación al cáncer no sólo se centra en los fumadores. Es de máximo interés el exceso de riesgo que los fumadores pueden producir en los cohabitantes que no fuman, los llamados fumadores pasivos, que inhalan involuntariamente el humo que se acumula en el ambiente. Para este tipo de fumadores se aplica la relación lineal a la que antes se hizo referencia, por lo que tienen a priori un riesgo de cáncer superior al de la población no conviviente con fumadores. Estos hechos no se han comprobado de manera incontrovertible, pero cada vez son más frecuentes los estudios que hallan resultados significativos entre fumador pasivo y cáncer de pulmón, lo que puede hacerse extensivo a otros tumores inducidos por el tabaco.

### **3. Alcohol.**

El alcohol contribuye de forma global al 3% de todas las muertes por neoplasias malignas. En el momento actual se sugiere que el consumo de alcohol tiene un efecto como cocarcinógeno del tabaco en los cánceres de boca, faringe, laringe y esófago. El alcohol no induce estos tumores, pero sí potencia y multiplica el efecto del tabaco.

El riesgo de carcinoma hepato-celular, sobre todo los sujetos con cirrosis macronodular, se aumenta con el consumo de alcohol. Otra de las asociaciones que se han investigado es la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama. Longnecker y colaboradores 1988<sup>1</sup> mencionados en (A. Cueto Espinar,1991), tras un metaanálisis de los 17 estudios realizados hasta el momento, concluyen que existe esa relación.

#### 4. Radiaciones Electromagnéticas.

a). Radio frecuencias y microondas. La energía de activación de las radiofrecuencias y de las microondas por debajo de los niveles que tienen consecuencias térmicas es demasiado pequeño para modificar directamente uniones químicas o alterar al ADN. Por tanto parece poco plausible que estas radiaciones sean carcinogénicas. Sin embargo la literatura sugiere que las microondas pueden potenciar el daño de carcinógenos químicos o de las radiaciones ultravioletas. La información epidemiológica disponible hasta el momento es escasa o indica que el riesgo de cáncer en personas expuestas a las microondas(personal de embajadas occidentales en países del este, técnicos de radar) no se ve aumentado<sup>1</sup> ( Cueto Espinar A ,1991).

b). Luz solar. Su efecto cancerígeno se debe a la luz ultravioleta, cuyos rayos se dividen en rayos UV-A, rayos UV-B, rayos UV-C. El único de ello responsable de la síntesis de la vitamina D, piel quemada , y probable efecto cancerígeno son los rayos UV-B (280-320 nm). Pueden causar lesiones en el ADN, siendo la fracción responsable del efecto carcinógeno. La intensidad de la exposición a los rayos UV-B en la superficie terrestre está limitada por la capa de ozono de la atmósfera.

c). Campos Electromagnéticos no ionizantes. En general la población está frecuentemente expuesta a las líneas eléctricas de alto voltaje, las mantas eléctricas,etc. Esta línea de investigación epidemiológica sobre el



cáncer toma gran impulso 1979, cuando se publica un estudio en el que se encuentra un mayor riesgo de leucemia en niños que viven cerca de instalaciones eléctricas de alto voltaje. Los estudios realizados con posteridad no han mostrado los mismos resultados. La asociación descrita en niños ha sido estudiada con mayor intensidad en el medio laboral. Un resumen de todos los estudios publicados hasta 1987, obtuvo un riesgo relativo de 1.2 (20% de exceso de todas las leucemias) significativo. Cuando se analizaron los resultados por tipo de leucemia, se observó un 50% de exceso de riesgo para la leucemia mieloide aguda. Estos datos sugerirían que la exposición profesional a los campos electromagnéticos no ionizantes produciría un aumento de leucemia. Sin embargo, esta evidencia ha de ser considerada como marginal, porque la mayoría de los estudios presentan deficiencias en la valoración de la exposición y muchos de ellos son estudios de mortalidad proporcional, un tipo de diseño que presenta problemas de difícil solución.

**d). Radiaciones ionizantes.** La radiaciones ionizantes provienen de tres fuentes: radiación cósmica de fondo, radiación médica (diagnóstica y terapéutica) y la procedente de la industria (central nuclear).

La mayoría de los cánceres parece que son inducibles por las radiaciones ionizantes, aunque el grado de sensibilidad de los tejidos y órganos varíe. Los cánceres más radioinducibles son: la leucemia y los tumores de mama (en mujeres), de tiroides, de pulmón y gastrointestinales. Estos representan el 80% de todos los cánceres inducidos por una exposición corporal total. Además de la dosis, la edad en el momento de exposición pueden ser el mayor determinante de riesgo<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991). Los niños y jóvenes muestran mayor riesgo de cáncer por unidad de dosis de radiación recibida que los sujetos de mayor edad. Esto lo podemos observar en el cáncer de mama y tiroides y en la leucemia .Sin embargo los adultos y

ancianos tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón radioinducido. El sexo, siendo un factor de menor importancia que la edad, es también un factor modificador del efecto de las radiaciones. Así mujeres y niñas tienen un riesgo mayor de cáncer radioinducidos de tiroides y de mama.

Otros tumores como la leucemia radioinducida muestran un exceso de riesgo que se manifiesta a los 2-4 años de exposición, alcanza su máximo a los 6-8 años y desaparece a los 25 años.

La utilización de las radiaciones con fines terapéuticos ha puesto de manifiesto un exceso de riesgo de los siguientes tumores:

\*Leucemias y otros cánceres en pacientes irradiados por espondiloartritis anquilosante.

\*Cáncer de mama entre mujeres tratadas por mastitis postparto.

\*Cáncer de tiroides entre niños tratados por hipertrofia de timo o de cerebro de los tratados por Tinea Capitis , y también entre los que han tenido tumores malignos torácicos y han sido tratados con radioterapia (teniendo algunos en el H.U.V.R.).

\*Cánceres en lugares de depósitos radiactivos: leucemia tras tratamiento con fósforo 32, por ejemplo, tras el tratamiento de la policitemia vera.

La exposición al *radón* en los hogares es una preocupación reciente. El *radón* es un gas noble que se origina en la degradación del uranio al radio. La preocupación del radón como carcinógeno a nivel de la población general tiene su origen en dos hechos: es un carcinógeno del pulmón comprobado en la minería y puede encontrarse en la vivienda. Las viviendas que pueden presentar contaminación por radón son las que tienen sótanos mal ventilados con suelos agrietados, paredes exteriores de madera y acuíferos

contaminados por radón. No habiéndose relacionado exclusivamente con el cáncer de pulmón, puesto que en recientes estudios internacionales (Henshaw y colaboradores,1990)<sup>47</sup>, (Henshaw DL,1990) han encontrado una relación significativa entre los niveles de radón y las cifras de leucemia mieloide, melanoma, cáncer renal y varios cánceres infantiles como (leucemia, cáncer del sistema nervioso, osteosarcoma y melanoma). De todas formas el radón y su relación con el cáncer necesita más investigación.

### 5. Ocupaciones y exposición industrial.

En 1982, un comité de expertos reunido a instancia de la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC), en Lyon, revisó los resultados de los estudios sobre carcinogénesis, publicados hasta ese momento, en relación con 155 agentes químicos y procesos industriales.

Un breve ejemplo de las sustancias cancerígenas son las que se utilizan en *las actividades agrícolas, forestales y pesqueras* como es el insecticida (arsénico) que según la categoría IARC se clasifica como 1, esto quiere decir que son sustancias clasificadas como carcinogénicas seguras. También los antifúngicos están en este grupo. Provocan cáncer de piel, pulmón e hígado.

La fumigación de silos (Acrilonitrilo) clasificado como 2 A, esto quiere decir que tiene alta probabilidad de que sean cancerígenas y produce cáncer de pulmón, tráquea, bronquios, testículo, estómago, próstata y cerebro.

Otro sector como por ejemplo *actividades textiles*, que mediante fabricación de fibras de acrilonitrilo, acabados de resinas sintéticas, aceites de lubricación, ignífugos y suavizantes (acrilonitrilo), incluido en la categoría 2 A, producen cáncer de pulmón ,tráquea ,estómago ,próstata y cerebro.

Otro sector como el uso de cloruro de polivinilo y soldadura de forros de plástico mediante el cloruro de polivinilo, clasificado como 1, producen cáncer de hígado, cerebro, bronquios, pulmón<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A,1991).

Para resumir, diremos que hay múltiples actividades con múltiples agentes que parecen estar relacionados con el cáncer. Así nombraremos , la actividad de modificación del caucho, actividades de la industria química con producción PVC, actividades de industrias petroquímicas que están o pueden estar relacionadas con los cánceres de cerebro, hígado ,estómago, etc.

#### **6. Factores Yatrogénicos.**

El riesgo de cáncer producido por diversos tipos de fármacos representa el 1-2% de todos los tumores. En el año 1971 se comprobó que los estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol) administrados durante el embarazo producían adenocarcinoma de células clara en vagina, cervix y ovario, varios años más tarde, en las hijas que estuvieron expuestas *in útero*. Esta fue la primera demostración de carcinogénesis transplacentaria humana.

También se ha observado que la administración de sustancias linfocíticas y agentes alquilantes provoca el aumento de morbilidad cancerosa, aunque pueden ser aceptables cuando se trata de pacientes de mal pronóstico que no pueden recibir otra terapéutica.

#### **7. Agentes biológicos.**

Aunque la capacidad oncogénica de los virus está totalmente demostrada en animales y en el laboratorio, su papel en la patología tumoral humana no ha sido definitivamente aclarado. Nos podemos encontrar virus ADN y virus ARN en relación con el cáncer humano. Así tenemos dentro de los virus ADN , al virus de Epstein-Barr(VEB) que se ha relacionado con el

linfoma africano de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. También se ha relacionado con la enfermedad Hodgkin en los adultos jóvenes. Otro virus ADN es el virus VHB que parece vinculado con el carcinoma hepatocelular, sobre todo en pacientes portadores crónicos de HBsAg . Esta relación es especialmente importante en ciertas regiones de África y Asia. Dentro de este grupo también tenemos al VHS-II, que se relaciona con el cáncer de cuello uterino. Los papilomavirus (PV), productores de papilomas genitales y orales, están estrechamente unidos al cáncer de cérvix, del que han desplazado los antes incuestionables herpes virus tipo 2. Los serotipos más implicados en las lesiones malignas son el 16,18,31 y 33, mientras que los serotipos 6 y 11 son más frecuentes en las lesiones benignas, aunque también se encuentran en los tumores. Dada la similitud histopatológica y epidemiológica (tabaco) entre cáncer de cérvix y otros tumores, se está investigando en el cáncer de laringe y de pulmón la presencia de papilomavirus<sup>1</sup>.(Cueto Espinar A,1991).

Se han encontrado los serotipos 11 y 16 en el cáncer de laringe. Se piensa que los papilomavirus no inician el tumor, sino que actúan como promotores, inmortalizando las células transformadas por otros factores de riesgo.

El otro grupo importantes de virus que se relacionan con los cánceres son los virus ARN tipo Retrovirus.

Están implicados en tumores mamarios, linfomas, leucemia y sarcomas en diversas especies animales. Los HTLV I-II parecen ligados a la producción de leucemias en el hombre.

También podemos mencionar en este apartado a algunos parásitos como el *Clonorchis sinensis* que parece predisponer al colangiocarcinoma.

Otro parásito es el *Schistosoma haematobium* que se relaciona con el cáncer de vejiga.

## 8. Contaminación.

En este apartado podemos hablar de contaminación atmosférica, de contaminación del agua, de depósitos de residuos peligrosos. Sobre la contaminación atmosférica podemos decir que puede contribuir hasta el 10% de todos los cánceres pulmonares. El término de contaminación atmosférica tiene en la actualidad un carácter específico, ya que se refiere a la contaminación química de la atmósfera, excluyendo, por tanto, la contaminación de naturaleza biológica, el ruido y las radiaciones.

El Consejo de Europa, en su informe de 14 de septiembre de 1967, definió la contaminación atmosférica como "la presencia en el aire de una sustancia extraña o una variación significativa en la proporción de sus constituyentes, susceptible de provocar un efecto perjudicial o de crear una molestia, teniendo en cuenta los conocimientos del momento."

En España, la ley 38/1972, 22 de diciembre, de protección del ambiente atmosférico (BOE número 309,26 de diciembre) define la contaminación atmosférica de la siguiente manera: "La presencia en el aire de materias o formas de energía que impliquen riesgo, daño o molestia grave para las personas y bienes de cualquier naturaleza". De entre los contaminantes, el más estudiado ya que se utiliza como indicador del estado general de contaminación por estar presente en los procesos de combustión, es el anhídrido sulfuroso ( $S O_2$ ). Otros compuestos gaseosos de interés son los óxidos de nitrógeno ( $N O_x$ ), que se originan en los procesos de combustión a elevada temperatura, como los que tienen lugar en los motores de combustión de los automóviles, el monóxido de carbono (CO) o los hidrocarburos.

Las fuentes artificiales de emisión de contaminantes son, por orden de importancia: el transporte, la producción de energía industrial, las calefacciones domésticas, las refinerías, la agricultura, etcétera. Los estudios epidemiológicos son los básicos a la hora de establecer el efecto de los niveles de inmisión de contaminantes atmosféricos sobre la salud, pero presentan todavía hoy algunos problemas no totalmente resueltos, como es la dificultad de valorar el efecto aislado de alguno de los contaminantes, dado que, normalmente, su presencia está asociada a otros. Además, es necesario destacar que no sólo interesan los de una exposición breve e intensa, que son los que permiten con más facilidad establecer la relación contaminación-salud en esas circunstancias, sino que es más importante establecer esa relación a través del estudio de la exposición prolongada a los contaminantes atmosféricos<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A, 1991).

La posibilidad de que la contaminación atmosférica constituya un factor causal del cáncer de pulmón ha sido estudiada especialmente por el Real Colegio de Médicos de Londres, al haberse observado una excesiva manifestación de casos de la enfermedad en sectores urbanos, por la presencia en el aire contaminado de sustancias tales como el 3,4-benzopireno y porque el aumento general del cáncer de pulmón, al parecer, sigue ciertas tendencias supuestas de la contaminación.

Resumiendo, podemos decir que se ha demostrado la existencia de exceso de cáncer de pulmón en las ciudades, aunque no está demostrada la posibilidad de que la contaminación atmosférica sea el factor urbano que causa el cáncer. Por el contrario trabajos recientes refieren, más que nunca, la causa del cáncer al hábito de fumar cigarrillos, siendo también la exposición laboral un factor que hay que considerar.

De todas formas, sobre la contaminación influyen otros potenciales factores distorsionantes, como puede ser el puesto de trabajo, los hábitos,

etcétera. Hemos de tener en cuenta que la contaminación industrial y la contaminación por automóviles deben influir bastante. Sobre la contaminación del agua podemos hablar del posible peligro de los efectos de los depósitos de residuos peligrosos en los acuíferos. De la contaminación por depósitos de residuos peligrosos, el caso que saltó a la luz pública fue el del Love Canal, en el que se vertieron incontroladamente benceno, tricloroetileno y otros hidrocarburos halogenados.

Se postuló que los tumores que debían de haber aumentado eran las leucemias, linfomas y cánceres hepáticos. Los resultados demostraron que no se detectó el exceso de ningún tipo de cáncer<sup>1</sup>. (Cueto Espinar A, 1991).

Esto no quiere decir que aunque no se haya detectado, no se puedan producir. Es necesaria, por lo tanto, que la vigilancia sobre la población cercana a estos depósitos sea estrecha.



### 1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL

Los cánceres pediátricos representan una pequeña proporción del cáncer en el mundo<sup>48</sup> (Muir C,1987). En los países industrializados del oeste, la proporción del cáncer es de un 2%. Desde un punto de vista clínico el límite de edad para definir el cáncer infantil varía según los distintas estadísticas, desde los 14-18 a. o incluso a los 20 a. La mayoría de los autores coinciden en que ocurre antes de los 15 años.

Aproximadamente el 10% de las muertes durante la infancia se deben al cáncer, siendo la causa más común de muerte por enfermedad.

El cáncer infantil se caracteriza porque sus tipos histológicos y sus distribuciones difieren marcadamente, según los distintos países o zonas geográficas, de aquellas que ocurren en poblaciones adultas. El primer cáncer infantil, la leucemia aguda linfoblástica tiene una frecuencia del 23,3%. En segundo lugar, los tumores del sistema nervioso central con un 20,7%. En tercer lugar el neuroblastoma con un 7,3%. Linfoma no Hodgkin con un 6,3%. Tumor de Wilms con un 6,1%. Linfoma de Hodgkin con 5%. Leucemia mieloide aguda con un 4,2%. Rabdomyosarcoma con un 3,4%. Retinoblastoma con un 2,9%.

Osteosarcoma con un 2,6%. Sarcoma de Ewing con un 2,1%. Otros con un 16,4%<sup>7</sup>.(Leslie L,1997).

El cáncer infantil no es una patología frecuente, pero supone un problema importante de salud, tanto por el número de años potenciales de vida perdidos como por la elevada carga afectiva que esta enfermedad conlleva<sup>49</sup> ( Ramos Mancheño C,1996).

En España según el registro nacional de tumores infantiles<sup>50</sup> (Peris Bonet R,1992) de 1980-1991 hubo un total de 5658 tumores infantiles, con una incidencia anual de 550 casos. Cada año enferman de cáncer alrededor de 12 de cada 100.000 niños. La tasa de incidencia de tumores malignos en Europa, incluido nuestro país, oscila entre 123-150 casos por millón<sup>53</sup> (Muñoz Villa A,1995).

Globalmente la incidencia es algo superior en varones (1,35-1) y el porcentaje de supervivencia varían dependiendo del tipo de tumor y su estadio: aproximadamente del 80% para el tumor de Wilms en estadio I, al 20% en el glioma del tronco cerebral. La supervivencia en España está próxima al 60%<sup>51</sup> (Ortega Aramburu JJ, 1994).

Por otro lado, el cáncer en niños tiene una serie de características<sup>51,52</sup> (Ortega Aramburu JJ,1994. Sierrasesumaga Ariznavaleta L,1994) que lo hacen peculiar y distinto del que afecta a la población adulta:

- diferente histología.

- elevada sensibilidad y curación por quimioterapia o radioterapia.

- imprevisibilidad de la evolución en función del propio tumor y del tratamiento.

- necesidad de un manejo peculiar de la situación personal.

En el País Vasco se diagnosticaron por primera vez 174 tumores malignos que representan una tasa de incidencia de 161,6 para los niños y 125,5 para niñas<sup>54</sup> (Izarzugaza Lizarraga MI,1995). Esto da una alta incidencia en el País Vasco, en el periodo 1986-1988 comparada con otros países. La tasa de incidencia en ambos sexos es 143,5 por millón que se encuentra en el límite alto del rango mundial<sup>55</sup> (39,7-155,6) (Parkin DM,1988).

La incidencia de tumores del sistema nervioso central infantil en España está dentro de los límites habituales en Europa y Norteamérica y con preponderancia masculina<sup>54</sup> (Izarzugaza Lizarraga MI,1995). También mencionar el notable descenso observado en la mortalidad por tumores del sistema nervioso central, más importantes que el descrito en otros países europeos<sup>56,57</sup> (Martos MC,1993. Stiller CA,1994).

Recientemente (American Cancer Society Workshop on children with cancer,1991) ha comprobado que existe un incremento lineal en la incidencia del cáncer pediátrico desde 1974, que afecta a todas las razas y ambos sexos; se ha pasado de una incidencia de 123 casos por millón en 1974 a 135 por millón en 1990. Este incremento parece deberse a un aumento exclusivo de leucemias y tumores del sistema nervioso central en niños menores de diez años <sup>58</sup> (G. Javier,1995).

Se comprobó, que la incidencia de los tumores del sistema nervioso central es mayor en el medio urbano que en el rural y también que la edad de presentación de estos procesos neoplásicos intracraneales es mayor en el medio rural<sup>59</sup> (García Mur G,1994).

El cáncer infantil aunque representa una pequeña proporción dentro de la problemática del cáncer, ha contribuido sustancialmente a la comprensión del cáncer, debido a que sus características clínicas, biológicas y genéticas han favorecido la comprensión de sucesos genéticos asociados con transformaciones malignas. El retinoblastoma con una incidencia anual de menos de cinco casos por millón de niños, se ha convertido en el paradigma para cambios genéticos en el cáncer<sup>7</sup> (Leslie L,1997).

Los genes supresores del tumor, identificados primero en el retinoblastoma, han sido descritos en el Tumor de Wilms, rabdmiosarcoma, y algunas enfermedades adultas<sup>60,61,62</sup> (Knudson A G, 1985. Friend SH, 1986.

Ponder B,1988). Se ha observado un incremento de leucemia en parientes de niños con tumores del sistema nervioso central, también se ha observado un incremento del riesgo de cáncer de mama en madres de niños con sarcoma de tejidos blandos<sup>63,64</sup> (Farwell J,1984. Birch JM, 1984). Las mutaciones en la línea germinal del gen P-53, han sido demostradas en familias de pacientes pediátricos con sarcomas de tejidos blandos<sup>65</sup> (Breslow N E, 1988). Sin embargo el cáncer pediátrico ha contribuido mucho menos al conocimiento de los aspectos medioambientales de la carcinogénesis que a nuestro conocimiento de la genética.

Aunque no se han definido aún los factores causales directos, se están vislumbrando esquemas etiológicos complejos que en algunos casos requieren dos o más hechos para el desarrollo del tumor.

#### **Diseños de estudios del cáncer infantil.**

Los estudios descriptivos como su nombre indica describen más que comparan datos. Algunas de las características particulares de los tumores pediátricos se llevan a cabo con este tipo de estudio. Aunque el hecho de que estos estudios no incluyan una comparación estadística directa de datos, a menudo la información descriptiva forma las bases para generar hipótesis que pueden ser probadas en subsiguientes investigaciones<sup>7</sup> (Leslie L,1997). El modelo de doble-mutación para el retinoblastoma fué generado por la observación de que los patrones por edad en el diagnóstico diferían entre casos de retinoblastoma bilateral y unilateral<sup>66</sup> (Knudson AG,1971).

En un estudio ecológico, los investigadores buscaron correlaciones entre proporciones de cáncer y características de interés entre grandes grupos como las poblaciones de países. Esta investigación se usa más comúnmente para investigar cánceres en adultos, pero ha sido aplicada al cancer pediátrico, como en el estudio de los niveles de radón y de la

incidencia de cancer en Inglaterra<sup>47</sup> (Henshaw DL, 1990). La mayor limitación de los estudios ecológicos radica en la imposibilidad de tomar en consideración otros factores confundibles, que pueden ser de importancia en el asesoramiento de asociaciones de interés. Este estudio es el que utilizaremos en nuestro trabajo, que desarrollaremos en el método.

Otro tipo de diseño es el estudio transversal, o de supervivencia, en el cual el estado de enfermedad y las características de interés están obtenidas al mismo tiempo. Este tipo de estudio tiene limitaciones, ya que el estudio de población incluye a menudo casos prevalentes que no pueden estar representados en los casos de incidencias.

A causa de la baja incidencia, los estudios cohortes no están generalmente bien adaptados a las investigaciones de las causas del cáncer infantil.

Aunque desde hace 20 años se conoce en Europa el Registro de Manchester y el de Valencia, como la incidencia del cáncer infantil es baja, el diseño de casos-control se usa más a menudo en estudios epidemiológicos analíticos de la edad infantil. Durante los últimos diez años se han puesto en marcha un gran número de estudios para la investigación y la selección de cánceres pediátricos. En la epidemiología, los procesos clínicos son los diseños primarios para los estudios experimentales aunque los procesos clínicos han jugado un papel importante en el logro de las mejoras de los tratamientos del cáncer infantil, su aplicación a los estudios etiológicos del cáncer infantil están limitados.

En el pasado, los abundantes estudios de screening para la detección temprana de cánceres pediátricos no fueron considerados. Hay varios requerimientos básicos para el screening, pero más importante es la necesidad de que la enfermedad sea prevalente en la población. El cáncer

infantil no reúne este requerimiento. Aún así, el neuroblastoma presenta una situación para la cual el screening de catecoláminas urinarias ha sido propuesto como una posible investigación para reducir la mortalidad <sup>67</sup>(Woods W G, 1987). Basado en trabajos previos el screening del neuroblastoma, es ahora un procedimiento utilizado en Japón aunque no esté aceptado generalmente como prueba efectiva en la reducción de la mortalidad del neuroblastoma, el screening está siendo evaluado científicamente <sup>68</sup>(Murphy SB,1991).

Los estudios de familias individuales pueden darnos información válida sobre las causas del cáncer. Los estudios de familias han sido usados de forma primaria para describir la genética del cáncer, incluido la identificación y caracterización de los síndromes de cáncer familiar<sup>69</sup> (Li F R, 1988).

Desdichadamente, la situación con los cánceres infantiles no es ideal para la identificación y el estudio de cánceres familiares, porque de forma primaria muchos parientes de cáncer infantil de primer grado son demasiado jóvenes en el momento en el que se identifica el cáncer. Como estos parientes pueden ser demasiado jóvenes para haber desarrollado cancer, los estudios de familias puede ser más productivos muchos años después de la identificación del cáncer.

#### **Incidencia del cáncer infantil.**

Internacionalmente hay varias diferencias notables en las incidencias de todos los cánceres entre las edades de 0 y 14 años<sup>7</sup> (Leslie L, 1997).

El porcentaje más alto observado fue en Ibadan (Nigeria), donde la incidencia anual fue de 155,6 por millón de niños, al menos cuatro veces más que la de la población de la India (Fiji), donde la incidencia reportada fue de 39,7 por millón de niños. Varias explicaciones posibles pueden ser consideradas cuando interpretamos esta amplia gama, incluyendo la calidad

del sistema de diagnósticos médicos, las diferencias en la clasificación de varios tumores, la supervivencia al cancer, el tamaño de la población, la exactitud del censo y sobre todo la verdadera ocurrencia del cancer entre varias poblaciones.

En los subgrupos de diagnóstico específico de cáncer infantil, las diferencias internacionales son aparentes en las incidencias observadas:

*Leucemia linfocítica aguda.* Los porcentajes observados más altos están en China, Japón, Estados Unidos, Inglaterra y Europa, con porcentajes más bajos en el medio oeste y África.

*Leucemia no linfocítica aguda.* Los índices más altos se observan en Shanghai, Japón y Nueva Zelanda, con porcentajes relativamente bajos en los Estados Unidos y Europa.

*Enfermedad de Hodgkin.* Los datos más altos están entre adolescentes y adultos jóvenes de países industrializados del oeste. Los porcentajes más altos entre los niños tienden a ocurrir en los países menos desarrollados y los datos, en conjunto, más altos son encontrados en los Estados Unidos, Latinoamérica, África e Israel.

*Linfoma no Hodgkin.* La incidencia más alta se observa en África, representada por el linfoma Burkitt, con una proporción más baja encontrada en Japón (aproximadamente la mitad que en otros países).

*Tumores del sistema nervioso central.* Los índices más altos son observados en niños blancos americanos, en Dinamarca y en Suecia, con los porcentajes más bajos encontrados en áreas de Asia y África.

*Neuroblastoma.* Los porcentajes más altos son vistos en Norteamérica, Europa, Israel y Australia, y los más bajos se encuentran en África, Sudamérica y América central y Asia.

*Retinoblastoma.* En conjunto, se observa una pequeña variación en los porcentajes observados. Una alta incidencia se encuentra en la India , entre los africanos negros y Centroamérica y Sudamérica. Bajo en España y Suiza<sup>7</sup>. (Robison L L,1997).

*Tumor de Wilms.* Las proporciones más altas se encuentran en los negros de América, Finlandia y en regiones de Francia, con los porcentajes más bajos en Asia.

*Sarcomas óseos.* Los porcentajes más altos para el osteosarcoma se ven en España y entre los hispanos de América, con porcentajes generalmente más bajos encontrados en Asia. Los porcentajes más altos del sarcoma de Ewing se ven entre los blancos de Estados Unidos y en Nueva Zelanda, Australia y áreas de Europa. La incidencia es muy baja en los negros de todo el mundo, japoneses y chinos.

*Sarcomas de tejidos blandos.* Los porcentajes más altos se ven en España y entre los blancos norteamericanos e hispanos, con porcentajes más bajos encontrados en áreas de Asia incluyendo Japón, China, India y las Filipinas<sup>7</sup>(Robison L L,1997).

#### **Consideraciones futuras.**

Comparándolos con los cánceres en adultos, se conoce relativamente poco sobre los patrones epidemiológicos y etiológicos de los cánceres pediátricos, existiendo la necesidad de seguir investigando. Desde una perspectiva epidemiológica, los cánceres infantiles se han tenido únicamente en cuenta en la carcinogénesis. Aunque esto ha sido confinado de forma amplia a los aspectos genéticos, esta población puede guardar información válida en la búsqueda de influencias medioambientales. El número limitado de casos de cáncer infantil ha sido y continuará siendo un desafío para el diseño y conducta de estudios dirigidos a hipótesis probables. Los estudios



epidemiológicos futuros deben usar el conocimiento que ha sido conseguido fijándose en las interpretaciones clínicas y etiológicas del cáncer infantil. Los datos de la morfología, citogenética y marcadores biológicos deben ser incorporados en estudios de factores medioambientales y genéticos del cáncer infantil. Los epidemiólogos deben continuar desarrollando métodos perfeccionados para la clasificación y recolección de historias familiares y datos de exposición medio ambiental<sup>7</sup>.(Robison L L,1997).

Basándonos en la incidencia del cáncer infantil y en la actual proporción de supervivencia, estimamos que 1 de cada 900 individuos entre las edades de 16 y 44 años será un superviviente del cáncer infantil en el siglo que viene. Las implicaciones potenciales de tener tal número de individuos en la población que tienen un riesgo incrementado para el cancer a causa de su historia previa y habiendo sido expuestos a la irradiación o quimioterapia son evidentes. Los cánceres secundarios pueden resultar de la exposición a la terapia o pueden reflejar determinantes genéticos que dan crecimiento al cáncer inicial.

El riesgo de un segundo cáncer, veinte años después del cáncer infantil ha sido estimado en aproximadamente del 8% al 9%<sup>70</sup> (Tucker MA,1984).Desde una perspectiva epidemiológica, los supervivientes del cáncer infantil representan una población especial que nos proporciona información sobre los mecanismos genéticos y medioambientales relacionados con la posible etiología del tumor.

*Los estudios descriptivos y analíticos se necesitan para dirigir los factores familiares y medioambientales, especialmente la interacción potencial de esos factores.* Si con la búsqueda de estos factores, conseguimos que sean bien definidos para el cáncer infantil, es posible que podamos comenzar a plantearnos estrategias de prevención e intervención en la etiología del cáncer infantil<sup>7</sup>.(Robison L L,1997).

### Herencia o Medioambiente.

En el cáncer infantil como en el cáncer de adulto, el binomio herencia o medio ambiente sigue en pugna. Pero en el cáncer infantil este problema se agrava, por el sentimiento de culpa que los padres pueden tener al creer que ellos tienen algo que ver en la causa del cáncer, debido a que pueden habérselo transmitido o haber hecho "algo" que se lo haya provocado.

De todas formas, el porcentaje de cánceres infantiles que son causados por una predisposición claramente hereditario o por un factor medioambiental claro, es bajo.

#### 1.3.1 PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER PEDIÁTRICO.

Está cada vez más claro que el cáncer es realmente una enfermedad genética, lo que se demuestra por encontrarse mutaciones múltiples en el ADN de las células tumorales. Pero podemos decir también que en contraste con la predominancia de mutaciones somáticas que se observa, la proporción de los cánceres pediátricos que tienen un componente hereditario es pequeño. *Herencia* implica una alteración genética que ha sido transmitida al niño por uno de los padres, o que es una nueva mutación que ocurre en el óvulo o en el espermatozoo antes de la fertilización. Así, un niño puede tener una predisposición hereditaria al cáncer con un historial familiar negativo consecuencia de un desorden genético como puede ser en el síndrome de Down, o puede tener una historia familiar positiva por un desorden genético como el retinoblastoma bilateral.

Según el tipo de tumor la predisposición a factores hereditarios varía, es decir, el porcentaje a la predisposición hereditaria es diferente, tenemos que el glioma ocular y el retinoblastoma tienen un componente hereditario

aproximadamente del 45% y 40% respectivamente<sup>71,72</sup> (Jenkin D, 1993. Knudson A G, 1993).

Feocromocitoma con un 25% <sup>73</sup> (Neumann H, 1994). Tumor de Wilms con un 3-5%<sup>74,75</sup> (Bonaiti-Pellie C, 1992. Craft AW, 1995). Tumores del sistema nervioso central <1-3%, la fracción heredada varía considerablemente según el tipo de tumor<sup>76,77,60</sup> (Narod S, 1991. Gold EB, 1994. Farwel J, 1984). Leucemia 2.5-5% <sup>76,78</sup> (Narod S, 1991. Gunz JP, 1975).

Los desórdenes genéticos se clasifican en: anormalidad constitucional del cromosoma, por herencia mendeliana autosómica dominante ó recesiva; ligada al cromosoma X, y la herencia no mendeliana. Esta última que incluye desórdenes hereditarios que son causados por mutaciones en varios genes o en el ADN de la mitocondria o causados por mutaciones que afectan la impresión de genes. Para cualquier tipo de tumor el total de la fracción hereditaria es la suma de diferentes mecanismos genéticos. Un ejemplo de lo que acabamos de comentar, es el retinoblastoma y tumor de Wilms que están asociados con síndromes genéticos múltiples, incluyendo un síndrome de delección cromosómica, un desorden autosómico dominante y un síndrome resultado de una desorganización en la impresión.

### 1. Alteración de la constitución cromosómica.

Los niños con anormalidades de la constitución cromosómica se presentan con fenotipos clínicos definidos que pueden incluir rasgos dismórficos, anormalidades congénitas, fracaso en el crecimiento y retraso en el desarrollo. La mayoría de estos resultados erróneos ocurren durante la ovogénesis o la espermatogénesis, teniendo ambos padres un cariotipo normal.

Las anormalidades de la constitución cromosómica son el resultado del *número anormal de la dotación cromosómica (anaploide) o la nueva*

*disposición de 46 cromosomas normales.* A causa de los diagnósticos mediante análisis citogenéticos y los fenotipos clínicos, estos síndromes infantiles se asocian cada vez más con tumores y son reconocidos cada vez más pronto.

Desde las observaciones clásicas de Boveri, la presencia frecuente de alteraciones cromosómicas en las células cancerosas ha invitado a la especulación, que tales anomalías podrían guardar relación causal con la neoplasia<sup>79,80,81</sup> (Boveri T, 1914. Harnden DG,1977. Hecht F,1977).Entre estos trastornos cromosómico se incluyen las trisomías, como el sd. de Down (trisomía 21), trisomía D, y el síndrome Klinefelter de (X. X. Y), todos los cuales predisponen a la leucemia<sup>82,83</sup> (Knudson AG, 1973. Knudson AG,1975).

El síndrome de Down es una de las anormalidades cromosómicas constitucionales que más predisponen al riesgo de leucemias en niños. Esta trisomía 21 provoca 1 de cada 100 casos de leucemias en niños con síndrome de Down, con 10 años de edad<sup>84,85,86</sup> (Avet-Loiseau H, 1995. Zipursky A, 1994. Miller R W, 1971). Esto representa un incremento de veinte veces más que el resto de la población general. La trisomía 21 es incluso un descubrimiento común en el cariotipo de las células de la leucemia en pacientes sin síndrome de Down<sup>87,88</sup> (Sandberg AA, 1984. Lu G, 1993). La presencia de un cromosoma extra 21 parece ser leucemogénico, y puede ser adquirido en línea germinal o en la somática.

El sd Klinefelter es una de las anormalidades en el cromosoma del sexo, como el síndrome de Turner, que representan una alta incidencia afectando respectivamente a 1 de 2000 individuos aproximadamente. Algunos estudios sugieren un incremento de riesgo de tumor de células germinales incluyendo disgerminoma<sup>89</sup> (Chaussain JL, 1980).También los hombres con síndrome de Klinefelter tienen un aumento de riesgo de cáncer

de pecho, que no parece correlacionada con la ginecomastia<sup>90,91</sup> (Evans DB, 1987. Van Geel E, 1985).

Otra anomalía sobre el cromosoma del sexo ocurre en algunos fenotipos femeninos del cromosoma Y, que tienen un riesgo para el desarrollo del gonadoblastoma.

Otros trastornos cromosómicos son la trisomía 18, que ha evolucionado hacia el tumor de Wilms renal en unos casos y en otros hacia múltiples lesiones proliferativas similares al tumor de Wilms<sup>82,83</sup> (Knudson AG, 1973. Knudson AG, 1975). Un determinado número de síndromes caracterizados por inestabilidad cromosómica predisponen al cáncer, estos incluyen: el síndrome de bloom, síndrome de Fanconi, ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, escleroderma, síndrome del carcinoma de células basales névicas<sup>81</sup> (Hecht F, 1977), el cromosoma Filadelfia que es la translocación del brazo largo del cromosoma 22 al 9.

## 2. Herencia mendeliana.

a) **Desórdenes autosómicos dominantes.** La susceptibilidad a diversos tipos concretos de neoplasias es heredada en algunos casos de forma mendeliana dominante con alto grado de penetrancia. Los síndromes autosómicos dominantes son la causa de la mayoría de las familias con desórdenes genéticos aislados y fueron algunos de los primeros causantes de los desórdenes genéticos del cáncer que tienen genes clonados aislados responsables. Las características de la herencia autosómico dominante son: múltiples generaciones afectadas con cáncer; transmisión a través de madres y padres; edad precoz de presencia del cáncer comparado con casos esporádicos; incidencia incrementada de múltiples tumores y tumores bilaterales; agrupamiento incrementado de riesgo para uno o unos pocos tipos de tumores en la familia; penetrancia variable que puede presentar

transportadores que no desarrollen cáncer. Por definición los síndromes autosómicos dominantes se caracterizan porque los desórdenes pueden ser transmitidos desde el padre o madre a un hijo o hija, en contraste con el ligado a cromosoma X. La penetrancia se define como la probabilidad de que si una persona hereda una mutación, tenga la enfermedad. En la misma familia puede haber individuos con la misma mutación genética que no tienen relación fenotípica, o un fenotipo medio o un fenotipo severo.

### *1. Retinoblastoma.*

El retinoblastoma es el tumor ocular primitivo más frecuente en el niño <sup>92</sup>(Howard RO,1974). Aunque representa el 1% o menos de todas las neoplasias infantiles y el 5% de cegueras infantiles, ha recibido una atención especial por sus factores genéticos y la conocida predisposición de los niños afectados en forma bilateral a desarrollar otras neoplasia<sup>93-95</sup> (Jensen RD, 1971. Lennox EL, 1975. Fraser GR, 1967.).

El estudio del retinoblastoma aporta mucho a las investigaciones del cáncer familiar autosómico dominante. En 1971 Knudson afirmó que la oncogénesis requería de diez a doce mutaciones en una misma célula y propuso determinar el número de pasos en los tumores pediátricos mediante el estudio de la edad de comienzo del retinoblastoma bilateral o unilateral<sup>96</sup> (Knudson AG, 1971). La hipótesis de Knudson del retinoblastoma bilateral representaba la forma familiar, y esos sujetos lo adquirirían por mutación o impacto.

La hipótesis indica que la forma bilateral requería una sola mutación y la forma unilateral requería dos mutaciones. Dada la naturaleza epidemiológica del estudio las bases físicas de la segunda mutación son desconocidas; pero las de la primera mutación fueron presumiblemente una mutación genética de naturaleza hereditaria. El retinoblastoma puede ser la

excepción al requerir pocas mutaciones para desarrollar un tumor, porque la mayoría de los tumores adultos necesitan más de dos mutaciones<sup>97</sup> (Bodner WF, 1994).

En los miembros de las familias afectadas, los tumores tienden a aparecer precozmente y son bilaterales más frecuentemente que en la población general. Estas diferencias han sido interpretadas como prueba de que los tumores surgen como consecuencia de dos mutaciones, una de las cuales puede ser heredada y la otra adquirida postcigóticamente a través de una mutación somática<sup>82,83,98,99</sup> (Knudson AG, 1973. Knudson AG, 1975. Knudson AG, 1972. Knudson AG, 1977).

## *2. Mutaciones hereditarias del P 53, el Sd. de Li-Fraumeni.*

El síndrome del cáncer familiar llamado síndrome Li-Fraumeni fue identificado por Li y Fraumeni durante un estudio de grandes series de niños con sarcomas. Los análisis revelaron varias familias con un grupo de múltiples tumores, incluidos tumores pediátricos, el cáncer de mama, leucemias, tumores cerebrales y carcinomas adrenocorticales.

Dada la alta proporción de mortalidad de los miembros afectados de la familia no fue posible obtener ADN para el estudio genealógico<sup>100,101,102</sup> (Garber JE, 1991. Birch AM, 1990. Hartley AL, 1993).

El gen P 53 es un gen supresor del tumor que se muta en más del 50% de todos los tumores humanos. El síndrome de Li-Fraumeni representa la extraña ocurrencia de la primera mutación P 53 heredada.

En 1989, Friend y sus colegas tomaron un gen candidato aproximado y buscaron las mutaciones en el gen P 53 supresor del tumor en miembros del síndrome Li-Fraumeni. Este trabajo se había extendido más allá de las quince familias con síndrome Li-Fraumeni de las cuales once tuvieron

mutaciones puntuales detectables en el gen P 53<sup>103,104,105</sup> (Malkin D, 1990. Frebourg T, 1995. Hollstein M, 1991).

### *3. Cáncer de colon familiar:*

Aunque no se considera generalmente una enfermedad pediátrica, por ser excepcional en niños, los niños emparentados con familias de cáncer de colon pueden presentar manifestaciones gastrointestinales, incluso un carcinoma en la adolescencia. Los síndromes de cáncer de colon familiar están divididos en aquellos asociados con la poliposis colónica y cáncer de colon hereditario sin poliposis.

### *4. Poliposis adenomatosas familiar*

Esta enfermedad incluye cientos de pólipos en el colon y permite el descubrimiento temprano de la herencia natural de este desorden<sup>106,107</sup> (Dukes CE, 1930. Dukes CE, 1952). Además del gran incremento de riesgo de carcinoma colorrectal, los portadores de este desorden tienen un alto riesgo de enfermedades gastrointestinales y hepatoblastomas pediátricos.

Otros factores heredados o medioambientales pueden influir en los tumores gastrointestinales superiores; los portadores japoneses de poliposis familiar adenomatosa tienen un alto porcentaje de cánceres gástricos que no son vistos en los portadores del oeste con esta mutación<sup>108,109</sup> (Burt RW, 1984. Sivak MV, 1984). El riesgo durante la vida de desarrollar un hepatoblastoma en el niño de las familias con poliposis adenomatosa familiar es aproximadamente 1 caso por 250 personas comparado con 1 por 100.000 en la población general.<sup>110,112</sup> (Giardiello F M, 1991. Garber JE, 1988. Hughes LJ, 1992). El descubrimiento del incremento de riesgo de otros tumores es importante para la supervivencia de estos pacientes. En varios estudios, pacientes con poliposis adenomatosa familiar a los que se le habían realizado colectomía todavía tenían un alto porcentaje de mortalidad,



especialmente a causa de los tumores gastrointestinales superiores.<sup>113,114</sup> (Nugent KP, 1993. Ivarna T, 1994).

### *5. Poliposis juvenil.*

La poliposis juvenil fue identificada por hallazgos de pólipos hamartomatosos aislados o múltiples en el recto-colon de los niños jóvenes. La controversia se ha centrado en que estas lesiones tienen un mayor riesgo de carcinoma colorectal y una herencia autosómica dominante.<sup>115,116</sup> (Grotsky H, 1982. Heiss K F, 1993).

### *6. El Sd de Turcot*

Asociación de tumores cerebrales con el cáncer de colon. Turcot y otros, encontraron múltiples tumores cerebrales pediátricos en familias que tenían un alto riesgo de poliposis y cáncer de colon (Sd de Turcot)<sup>117</sup> (Turcot J, 1959).

Análisis posteriores de las familias revelaron que algunos tuvieron un incremento del riesgo para los gliomas y otras familias un alto riesgo de ependimoma. Algunas familias con síndrome de Turcot mostraron que tenían mutaciones truncadas en el gen APC<sup>118</sup> (Mori T, 1994). En un estudio de catorce familias Hamilton y sus colaboradores encontraron que familias con el síndrome de Turcot tenían mutaciones en el gen APC (diez familias) o en el gen HNPCC (cáncer de colon sin poliposis hereditaria). El tipo de tumor cerebral tuvo relación con la mutación; en familias con mutaciones relacionadas con el gen APC hubo más meduloblastomas, con un riesgo relativo de desarrollar meduloblastoma 92 veces mayor (intervalo de confianza de 95%, 29-269) que la población general. Tres familias con glioblastoma multiforme tuvieron inestabilidad de microsatélite en sus tipos de tumores, como ocurrió en el estudio original por Turcot.

### ***7. Neoplasias endocrinas múltiples tipo 2.***

Es la excepción de la regla de las dos mutaciones. Son tres desórdenes autosómicos dominantes, el MEN1, el MEN 2a y el MEN2b . La determinación del mecanismo molecular responsable MEN2a y el MEN2b ha revelado varias sorpresas. Ambos síndromes se presentan en el periodo infantil. Los dos presentan carcinoma medular de tiroides y feocromocitomas. El MEN2b posee además ganglioneuroma del tracto gastrointestinal y anomalías esqueléticas. Otras familias sólo parecen mostrar el carcinoma medular de tiroides de forma autosómica dominante. El descubrimiento del gen responsable para MEN 2 ha revolucionado la exploración de esta enfermedad.

### ***8. Las facomatosis.***

Es el último grupo de desórdenes autosómicos dominantes. "Phacos" significa en griego lente del ojo; phacoma es un tumor de la lente y la palabra facomatosis se refiere a múltiples facomas. "Mato" significa lunar o manchado.

### ***9. Neurofibromatosis tipo I (NF 1).***

Se caracteriza por desarrollar tumores benignos, incluidos neurofibromas periféricos, neurofibromas plexiformes, gliomas ópticos y feocromocitomas.

### ***10. Neurofibromatosis tipo II (NF 2).***

Es un desorden menos frecuente y más raro que la NF 1 y se da con más frecuencia en los adultos.

### **11. Esclerosis Tuberosa (E T).**

Es otro desorden facomatoso que está caracterizado por alteraciones plemórficas, incluyendo crecimientos benignos y malignos. La tríada clásica de, tamaño, retraso mental y angiofibromas faciales (acné sebáceo) ocurre en menos del 50% de pacientes con esclerosis tuberosa. En la infancia tardía y la temprana edad adulta individuos con esclerosis tuberosa tienen el riesgo de desarrollar hamartomas retinales y astrocitomas celulares gigantes<sup>119</sup> (Kwiatkowski DJ, 1995). En Inglaterra en el estudio del cáncer infantil, la esclerosis tuberosa se encontró representada significativamente en esta población. El incremento de cáncer parece ser debido a un aumento de tumores cerebrales y rabdiomiosarcomas.

### **12. Von Hippel-Lindau (VHL).**

El diagnóstico ocurre durante la adolescencia o edad adulta, cuando los tumores llegan a ser clínicamente aparentes. El VHL está caracterizado por cuatro tipos de tumores comunes: hemangioblastoma cerebral múltiple, angiomas retinales, carcinoma celular renal y feocromocitoma<sup>120,121</sup> (Choyke P, 1995. Neumann H, 1995). Las dos causas que encabezan el incremento de mortalidad son las lesiones cerebrales y el carcinoma celular renal<sup>121</sup> (Neumann H, 1995).

#### **b) Desórdenes autosómicos recesivos.**

##### **1. Xeroderma Pigmentoso (X P).**

Se acompaña de mayor susceptibilidad al cáncer. La sensibilidad a la luz UV es muy notable, causando el desarrollo de lesiones solares y cáncer cutáneo recurrente en las zonas expuestas durante la infancia. Esta fotosensibilidad extrema está relacionada con un defecto en la reparación del daño inducido por la luz UV en el DNA, el cual es variable en cuanto al grado

y tipo<sup>122,74</sup> (Shannon RS, 1982. Bonaiti-Pellie C, 1992). Aunque se ha encontrado que los fibroblastos de reparación deficiente, cultivados en pacientes con XP, tienen una limitada capacidad reparadora del daño inducido por la luz UV y ciertos agentes alquilantes, su capacidad para reparar el daño inducido por rayos X y otros agentes alquilantes no está afectada<sup>74,123</sup> (Bonaiti-Pellie C, 1992. Glaser T, 1990). No obstante, estos fibroblastos hacen surgir espontáneamente, con elevada frecuencia, clonesseudodiploides y muestran una producción incrementada de aberraciones cromosómicas por irradiación UV<sup>90</sup> (Evans DV, 1987).

## ***2. Ataxia Telangiectasia (AT).***

Hay un riesgo elevado de cáncer debido a la fragilidad cromosómica. Células cultivadas pertenecientes a las personas afectas son sensibles de manera anormal a la inducción de anomalías cromosómicas por rayos X, sustancias químicas radiomiméticas y a la transformación por virus SV 40<sup>83,124</sup> (Knudson AG, 1975. Miller RW. 1969). Se han encontrado clones de linfocitos circulantes contra las traslocaciones cromosómicas, multiplicándose una de ellas, durante un período de observación de cuatro años ,hasta sobrepasar en un número a la circulación normal de linfocitos. Queda todavía por determinar el origen de la fragilidad cromosómica, pero se ha sugerido que podría deberse a un defecto en la reparación DNA<sup>125,126</sup> (Patterson MC,1979. Poon PK, 1974). Otra anomalía que también puede contribuir al riesgo elevado de cáncer es la deficiencia inmunitario de la que se acompaña<sup>83,127</sup> (Knudson AG, 1975. Kersey JH).

### **1.3.2 ECOGENÉTICA.**

Los desórdenes autosómicos recesivos, previamente descritos, representan un ejemplo claro de riesgo incrementado de tumores resultantes

de ambas exposiciones genética y medioambiental, también conocidas como ecogenéticas. Los pacientes XP y AT tienen un riesgo incrementado de cáncer debido a su defecto genético y exposición ultravioleta o a la radiación ionizante, respectivamente. En general, en estos individuos destacan los efectos mutagénicos y carcinogénicos de la exposición medioambiental que todos los individuos experimentan. Los datos epidemiológicos que demuestran que exposiciones medioambientales tienen un componente carcinógeno la veremos ahora. Una pregunta que nos hacemos en el campo de la investigación de la ecogenética, es si por cualquier exposición medioambiental los individuos que desarrollan tumores representan a la población general o a un pequeño porcentaje de población con una predisposición genética al cáncer.

En las publicaciones epidemiológicas, los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer infantil están dirigidos principalmente a dos tipos de factores: endógenos y exógenos. Los factores exógenos principales son físicos, químicos y agentes biológicos. Los agentes físicos más estudiados de manera común son la radiación ultravioleta, radiación ionizante y los campos magnéticos de baja frecuencia (50-60Hz)<sup>7</sup>. (Robison LL, 1997).

### 1.3.3 FACTORES EXÓGENOS.

#### 1. Agentes físicos.

a). Radiación ultravioleta. Muchos niños con cáncer de piel son blancos y están predispuestos genéticamente a causa del XP, síndrome de nevus displásico o albinismo. En poblaciones adultas de cáncer de piel está unido fuertemente a los hábitos de exposición solar y al número de bronceados que los niños han tenido. Se hizo un estudio para estimar el riesgo de los niños nadadores.

En resumen, los descubrimientos de este estudio sugieren que el riesgo a los melanomas se induce durante la infancia.

Se intentó dar una explicación mediante la razón biológica para el incremento del melanoma, el cual estaría explicado, en parte, por una combinación de radiación ultravioleta solar y bioproductos de cloración. Esto está corroborado por otro estudio epidemiológico <sup>128,129</sup> (Holman CDJ, 1986. Oesterlind A, 1988) sobre estudios de laboratorio que demuestran que los productos de cloración tales como cloroacetonas, trihalometano, dihaloacetonitrilos son mutagenicos <sup>130,131</sup> (Meier JR, 1988. Cesarini JP, 1990).

b). Radiaciones ionizantes. Desde el punto de vista biológico la radiación ionizante es un cancerígeno conocido. Hay amplios datos empíricos para demostrar de forma convincente que la exposición a la radiación causa anormalidad cromosómica en linfocitos expuestos in vitro e in vivo <sup>132</sup> (Awa AA, 1990) a mutaciones celulares somáticas <sup>133</sup> (Akiyama M, 1990).

### *1. Exposición postnatal en los niños*

Los niños son especialmente sensibles a la radiación provocándole leucemia y anormalidades en el tiroides. En un estudio de casos y controles de niños que murieron por leucemia se registró que el 72% de los casos habían sido expuestos a la lluvia radiactiva <sup>134</sup> (Stevens W, 1990). Otro estudio observó que la "odds ratio" para la leucemia entre niños a los que la dosis de radiación en la médula daba un rango de 0.6 a 3 cSv (intensidad de la radiación) fue 1.7 (límite de confianza del 95%, 0.94-3.12). Tres años más tarde, un estudio de cohortes incluyó niños no expuestos en Arizona y niños en Nevada y Utah expuestos a lluvia radiactiva de armas nucleares. El test que se realizó <sup>135</sup> (Kerber RA, 1993) , proporcionó muertes por tumor de

tiroides entre los niños expuestos de aproximadamente 14%, mayor que los no expuestos a un nivel 2 cSv<sup>136</sup> (Ries L AG, 1991).

Esto fue corroborado por Ron y colegas<sup>137</sup> (Ron E, 1995), quienes aportaron que los niños expuestos a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki y niños que habían sufrido tratamiento de rayos X para la tiña capitis, glándula tímica agrandada, amígdalas agrandadas o cáncer infantil tuvieron un riesgo incrementado del 15% a un nivel 2 cSv.

Los médicos deberían ser prudentes y hacer un esfuerzo para evitar dosis de radiación de la infancia o mantener dosis de exposición tan bajas como sea posible, razonablemente.

## *2. Exposición en útero.*

Diferentes estudios han sido realizados durante el embarazo con exposición de rayos X y el desarrollo del cáncer infantil. En 1956, Stewart y colegas demostraron el primer reconocimiento del exceso de cáncer entre niños expuestos prenatalmente a los rayos X. Hubo concordancia entre el estudio de Stewart y resultados posteriores de análisis de muertes por cáncer infantil ocurridas entre 1947 y 1967 entre 1.429.400 niños nacidos entre 1947 y 1960 en 42 hospitales maternos de Nueva Inglaterra y los Estados del medio Atlántico<sup>138,139</sup> (Stewart A, 1956. Monson RR, 1984). En éste estudió que niños que murieron de leucemia, antes de los diez años, tuvieron un 67% más de posibilidades de padecer diagnósticos por rayos X en el tercer trimestre, y niños que murieron de todos los cánceres excepto leucemia (cáncer sólidos) tuvieron dos veces más posibilidades de ser expuestos durante el primer y segundo trimestre.

Los resultados de una serie de estudios de 1599 niños nacidos de madres que fueron expuestas a la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki, indican que el cáncer en los niños expuestos en útero fué similar a los

riesgos entre niños que fueron expuestos a las bombas durante la edad de 0 a 9 años<sup>140</sup> (Yoshimoto Y, 1988). Con vistas al cáncer inducido por la radiación no hubo suficientes datos para determinar en qué trimestre el efecto era más sensible a la radiación.

### *3. Exposición en la preconcepción.*

Un estudio de 31.150 niños de padres expuestos a la bomba de Hiroshima y Nagasaki y 9.916 niños no expuestos, revelaron que no había asociación significativa entre defectos genéticos y exposición a radiación antes del embarazo. El hecho de que no se vieran asociaciones entre efectos genéticos y la exposición a radiación antes del embarazo no significa que la proporción de mutaciones en la línea germinal sea demasiado pequeña para que pueda ser detectada<sup>141</sup> (Yoshimoto Y, 1990).

Entre 3% y 5% de niños que habían tenido una predisposición genética heredada al cáncer, una proporción podría deberse a la presencia de una mutación incrementada en el padre a causa de la radiación.

c). **Campos electromagnéticos extremadamente bajos.** Un área de gran interés en las últimas décadas ha sido el estudio de los campos electromagnéticos y su contribución al desarrollo del cáncer infantil particularmente en la leucemia. Wertheimer y Leeper<sup>142</sup> (Wertheimer N, 1979), llevaron la primera investigación epidemiológica del cáncer infantil y campos magnéticos en 1979 y vieron un exceso de cáncer entre niños que estuvieron expuestos presumiblemente a campos magnéticos. Aunque el estudio de Wertheimer y Leeper encontró una clara asociación entre leucemia y la exposición, ésta fue determinada indirectamente con registros de instalación eléctrica doméstica. Otros estudios que usan actualmente mediciones de campos magnéticos fueron menos claros<sup>143,144</sup> (Savitz DA, 1988. London SJ, 1991).



Un estudio sueco<sup>145</sup> (Feyching M, 1993) comparó 148 casos de cáncer infantil y 558 controles emparejados por edad de nacimiento y diagnósticos entre 1960 y 1985, registrados en la misma parroquia, con residencia cerca de las líneas de tensión.

Para los 127.383 niños identificados en la construcción de la cohorte usando datos demográficos, hubo un total de 142 cánceres, con 39 casos de leucemia (22 linfocíticas agudas, 7 plásticas agudas, 4 mieloides agudas, 1 mieloides crónica y 5 sin especificar), 33 tumores del sistema nervioso central (14 astrocitomas, 7 meduloblastomas, 3 craneofaringioma, 2 gliomas del puente y otros 7 sin especificar), 19 linfomas, 10 tumor de Wilms y 41 sin especificar.

Para la exposición de 0,2 microteslas (mts significa intensidad del campo electromagnético) y más alta, el riesgo relativo para leucemia fue 2,7 (95% límite de confianza, 1, 0-6.3). La exposición a 0.3 mts o mayor, resultó un riesgo relativo de leucemia de 3,8 (95% el límite de confianza, 1, 4-9.3). Para todos los cánceres combinados, tumores del sistema del sistema nervioso central y linfomas, no tuvo una asociación con la exposición a campos magnéticos. Este estudio, bien diseñado, prevé con otros estudios, evidencias conclusivas de una asociación entre la leucemia infantil y la exposición a campos magnéticos. Lo que continúa sin estar claro es ¿qué característica del campo magnético está envuelta en el desarrollo biológico de la leucemia?.

## 2. Agentes químicos.

a). Polución medioambiental: Varios estudios intentan demostrar el papel del medio ambiente contaminado en el desarrollo del cáncer infantil. En 1993, Pesatori y sus colegas<sup>146</sup> (Pesatori AC, 1993) dijeron que los resultados de una investigación del cáncer infantil de 20.000 niños

expuestos a dioxina después de un accidente industrial en Seveso (Italia) en 1976 habían sido los siguientes: para cáncer de tiroides fué de 4,6 (95% límite de confianza, 0, 6-32, 7) para la leucemia mieloide fué 2,7 (95% límite de confianza, 0,7-11,4) y para el linfoma de Hodgkin fué de 2,0 (95% límite de confianza 0,5-7,6).

Los resultados de éste estudio podrían ser tratados con precaución por los pocos casos observados de cada tipo de tumor, periodo de seguimiento de una década desde 1977-1986 y una mala clasificación, por la distribución de dioxinas desiguales de la tierra y de los sujetos que emigran.

Varios análogos químicos de insecticida han resultado positivos en laboratorio en test carcinogénicos y mutagénicos.

En una ocasión se encontró (exposición infantil a los insecticidas) una mayor relación de éstos con tumores, que en los controles<sup>147</sup> (Gold E, 1979). Un estudio de Grufferman y sus colegas dió como resultados que los rhabdiosarcomas<sup>148</sup> (Grufferman S, 1982) no se incrementaban significativamente con los pesticidas. Una asociación positiva entre la exposición al tricloreto en el agua para beber y la incidencia de leucemia, fue confirmado por un estudio de control<sup>149</sup> (Lagakos SW, 1986) de leucemia infantil en Woburn. La incidencia del tumor de Wilms ha sido encontrada incrementada entre los niños expuestos a insecticidas caseros<sup>150</sup> (Olshan AF, 1993).

Para las asociaciones que han sido encontradas entre agentes químicos y varios cánceres infantiles hay una gran fuente de datos en el estudio de contaminación medioambiental y cáncer infantil que está sin clasificar. Como los adultos, los niños se trasladan y se localizan dentro y fuera de áreas donde la contaminación medioambiental puede existir. Algunas veces estas áreas pueden ser los parques de recreo. En el hogar los

niños pueden estar expuestos a una variedad de cancerígenos químicos que se encuentran en productos de limpieza, pesticidas, insecticidas y herbicidas y esto no podría ser diferente para los casos y controles. Así, es posible que descubrimientos negativos de investigaciones epidemiológicas resultarán de exposición, sin clasificar, de casos y controles expuestos a los mismos carcinógenos bajo estudio, o de otros carcinógenos directamente relacionados en el estudio de la enfermedad.

b). **Exposición de los padres.** Hay más líneas de investigación hacia la exposición de los padres a los cancerígenos, que las hay en la exposición infantil a los cancerígenos medioambientales. La exposición ocupacional del padre a los solventes clorados, ha resultado más de tres veces de incremento de la leucemia infantil ("odds ratio"=3,5; 95% del límite de confianza,1,1-14,6)<sup>151</sup> (Lowengart RA, 1987). Algunos estudiosos han encontrado asociaciones entre leucemia infantil y la exposición paterna a disolventes, productos petrolíferos, pesticidas y pinturas.<sup>60,71-73,75,152-170</sup>

Los cánceres del sistema nervioso central han estado fuertemente unidos a las sustancias químicas como el tricloretoano, metil-etil-ketone y freon que se encuentran en las industrias de la imprenta, aeroespaciales y de manufacturación química.

Como se esperaba, hubo varios estudios por los cuales la relación causa efecto entre los cancerígenos y los cánceres infantiles se quedaron sin concluir<sup>152,153</sup> (Hakulinen T, 1976. Nasca PC, 1988). Se dijo que había diferencia en la exposición entre casos y controles que podían haber sido la causa de descubrimientos negativos.

c). **Fuentes predisponentes.** Aunque los estudios citados sugieren que puede existir una asociación entre la exposición por parte de los padres al

cancerígeno y el desarrollo de cánceres infantiles, hay cierta tensión cuando se piensa en la predisposición y también cierta incertidumbre.

Muchos compuestos químicos, estudiados en un marco epidemiológico son conocidos cancerígenos en trabajos de laboratorio; de todas formas, el eslabón entre la exposición, inhalación y niveles de ingestión de estos carcinógenos y los umbrales en los cuales no se observan patologías en estudios epidemiológicos no están bien definidos todavía. Incluso, está la probabilidad de predisposición debida a falsos positivos cuando comparamos grupos ocupacionales separados. En muchos estudios, el uso de las diferentes categorías ocupacionales sirven como una exposición análoga o adjunta; están ampliamente definidas, y rara vez se consideran medidas de exposición empíricas durante el curso del estudio. Para minimizar la exposición en estudios futuros, la consideración debe darla la duración, intensidad, recepción, biodistribución y metabolismo de compuestos adversos de la materia estudiada y sus padres. Muchos de los estudios discutidos no analizaron, comprensiblemente, la susceptibilidad heredada o las inestabilidades cromosómicas de los sujetos.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES S.N.C. INFANTIL

Hay ciertos tumores cerebrales donde se ha podido encontrar una relación causa-efecto con ciertos factores de riesgo<sup>171</sup> (Tolosa E, 1993), que en nuestra tesis comentaremos. A continuación vamos a recordar varias clasificaciones de los tumores cerebrales.

### 2.1 CLASIFICACIONES.

#### A. WHO Histological Typing of CNS Tumours.

Kleives P et al. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. 1993

#### 1. Tumores del Tejido Neuroepitelial

##### 1.1 *Tumores astrocíticos*

###### 1.1.1 Astrocitomas

###### 1.1.1.1 Fibrilar

###### 1.1.1.2 Protoplásmico

###### 1.1.1.3 Gemistocítico

###### 1.1.2 Astrocitoma anaplásico (maligno)

###### 1.1.3 Glioblastoma

###### 1.1.3.1 Glioblastoma de células gigantes

###### 1.1.3.2 Gliosarcoma

###### 1.1.4 Astrocitoma pilocítico

###### 1.1.5 Xantastrocitoma pleomórfico.

###### 1.1.6 Astrocitoma subependimal de células gigantes (Esclerosis Tuberosa)

##### 1.2 *Tumores oligodendrogliales*

###### 1.2.1 Oligodendroglioma

###### 1.2.2 Oligodendroglioma anaplásico (maligno)

##### 1.3 *Tumores ependimales*

- 1.3.1 Ependimoma
  - 1.3.1.1 Celular
  - 1.3.1.2 Papilar
  - 1.3.1.3 Células claras
- 1.3.2 Ependimoma anaplásico, maligno
- 1.3.3 Ependimoma mixopapilar
- 1.3.4 Subependimoma
- 1.4 *Gliomas mixtos*
  - 1.4.1 Oligo-astrocitoma
  - 1.4.2 Oligo-astrocitoma anaplásico (maligno)
  - 1.4.3 Otros
- 1.5 *Tumores plexo coroideo*
  - 1.5.1 Papiloma plexo coroideo
  - 1.5.2 Carcinoma plexo coroideo
- 1.6 *Tumores neuroepiteliales de origen desconocido*
  - 1.6.1 Astroblastoma
  - 1.6.2 Espongioblastoma polar
  - 1.6.3 Gliomatosis cerebral
- 1.7 *Tumores mixtos neurogliales y neuronales*
  - 1.7.1 Gangliocitoma
  - 1.7.2 Gangliocitoma displásico de cerebelo
  - 1.7.3 Ganglioma desmoplásico infantil
  - 1.7.4 Tumor neuroepitelial disembrionárico
  - 1.7.5 Ganglioglioma
  - 1.7.6 Ganglioglioma anaplásico
  - 1.7.7 Neurocitoma central
  - 1.7.8 Paraganglioma de filum terminale
  - 1.7.9 Neuroblastoma olfatorio
    - 1.7.9.1 Neuroepitelioma olfatorio

## 1.8 *Tumores pineales parenquimatosos*

1.8.1 Pineocitoma

1.8.2 Pineoblastoma

1.8.3 Tumores pineales transicionales-mixtos

## 1.9 *Tumores embrionales*

1.9.1 Meduloepitelioma

1.9.2 Neuroblastoma

1.9.2.1 Ganglioneuroblastoma

1.9.3 Ependimoblastoma

1.9.4 Tumores neuroectodérmico primitivo(PNET)

1.9.4.1 Meduloblastoma

1.9.4.1.1 Meduloblastoma desmoplásicos

1.9.4.1.2 Medulomioblastoma

1.9.4.1.3 Meduloblastoma melanocítico

## 2. Tumores craneales y nervios espinales

2.1 Schwanoma (Neurinoma, Neurilemoma)

2.1.1 Celular

2.1.2 Plexiforme

2.1.3 Melanocítico

2.2 Neurofibroma

2.2.1 Circuncrito (solitario)

2.2.2 Plexiforme

2.3 Tumor maligno de las vainas de los nervios perifericos.  
(Sarcoma neurogénico, Neurofibroma anaplásico, "Schwanoma maligno")

2.3.1 Epiteliode

2.3.2 MPNST con diferenciación mesenquimal y/o epitelial

2.3.3 Melanocítico

### 3. Tumores de las meninges

#### 3.1 *Tumores de células meningeoteliales*

##### 3.1.1 Meningioma

- 3.1.1.1 Meningeotelial
- 3.1.1.2 Fibroso(fibroblástico)
- 3.1.1.3 Transicional
- 3.1.1.4 Psamomatoso
- 3.1.1.5 Angiomatoso
- 3.1.1.6 Microcítico
- 3.1.1.7 Secretorio
- 3.1.1.8 Células claras
- 3.1.1.9 Cordoide
- 3.1.1.10 Linfoplasmocitoma-rico
- 3.1.1.11 Metaplasia

##### 3.1.2 Meningioma atípico

##### 3.1.3 Meningioma papilar

##### 3.1.4 Meningioma anaplásico(maligno)

#### 3.2 *Tumores mesenquimales, no-meningeoteliales*

##### Neoplasias benignas

##### 3.2.1 Tumor osteocartilaginoso

##### 3.2.2 Lipoma

##### 3.2.3 Histiocitoma fibroso

##### 3.2.4 Otros

##### Neoplasias malignas



3.2.5 Hemangiopericitoma

3.2.6 Condrosarcoma

3.2.6.1 Condrosarcoma mesenquimal

3.2.7 Histiocitoma fibroso maligno

3.2.8 Rabdomiosarcoma

3.2.9 Sarcomatosis meníngea

3.2.10 Otros

3.3 *Lesiones melanocíticas primarias*

3.3.1 Melanosis difusa

3.3.2 Melanocitoma

3.3.3 Melanoma maligno

3.3.3.1 Melanomatosis meníngea

3.4 *Tumores de histología desconocida*

3.4.1 Hemangioblastoma

#### 4. Linfomas y neoplasias hematopoyéticas

4.1 Linfomas malignos

4.2 Plasmocitoma

4.3 Sarcoma granulocítico

4.4 Otros

#### 5. Tumores de células germinales

5.1 Germinoma

5.2 Carcinoma embrionario

5.3 Tumor de saco embrionario

Tumor de seno embrionario

5.4 Coriocarcinoma

5.5 Teratoma

5.5.1 Inmaduro

5.5.2 Maduro

5.5.3 Teratoma con transformación maligna

5.6 Tumores de células mixtas germinales

## 6. Tumores preneoplásicos y quistes

6.1 Quiste de la bolsa de Rathke

6.2 Quiste epidermoide

6.3 Quiste dermoide

6.4 Quiste coloide del tercer ventrículo

6.5 Quiste enterogénico

6.6 Quiste neuroglial

6.7 Tumor de células granulares (Coriostoma, Pituicitoma)

6.8 Hamartoma hipotalámico neuronal

6.9 Heterotipia neuronal glial

6.10 Granuloma plasmático celular

## 7. Tumores de la región selar

7.1 Adenoma pituitario

7.2 Carcinoma pituitario

7.3 Craneofaringioma

7.3.1 Adamantimoma

7.3.2 Papilar

## 8. Extensiones locales de tumores regionales

8.1 Paraganglioma

8.2 Cordoma

8.3 Condroma

Condrosarcoma

8.4 Carcinoma

9. Tumores metastásicos
10. Tumores no clasificados

## B. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA DIFERENCIACIÓN CELULAR.

En la práctica estos tumores deben agruparse en función de dos criterios muy importantes sobre el pronóstico. Se puede así por una parte oponer los tumores histológicamente **Benignos**: astrocitoma, oligodendrocitomas, ependimoma, adenoma hipofisiario, meningioma y neurinoma; a los tumores histológicamente **Malignos**: Glioblastoma, meduloblastoma y metástasis.

## C. CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA.

Tumores intracraneales: Según que la localización del tumor esté por encima o por debajo de la tienda del cerebelo, se habla respectivamente de tumores supratentoriales y de tumores infratentoriales (o también tumores de la fosa posterior). A estas dos variedades principales se le añaden tumores más raros localizados en la zona de paso: tumores del foramen oval (a caballo sobre los dos pies supratentoriales y subtentoriales) y tumores del agujero occipital (a caballo sobre la fosa posterior y el conducto raquídeo).

Tumores intrarraquídeos: Se distinguen aquí los tumores de desarrollo extramedular (o epidural), sean de origen raquídeo o intrarraquídeo, y los tumores de desarrollo intradural (subdural), sean de origen extramedular o intramedular.

T. Intraparenquimatosos: astrocitoma , glioblastoma, meduloblastoma, metástasis.

T.Extraparenquimatosos: pinealoma, neurinoma, meningioma, adenoma hipofisario.

#### D. DIFERENCIAS ENTRE LOS TSNC DEL NIÑO Y DEL ADULTO SEGÚN SU FRECUENCIA Y LOCALIZACIÓN.

Diremos que los dos tercios de los tumores cerebrales en niños son infratentoriales y un tercio supratentoriales, opuesto al observado en tumores cerebrales adultos. Alrededor del 60% tienen como origen las estructuras de la fosa posterior, un cuarto en hemisferios cerebrales, y 15% en base del cerebro (diencefaloquiasmática)<sup>173</sup> (Jorge C, 1974).

El orden de aparición representa la frecuencia, en esta clasificación.

#### TUMORES SUPRATENTORIALES:

1. Tumores de los lóbulos cerebrales y tumores hemisféricos profundos .

1.1 Glioma (astrocitoma y glioblastoma)

1.2 Meningioma

1.3 Metástasis

2. Tumores de la silla turca:

2.1 Adenoma hipofisario

2.2 Craneofaringioma

## TUMORES INFRATENTORIALES

### 1. ADULTOS:

#### 1.1 Tumores del ángulo pontocerebeloso:

##### 1.1.1 Neurinoma del acústico

#### 1.2 Otras localizaciones:

##### 1.2.1 Glioma tronco cerebral

##### 1.2.2 Metástasis

##### 1.2.3 Hemangioblastoma

##### 1.2.4 Meningioma

### 2. NIÑOS:

#### 2.1 Tumor de la línea media:

##### 2.1.1 Meduloblastoma

##### 2.1.2 Ependimoma

##### 2.1.3 Vérnix cerebeloso

#### 2.2 Tumor de los lóbulos cerebelosos:

##### 2.2.1 Astrocitoma

##### 2.2.2 Meduloblastoma.

Las clasificaciones B, C y D tienen en cuenta una doble clasificación topográfica e histológica<sup>172</sup> (R. Escourelle, 1987).

Hemos visto diferentes clasificaciones de los tumores del sistema nervioso central que nos dan una idea de cómo se distribuyen éstos según frecuencia, histología, localización, y edad.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS TUMORES CEREBRALES INFANTILES.

Sobre la epidemiología de los tumores del sistema nervioso central, se han descrito dos picos de incidencia. Un pequeño pero consistente de 2,2 a 2,5 casos por 100.000 niños por año, con una leve predominancia masculina (1.1:1) ocurriendo en la primera década de la vida. El segundo pico mucho mayor; comienza entre la tercera y cuarta década de la vida, tiene su apogeo más allá de la sexta década<sup>174,175</sup> (Schoenberg B, 1976).

En la primera década abundan los tumores embrionales del sistema nervioso central y hay una ausencia relativa de gliomas del adulto. Esto persiste durante la adolescencia, al tiempo que aparece un rápido incremento de la incidencia del tumor típico adulto. Patrones tan diferentes de incidencia e histología sugieren que la presentación de estos tumores no es casual y que en los niños, los tumores del sistema nervioso central pueden tener una diferencialidad distinta y etiológica que en los adultos<sup>176</sup> (Richard L, 1997).

Los tumores del sistema nervioso central infantil son una de las enfermedades malignas de la infancia más importantes, que constituyen la segunda causa de mortalidad infantil tras las leucemias, por lo que se busca con interés posibles factores de riesgo hipotéticos. Su frecuencia en el conjunto de los tumores infantiles es aproximadamente del 20%<sup>177-179</sup>. (Darlene Miltenburg, 1996. Jun-ichi Kuratsu, 1996. C A Stiller, 1994).

La incidencia de tumores del sistema nervioso central infantil en España está dentro de los límites habituales en Europa y Norteamérica y con preponderancia masculina. También mencionar, el notable descenso observado en la mortalidad por tumores del sistema nervioso central, más importante que el descrito en otros países europeos<sup>180</sup> (RNTI, 1993).

La epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en adultos, estudia los mismos factores de riesgo, que en los niños <sup>181</sup>(Susan Preston-Martin, 1996).

### 2.2.1 MEDULOBLASTOMA.

Es un tumor neuroectodérmico primitivo que se presenta en el cerebelo. El meduloblastoma es un tumor que predomina en la zona media del cerebelo, que es el área del vérmix cerebelar, adyacente al techo del cuarto ventrículo. Se considera entre el 10% y el 20% de neoplasias primarias del sistema nervioso central del niño y sobre el 40% de todos los tumores posteriores. El pico de incidencia de edad es 5 años, aunque muchos tumores ocurren en la primera década de la vida con una proporción hombre mujer de 1,3-2:1<sup>182-184</sup> (Farwell JR, 1977. Mcfarland DR, 1969. Choix M, 1983).

El término "Meduloblastoma" fué usado por primera vez por Bailéy y Cushing. Al utilizar este término implicaba que el tumor nace del meduloblastoma, una célula germinal putativa del sistema nervioso central con la posibilidad de diferenciarse entre las líneas neuronales o gliales; la célula no ha sido identificada. La literatura actual propone como origen la capa externa del cerebelo con células granulares como origen de este tumor<sup>185,186</sup> (Vogel F, 1979. Russel DR, 1977). Actualmente las células primitivas neuroepiteliales presentes en las regiones subependimales a través del sistema nervioso, han sido sugeridas como las células de origen

más probables<sup>185</sup> (Vogel F, 1979). El concepto que hemos definido nos proporciona una explicación para la ocurrencia de otros tumores embrionales histológicamente idénticos en otros lugares del sistema nervioso central y hacer del término "tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)", que crece en el cerebelo, más apropiado que "meduloblastoma".

De los tumores pediátricos del sistema nervioso central, es el meduloblastoma el que tiene la propensión más grande para la extensión extracraneal. Aunque es raro, la diseminación extracraneal se observa del 5 al 35% de los pacientes. El hueso es el lugar más común, considerando más del 80% de las metástasis. La médula ósea, nódulos linfáticos, hígado y pulmón son otros lugares en que pueden metastizar<sup>187,188</sup> (Berry M, 1981. Campbell A, 1984).

### 2.2.2 ASTROCITOMA CEREBELAR.

Los astrocitomas cerebelares se encuentran entre el 10% y el 20% de tumores infantiles del sistema nervioso central y se presentan durante la primera década de vida sin un índice de incidencia concreto<sup>182,189-192</sup> (Farwell JR, 1977. Matson D, 1956. Gilles F, 1983. Winston K, 1977. Gol A, 1959) la proporción hombre mujer es 1.3:1.

Hay dos tipos histológicos principales del astrocitoma cerebelar. El astrocitoma clásico o pilocítico cuenta con un 80% a 85% de estos tumores. Este tumor se caracteriza por microquistes visibles. El segundo tipo es el astrocitoma difuso y cuenta con el 15% de estos tumores y difiere del pilocítico clásico en que éste es un tumor celular más sólido y denso.

Se dice que este tumor es muy parecido al astrocitoma fibrilar, el cual es más frecuente en los hemisferios cerebrales y tiene un pronóstico peor que los tumores piloidales. Aunque las mitosis son raras, la invasión



leptomeningea focal, la hiperplasia endotelial, y los núcleos pleomórficos e hiperocrómicos son vistos frecuentemente en los astrocitomas cerebelares. Aunque tales interpretaciones están asociadas con la conducta de otros astrocitomas, los astrocitomas cerebelares siguen generalmente un curso clínico lento.

El curso clínico es idéntico al de los tumores de localización cerebral más común<sup>193</sup> (Auer R, 1981). Aunque los astrocitomas cerebrales están considerados tumores no invasivos por estar bien circunscritos, observaciones recientes demuestran que una tercera parte de pacientes recién diagnosticados pueden tener clínica silenciosa de la fosa posterior no contigua, y en otros lugares distintos<sup>190</sup> (Guilles F, 1983).

### 2.2.3 EPENDIMOMA.

Los ependimomas constituyen el 5 al 10% de los tumores primarios infantiles del sistema nervioso central. Del 60% al 75% de los ependimomas intracraneales se localizan en la fosa posterior y una pequeña proporción en el área supratentorial. Los ependimomas usualmente crecen dentro del revestimiento ependimal del sistema ventricular o del canal medular. El pico de incidencia de edad es entre los 1 y 2 años.

No hay predilección de sexo. Los ependimomas constituyen el 25% de los tumores de la espina dorsal y raramente lo padecen antes de la edad de los doce años<sup>194-197</sup> (Coulon RA, 1977. Dohrmann GJ, 1976. Liu HM, 1976, 1976. Salazar OM, 1983).

La clasificación usada de forma más corriente es una graduación numérica que clasifica los tumores del I al IV, basándose en la anaplasia creciente, pleomorfismo celular, celularidad, y mitosis. Los tumores de grado uno y dos (bajo grado) son referidos a menudo como "benignos", aunque

pueden comportarse de forma agresiva a pesar de que tengan su apariencia bien diferenciada. Los tumores de grado III y IV son referidos como anaplásicos "malignos" (alto grado)<sup>194-198</sup> (Coulon RA, 1977. Dohrmann GJ, 1976. Liu HM, 1976, 1976. Salazar OM, 1983. Mabon RF, 1949).

Algunos autores prefieren no usar tales sistemas de graduación, por que no poseen un valor pronóstico fiable. En efecto, el grado no es una parte de la revisión pediátrica propuesta por la clasificación de los tumores WHO.

Hay un desacuerdo sobre la inclusión del endimoblastoma en la categoría del tumor endimoma por ser inicialmente maligno .

Histológicamente el subendimoma se parece a un endimoma de bajo grado pero se comporta de forma diferente. En muchas ocasiones este tumor es "silencioso" siendo incidencialmente notado en la autopsia, aunque causa ocasionalmente obstrucción hidrocefálica *ante mortem*. Los endimomas son tumores localmente invasivos con una incidencia de diseminación subaracnoidea espinal del 11% al 12%. Una interacción entre la localización del tumor y grado histológico está presente: los tumores supratentoriales tienen una incidencia total de 3,5% al 8% de invasión, y los tumores infratentoriales (Endimoma) tienen una proporción de 20% al 33%<sup>199-201</sup> (Pookef RJ, 1985).

Pierre-Kahn A, 1983. Cohen ME, 1984). Cuando se evalúa sólo la histología, un 23% de incidencia de diseminación ocurre en los tumores de alto grado, en contraste con 8% de incidencia en los tumores de bajo grado.

Esto nos da una idea de la importancia fundamental de la localización supratentoriales o infratentorial en los tumores infantiles.

Las metástasis sistémicas son raras y cuando se presentan muestran una preferencia al hígado, pulmón, nódulo linfático y hueso<sup>202</sup> (Ertel IJ, 1980).

#### 2.2.4 ASTROCITOMA SUPRATENTORIAL.

Los astrocitomas supratentoriales comprenden el 35% de los tumores infantiles del sistema nervioso central. De una tercera parte a la mitad de ellos están localizados en los hemisferios cerebrales y el resto asientan en los ventrículos o en otras estructuras nucleares o diencefálicas medias (tálamo, hipotálamo y ganglios basales). El pico de incidencia es bimodal, desde edades tempranas entre dos y cuatro años y otra al inicio de la adolescencia. La proporción hombre- mujer es más alta que en otros tumores del sistema central y próxima a 2:1<sup>205,182,204</sup> (Duffner PK, 1986. Farwell JR, 1977. Gjerris F, 1978).

La clasificación de tumores astrocíticos es confusa a causa de la variedad de términos que les han sido aplicado. Los astrocitomas son un grupo heterogéneo de tumores que incluyen un numero bien diferenciado de subtipos (protoplásmico, fibrilar, pilocítico, gemistocítico).La presencia de cambios anaplásicos (celularidad incrementada, mitosis, pleomorfismo celular) está asociada con la aparición progresiva de tumores menos diferenciados:el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme. En una tentativa de simplificar la clasificación del astrocitoma, Kernohan propuso la graduación de estos tumores del I al IV en base al incremento de la anaplasia<sup>205</sup>(Kernohan JW, 1949). Aunque esta clasificación es subjetiva, se ha hecho popular a causa de que tiene correlación con el pronóstico y es fácilmente intuible aplicar y comprender. Los subtipos patológicos comunes en los niños incluyen el fibrilar y pilocítico, y astrocitoma anaplásico maligno y glioblastoma multiforme<sup>186</sup> (Russel DR, 1977). Los tumores pilocíticos

tienden a ocurrir más frecuentemente en las estructuras diencefálica y ventricular y tienen interpretaciones microscópicas idénticas a aquellos de los astrocitomas cerebrales pilocíticos clásicos.

Los grados I y II (bajo grado) de estos tumores están bien diferenciados, y comprende el 50% al 75% de los astrocitomas supratentoriales, tienen un curso clínico lento e infiltran localmente<sup>182,186,203-206</sup> (Farwell JR, 1977. Rusell DR, 1977. Duffner PK, 1986. Gjerris F, 1978. Kernohan JW, 1949. Tiyaworabun S, 1981).

Los tumores de grado III y IV (alto grado), su ejemplo más claro es el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme; son tumores agresivos que invaden extensamente.

Entre el 25% al 50% de todos los astrocitomas supratentoriales son de alto grado y muchos aparecen en los hemisferios y localizaciones diencefálicas. El glioblastoma multiforme tiene la capacidad de extenderse neuronalmente y diseminarse de forma sistémica aunque esto es más frecuente en adultos que en niños. Los pulmones, nódulos linfáticos, el hígado y los huesos son los lugares más frecuentes para las metástasis<sup>182,186,203-205,207</sup> (Farwell JR, 1977. Rusell DR, 1977. Duffner PK, 1986. Gjerris F, 1978. Kernohan JW, 1949. Cohen ME, 1984).

### 2.2.5 GLIOMAS DEL TRONCO CEREBRAL.

Estos tumores comprenden entre el 10% y el 20% de todos los tumores del sistema nervioso central en la infancia. El pico de máxima incidencia se encuentra entre los cinco y ocho años, y como mucho el 77% de los pacientes tienen menos de veinte años en el momento del diagnóstico. La proporción hombre y mujer está próxima a la unidad. Aproximadamente la

mitad de estos tumores crecen en el puente. Los lugares más frecuentes son: la médula y el cerebro medio<sup>208,209</sup> (Mantravadi R, 1982. Littman P, 1980).

El 53% de los pacientes tuvieron astrocitomas de bajo grado, los cuales son generalmente de patrón fibrilar difusos, similares a los encontrados en los hemisferios cerebrales; sólo una minoría tuvo tumores con características más favorables como los astrocitomas pilocíticos<sup>205,186</sup> (Kernohan JW, 1949. Russel DR, 1977). Los tumores de alto grado (III, IV), astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes respectivamente representan el 38% de los tumores del tronco cerebral. Pero en las autopsias podemos ver cómo avanza la proporción de tumores de alto grado.

Podemos también decir que los ependimomas o tumores neuroectodérmicos primitivos representan el 10% de los tumores del tronco cerebral.

#### 2.2.6 TUMORES DE LA MEDULA ESPINAL.

Entre el 4% y el 6% de los tumores cerebrales infantiles se localizan en la médula espinal, estos tumores se producen de forma esporádica en la infancia, con una edad media de diez años y una proporción hombre mujer de 1.3:1. Hay una asociación limitada al 5% con neurofibromatosis<sup>182,210,211</sup> (Farwel JR, 1977. Epstein F, 1982. Reimer R, 1985). Las dos terceras partes de tumores intramedulares son astrocitomas y de una cuarta a una tercera parte son ependimomas. En general los astrocitomas intramedulares y los ependimomas están bien diferenciados o son de bajo grado con idéntica histología a aquellos que son homólogos en otros lugares del sistema nervioso central. La interpretación anaplásica o de alto grado de los astrocitomas intramedulares es menos frecuente en los ependimomas.

### 2.2.7 GLIOMAS DE LAS VIAS ÓPTICAS.

Los gliomas de las vías ópticas incluyen a los de los nervios ópticos, quiasma, y regiones ópticas. Comprenden el 5% de los tumores cerebrales infantiles. Más del 75% de los gliomas del nervio óptico aislados ocurren en la primera década de la vida con el pico de incidencia en los primeros cinco años, y el 90% por debajo de veinte años. Los pacientes con tendencia a tenerlos en el quiasma óptico suelen ser más viejos. Una asociación con neurofibromatosis se presenta en el 50% al 70% de pacientes con tumores aislados del nervio óptico y entre 16% al 20% en aquellos con tumor en el quiasma óptico o tumores más profundos de la región óptica<sup>212,213</sup> (Miller NR, 1975. Fletcher WA, 1986). Histológicamente estos tumores son habitualmente de bajo grado como los astrocitomas pilocíticos que son idénticos a aquellos astrocitomas celulares clásicos y a otros tumores pilocíticos. Es rara la degeneración maligna<sup>214</sup> (Rush JA, 1982). Aunque estos tumores están confinados frecuentemente a las estructuras del campo visual, éstos también pueden extenderse a los lóbulos frontales, hipotálamo, tálamo, y otras estructuras medias.

### 2.2.8 TUMORES DEL ÁREA PINEAL.

Los tumores del área pineal representan el 0,4% al 2% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central en los niños. Los dos grupos principales, los tumores parenquimales y los tumores de las células germinales, representan la mayoría de los tumores en éste área. Los tumores parenquimales pineales son más frecuentes en la primera década de la vida y en niñas. Los tumores de células germinales intracraneales tienen una proporción de hombre mujer de 2-3:1 y son más frecuentes en la segunda década de la vida con un pico de incidencia de doce a catorce años<sup>215-217</sup> (Packer JA, 1984. Herrick MK, 1984. Abay EO, 1981).

### 2.2.8.1 TUMORES PARENQUIMALES PINEALES.

Pineoblastoma y pineocitoma comprenden del 20% al 40% de los tumores del área pineal. El pineoblastoma es un tumor no diferenciado primitivo que representa el 50% de estos tumores. Excepto por su localización, este tumor puede ser indistinguible histológicamente del meduloblastoma y parece que tienen mejor pronóstico, probablemente se trate de una variante de tumores neuroectodérmicos primitivos. Aunque la apariencia histológica del pineocitoma puede parecerse al pineoblastoma, las células son generalmente más largas y tienen mayor relación con los vasos sanguíneos.

### 2.2.8.2 TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES.

Los tumores de células germinales incluyen un espectro de neoplasmas embrionales y teratoma, que se cree que son derivados de las células totipotenciales que emigran anormalmente durante la embriogénesis. En total estos tumores representan el 50% de los tumores del área pineal.

El germinoma comprende entre el 50% al 65% de estos tumores histológicamente primitivos indistinguibles de los germinomas gonadales.

Los teratomas y tumores mixtos de las células germinales comprenden una variedad de elementos maduros e inmaduros que representan el 18% al 25% de los tumores de las células germinales. Menos frecuentes son el coriocarcinoma y los tumores del seno endodérmico representando del 5% al 15% de los tumores de las células germinales intracraneales<sup>216-219</sup> (Herrick MK, 1984. Abay EO, 1981. Jennings MA, 1985. Wara WM, 1979).

La extensión contigua regional y la diseminación intraaxial en estos tumores del área pineal es común. Las metástasis sistémicas, aunque poco

comunes, pueden ocurrir en el pineoblastoma y germinoma, también en el carcinoma embrional y coriocarcinoma: huesos, pulmón y nódulos linfáticos, son los lugares más comunes de dicha diseminación<sup>218</sup> (Jennings MA, 1985).

### 2.2.9 CRANEOFARINGIOMA.

Los craneofaringiomas representan entre 16% y 19% de todos los tumores del sistema nervioso central infantil. Las dos terceras partes inciden antes de los veinte años, pero su aparición es inusual antes de los dos años<sup>182,186,220</sup> (Farwel JR, 1977. Russel DR, 1977. Cohen ME, 1983).

La edad media de diagnóstico es de 8 años. No hay aparente predilección por el sexo. Predominan los tumores paraselares los cuales se producen en la base de la glándula pituitaria e hipotálamo. Estos tumores crecen en la silla turca. Excepto por la localización del craneofaringioma puede parecer similar o idéntico a los quistes epidermoides que asientan en la zona paraselar y otras localizaciones del sistema nervioso central. Tumores descritos como craneofaringiomas han sido encontrados en el quiasma y ángulo cerebelo-pontino. Los tumores de la localización intraselar se presume que su origen proviene de restos celulares epiteliales que quedan a lo largo del intrincado canal hipófisis-faríngeo, aunque se ha sugerido que representan metaplasias, en partes epiteliales, del área pituitaria<sup>186</sup> (Russel DR, 1977). Aunque el craneofaringioma es un tumor histológicamente benigno compuesto de tejidos bien diferenciados, es maligno en virtud de su localización y su posibilidad de comprimir estructuras normales circundantes.



### 2.2.10 TUMORES DE LOS PLEXOS COROIDEOS.

Los tumores de los plexos coroideos son poco frecuentes. Comprenden el 3% de los tumores cerebrales en los niños menores de diecisiete años y entre el 10% y el 20% se dan durante el primer año de vida con algunos tumores congénitos. Como mucho, 85% de estos tumores surgen en los ventrículos laterales, del 10% al 50% en el cuarto ventrículo, y sólo del 15% al 10% en el tercer ventrículo<sup>221,222</sup> (Carpenter DB, 1982. Laurence KM, 1979). La proporción, hombre a mujer está muy cerca de la unidad<sup>223</sup> (Velasco-Siles JM, 1982).

Los tumores de los plexos coroideos surgen generalmente como papilomas ventriculares funcionales. Un tumor más agresivo y anaplásico es el carcinoma del plexo coroideo que se dan en el 10% al 20% de los tumores de los plexos coroideos. Este tumor ha perdido la estructura papilar bien diferenciada y el límite estromal-epitelial del papiloma del plexo coroideo.

### 2.2.11 TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS SUPRATENTORIALES.

Son muy raros, representan del 2% al 3% de los tumores del sistema nervioso central infantil. Estos tumores son: neuroblastoma cerebral o central, tumores neuroectodérmicos primitivos del cerebelo, meduloblastoma cerebral y otros<sup>224,225</sup> (Rorker LB, 1983. Dehner LP, 1981). Aunque se nota un extenso rango de edades desde los neonatos hasta adultos con 35 años, estos tumores ocurren predominantemente en la primera década de la vida, con una edad media de ocho años y un pico de incidencia distribuido entre nacimiento y los cinco años. Tienen una predilección por los hemisferios cerebrales, el 90% de los casos ocurren en esta localización, con el lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital en orden creciente de frecuencia. Menos

del 10% de estos tumores se dan en las estructuras de la línea media incluyendo las áreas ventricular, cuerpo calloso, tálamo y ganglios basales.

En la médula espinal los tumores neuroectodérmicos primitivos representan menos del 5% de los casos.

### **2.3 CLÍNICA NEUROLÓGICA EN LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

Los signos y síntomas de la disfunción neurológica en un niño con tumor cerebral varían y dependen más del lugar de origen que de la histología del tumor. De la edad y el desarrollo premórbido del niño, depende mucho la presentación clínica.

Los tumores cerebrales pueden causar compromisos neurológicos directamente por la infiltración y compresión de estructuras del sistema nervioso central; o indirectamente por la obstrucción del flujo cefalorraquídeo que provoca aumento de la presión intracraneal. Las primeras manifestaciones suelen aparecer tardíamente. Aunque los ataques agudos y la rápida progresión de estos síntomas no son frecuentes, cuando están presentes, sugieren un fuerte y rápido crecimiento de los tumores de la línea media o de los tumores de la fosa posterior, y la necesidad de una evaluación inmediata. En muchos pacientes, de todas formas, la tríada clásica del incremento de la presión intracraneal: dolores de cabeza matutinos, vómitos sin náuseas, y diplopia u otros desórdenes visuales, no suelen estar presentes hasta que el crecimiento del tumor es considerable.

Lo más común es que los signos iniciales del incremento de la presión intracraneal no están agudizados, ni especificados, ni localizados. Es frecuente que en niños en edad escolar, haya una disminución de su rendimiento, fatiga, cambios de personalidad y se quejen de dolores de

cabeza vagos e intermitentes. Se ha puesto mucho énfasis en el "clásico" dolor de cabeza por incremento de la presión intracraneal; el dolor de cabeza presenta un incremento que se manifiesta por los vómitos y que disminuye durante el día. Sin embargo las quejas vagas e inespecíficas del dolor de cabeza, son probablemente las más comunes. Cuando se presentan los dolores de cabeza, suelen ponerse de manifiesto antes del diagnóstico, generalmente menos de cuatro a seis meses y los síntomas lo hacen a partir del diagnóstico. La sospecha clínica del tumor puede ser mayor en aquellos niños con quejas recientes y continuas de dolor de cabeza. Los síntomas, deben ser registrados en las historias clínicas cuidadosamente para su evaluación y evolución<sup>226</sup> (Honig PJ,1982.).

En los primeros años de la vida, la irritabilidad, anorexia, retrasó del desarrollo y más tarde regresión intelectual o motora son signos frecuentes y tempranos del incremento de la presión intracraneal. Debe medirse el contorno de la cabeza y vigilar las suturas craneales que quedan sin unirse durante el primer año de vida por la presión intracraneal crónica que producirá macrocefalia. La evaluación del fondo de ojo de estos niños puede revelar sólo palidez y ninguna evidencia de papiledema. El signo característico que puede ser visto en niños con incremento de la presión intracraneal,se manifiesta por dificultad de la mirada hacia arriba y una desviación de los ojos forzada hacia abajo.

### **2.3.1 SIGNOS Y SINTOMAS COMUNES DE LOS TUMORES INFRATENTORIALES (CEREBRO Y CEREBELO).**

Los déficit de las funciones cerebrales o los déficit de la función del equilibrio (rigidez del tronco, falta de coordinación de las extremidades superiores al andar, disfunción nervios craneales) sugieren con firmeza la presencia de un tumor infratentorial. En el período precoz de los tumores de la fosa posterior que no erosionan el cerebro, las deficiencias localizadas pueden

estar ausentes o limitadas a la inestabilidad del tronco, con los síntomas no localizados del incremento de la presión intracraneal, dominando el cuadro clínico. En contraste con los tumores de los hemisferios cerebelosos (Astrocitoma cerebelar) que causan más comúnmente signos laterales como disimetría precoz de las extremidades en su curso, nos hace pensar que se está produciendo un aumento de la presión intracraneal. La imposibilidad para separar uno o ambos ojos (parálisis VI par) puede ser un falso signo de localización, el cual no necesariamente implica una lesión de fosa posterior, sino que puede resultar del incremento de la presión intracraneal desde otro foco. De todas formas la imposibilidad para la mirada conjugada (parálisis ocular) o la imposibilidad para aproximar un ojo correctamente implica patología cerebral intrínseca.<sup>227</sup> (Burde RM, 1985). Cuando se asocian déficit del V, VII y IX pares craneales sugiere una fuerte invasión de la corteza cerebral. La lateralización de la cabeza y la diplopia diagonal o vertical, pueden sugerir parálisis del nervio troclear e incluso puede ser un signo de herniación de las amígdalas cerebelosas. El síndrome parcial de Horner, con ptosis palpebral ipsilateral y miosis no se encuentra frecuentemente en pacientes con afectación del tronco cerebral hipotalámico o afectación de la columna cervical alta, donde el tracto simpático descendente puede estar comprometido.

### **2.3.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS MAS COMUNES DE TUMORES SUPRATENTORIALES.**

Los niños con tumores supratentoriales presentan una variedad de déficits, dependiendo del tamaño y localización del tumor, que generalmente preceden a los signos de incremento de presión intracraneal en bastante tiempo. Los dolores de cabeza no específicos pueden estar asociados con síntomas corticales tempranos, siendo particularmente comunes las convulsiones. Los grandes ataques malignos, tanto como los pequeños

episodios de pérdida incompleta de conciencia (ataques parciales complicados) o episodios pasajeros locales sin pérdida de conciencia (ataques parciales) pueden ocurrir. La pérdida hemisensorial, hemiparesia, y defectos del campo visual también se producen. En algunos pacientes con lesiones complicadas "áreas silenciosas de la corteza" tanto de los lóbulos occipitales, frontales, parietales o en tercer ventrículo, puede ocurrir un incremento de la presión intracraneal. En cada niño con sintomatología visual debe hacerse una búsqueda cuidadosa viendo las disfunciones del nervio óptico o quiasma.

Un defecto aferente de la pupila "Marcus-Gúnn" se puede explorar para ver si encontramos defecto en la respuesta de la pupila al estímulo directo o consensuado de la luz. La ausencia de respuesta de la pupila estimulada directamente y la consensuada, indican una lesión en una vía óptica del ojo estimulado. El test del campo visual es fundamental para buscar y seguir una alteración de la vía óptica. El síndrome Parinaud es un cuarteto de síntomas específicos, que se puede buscar en cualquier niño, con hidrocefalia o incremento de la presión intracraneal. Este síndrome es provocado por compresión del canal del mesencéfalo y es frecuente en pacientes con tumores del área pineal. Se manifiesta por: dificultad de la mirada hacia arriba, pupilas poco dilatadas que reaccionan con la adaptación pero no con la luz, nistagmus de convergencia y retracción del párpado<sup>227</sup> (Burder RM, 1985). Síntomas similares son causados algunas veces por dilatación del tercer ventrículo o malformaciones<sup>228</sup> (Barrer SJ, 1980). Aproximadamente el 15% de los tumores del sistema nervioso central, sobre todo los neuroectodérmicos primitivos y tumores de células germinales tendrán diseminación en otros lugares del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico<sup>199</sup> (Packer RJ, 1985), las disfunciones neurológicas de tales lesiones ensombrecen algunas veces los síntomas del tumor primitivo. Por ejemplo espina dorsal y el síndrome de la cola de caballo

pueden causar dolor radicular o de espalda, disfunción de intestino o vejiga o alteraciones de la región.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La frecuencia global de los tumores infantiles del sistema nervioso central es aproximadamente del 20% <sup>177-179</sup>(Darlene Miltenburg, DF, 1996. Jun-ichi Kuratasu, 1996. Stiller CA, 1994), por lo que constituyen una de las enfermedades de la infancia más importantes, debido a que son la segunda causa de mortalidad, por cáncer infantil, tras las leucemias, motivo por el cual consideramos de gran interés buscar posibles factores de riesgo.

La etiología de los tumores del sistema nervioso central en los niños, no está clara hoy en día, por lo que se han realizado numerosos estudios epidemiológicos para investigar la posible relación de estos tumores, con determinados factores: genéticos (mayor proporción de tumores del SNC en niños con familiares afectados de neoplasias); prenatales o perinatales; o bien ambientales o exógenos como pesticidas, campos electromagnéticos, contaminación atmosférica, tabaco, etcétera, en contacto con el paciente directamente o bien a través de la madre gestante.

Por otra parte hay diversas características típicas en los niños que los diferencian de los tumores del sistema nervioso central de los adultos como son: localización en línea media; infratentoriales más frecuentes que supratentoriales y que son preferentemente de neuroglia, etc .

Nuestra hipótesis ( $H_0$ ) de trabajo se basa, en que dadas las peculiaridades de este tipo de cáncer infantil, podría ser demostrable la relación o la influencia en su etiología, de determinados parámetros tanto endógenos (edad del niño, sexo, peso al nacer, histología del tumor, facomatosis, abortos previos, pretermino-termino-posttermino, primogénito, año del diagnóstico); como exógenos (antecedentes de enfermedades virásicas, alcohol, tabaco, anticonceptivos orales, contaminación atmosférica, contaminación en el valle del Guadalquivir, pesticidas, campos

electromagnéticos, datos demográficos, actividad laboral principal, localidad, litoral-interior, etc) con la presencia de tumores cerebrales infantiles.

Como objetivo: Nos proponemos por tanto, investigar si los factores anteriormente mencionados influyen en la producción de tumores del SNC mediante la realización de un estudio retrospectivo de todos los tumores cerebrales tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla desde 1989 hasta 1999, teniendo en cuenta la histología y la edad del niño y analizando los resultados mediante un estudio descriptivo llamado "estudio ecológico", y los test estadísticos de Anova, t-Student y de Chi-cuadrado.



## 4. MATERIAL Y MÉTODO.

### 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE DATOS.

#### 4.1.1 DATOS DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS.

Nuestro estudio comprende todos los niños con tumores del sistema nervioso central atendidos en el H. U. V. R con edades comprendidas entre 0-14 años y durante el intervalo de tiempo que va desde 1989 a 1999. Tenemos un total de 105 historias obtenidas en el área hospitalaria Virgen del Rocío; pertenecientes al Servicio de Oncología Infantil y de Neurocirugía Infantil. Los datos que valoramos en nuestro trabajo los vamos a dividir en antecedentes personales, antecedentes parentales y otros.

Las 105 historias pertenecen a todas las provincias de Andalucía excepto Granada; aunque la gran mayoría pertenecen al área de influencia de nuestro hospital que es Cádiz, Huelva y Sevilla; al ser un hospital supraterciario.

Dentro de los *factores de riesgo personales* consideramos: edad del niño, sexo, peso, antecedentes de enfermedades víricas, histología del tumor, facomatosis, cesárea, pretérmino - término - postérmino, primogénito, año del diagnóstico y localidad.

Y dentro de los *factores de riesgo parentales*: edad de la madre en la gestación, abortos previos, antecedentes neoplásicos en la madre y en el padre, alcohol, tabaco y A.C.O.

#### 4.1.2 BÚSQUEDA DE OTROS DATOS.

##### 4.1.2.1 OBTENCIÓN DE DATOS PARA PODER HALLAR LA INCIDENCIA EN ANDALUCÍA.

Según los datos que nos proporcionó el R.N.T.I (Registro Nacional de Tumores Infantiles) en Andalucía se presentaron 238 casos en el período de 1989-1999.

Repartidos según los intervalos de edad, de 0-4 años: 92 casos; de 5-9 años: 92 casos y de 10-14 años: 48 casos.

##### 4.1.2.2 OBTENCIÓN DEL RESTO DE FACTORES DE RIESGO.

Para la obtención de otros factores de riesgo: exógenos y medioambientales que pueden influir en el desarrollo de tumores: tabaco, alcohol, anticonceptivos orales y pesticidas, contaminación atmosférica, radiación ultravioleta, campos electromagnéticos, datos demográficos, actividad laboral primaria, ubicación geográfica (interior o litoral) de la localidad en estudio, que no figuraban en las historias clínicas. La obtención de muchos de estos datos no fué fácil. En un principio pensamos en llamar a sus padres por teléfono; pero no lo hicimos por cuestiones humanitarias ante el alto índice de niños con "exitus letalis" y por otra parte no saber si otros podían estar en el mismo caso por haber dejado de ir al Centro y los números de teléfonos en un alto porcentaje no eran propios, sino de vecinos o familiares.

Esto creaba una dificultad para poder hablar con la madre directamente.

Decidimos por tanto conseguir estos datos enviando cartas a los médicos de familia y pediatras de los respectivos niños. Dirigimos las cartas a los centros de atención primaria que figuraban en publicaciones oficiales, a partir de los nombres de los niños, domicilios y el número de la seguridad social. En la carta iba un cuestionario con los ítems siguientes: madre fumadora en la gestación, toma de alcohol en la gestación, toma de anticonceptivos orales previo al embarazo, radiaciones, índice de polución; que el médico debía de rellenar y un sobre franqueado para facilitar la contestación. El resultado de este primer intento fueron 23 cartas contestadas de 105 enviadas. Quedábamos pues sin tener los datos completos correspondientes a 82 niños. Entonces utilizamos otra vía más laboriosa que fue tratar de contactar telefónicamente con cada uno de los médicos. Así tras una paciente labor de llamadas y de varias llamadas telefónicas según los casos, conseguimos reunir los datos correspondientes a 27 niños más. El resto que no se incluye en este estudio se debía a varias circunstancias:

- a. Madres que no iban a entrevistarse con el médico.
- b. No se encontraba la historia del niño.
- c. No podíamos localizar al médico o pediatras por ser una época de oposiciones en atención primaria (septiembre del 98).
- d. Después de contactar con el médico telefónicamente, no obtuvimos resultados positivos.

A pesar de todos los esfuerzos realizados quienes nos contestaron tanto por carta como por teléfono, sólo nos dieron contestación de los ítems: tabaco, alcohol, anticonceptivos orales y no siempre nos dieron todos los datos.

Para obtener los otros ítems: pesticidas, contaminación atmosférica, radiación ultravioleta, campos electromagnéticos, actividad laboral que dividimos en los clásicos tres grupos, datos demográficos, localización (interior o litoral) , nos dirigimos a los organismos oficiales pertinentes.

1. Para la obtención de los datos sobre “Contaminación Atmosférica”, fuimos a la Consejería de Medio Ambiente y obtuvimos los informes de medio ambiente en Andalucía desde los años 1994 a 1998. Estos informes medioambientales se denominan: “Calidad del aire en Andalucía.”

En la atmósfera hay múltiples tóxicos, pero nosotros sólo valoraremos aquellos que más influyen en la salud humana. Así que sólo tuvimos en cuenta las estaciones medioambientales que poseían sensores para estas sustancias a partir de los datos que se presentan en la “Configuración de la red de control y vigilancia de la contaminación atmosférica en Andalucía” y que coincidan con localidades de nuestro estudio.

Estas sustancias son:

- $\text{SO}_2$ -PM: óxido de azufre y partículas en suspensión.
- Hidrocarburos y óxidos fotoquímicos.
- CO: monóxido de carbono.
- $\text{NO}_2$ : óxido de nitrógeno.
- $\text{O}_3$ : ozono troposférico.

Además de los sensores para estos tóxicos también tuvimos en cuenta los sensores para la humedad relativa, velocidad del viento y

radiación solar, que pueden influir en la producción de otros tóxicos a partir de los ya mencionados.

La Agencia Medio ambiental para poder hacer llegar más fácilmente la comprensión de sus datos a la población hace una calificación cualitativa sencilla de entender, que se encuentra en la "Calificación global de inmisiones atmosféricas en Andalucía"; esta calificación se hace diariamente, es decir de cada sustancia se dice cuantos días del año se encuentran con calificación de: bueno, admisible, regular, malo y muy malo. Así tenemos que:

	Partículas	SO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CO	O <sub>3</sub>
Buena	<50	<50	<135	<5	<65
Admisible	<150	<100	<200	<10	<110
Regular	<350	<250	<378	<15	<180
Mala	<420	<350	<957	<34	<360
Muy mala	>420	>350	>957	>34	>360

(Unidades en mcgrs / m<sup>3</sup>)

Respecto a los hidrocarburos y óxidos fotoquímicos: no se han encontrado días en los que se haya superado el valor límite para estas sustancias(valor límite de la concentraciones medias semihorarias es 280.000 mcgr / m<sup>3</sup> y el valor límite de las concentraciones medias diarias es de 140.000 mcg / m<sup>3</sup>).

En este estudio para valorar el Ítem de Contaminación Atmosférica vamos a tener en cuenta los días que aparecen como regulares y malos en la

“Calificación global de inmisiones atmosféricas en Andalucía”, porque pensamos que aunque la contaminación atmosférica en Andalucía se encuentra en unos índices muy buenos (informe de calidad del aire de la Consejería de Medio Ambiente ) hay zonas que por su carácter poblacional presentan contaminación por vehículos a motor, energía, industria, etcétera que tienen unas concentraciones mínimas constantes.

Vemos que la contaminación no sólo es debida a episodios accidentales de tóxicos en la atmósfera, sino al daño que producen unos niveles continuos de contaminantes durante un tiempo prolongado. Así, aunque los días regulares y malos son desde decenas a cientos de días al año, estos puntos indican que estos niveles, aunque mínimos están constantemente repercutiendo en la atmósfera.

## 2. Contaminación en el Valle del Guadalquivir.

En Andalucía Occidental, concretamente en Huelva, en la bahía de Cádiz y en Algeciras, se sitúan algunos de los más importantes complejos de industrias químicas de España. Su situación costera implica que los contaminantes emitidos a la atmósfera sean transportados y dispersados por procesos atmosféricos característicos de circulaciones de tipo brisa. Éstas tienen una escala de actuación bastante variable y pueden estar muy influenciadas por sistemas meteorológicos que actúan a escala peninsular o superior.

A las preguntas sobre ¿Hasta dónde, cómo y cuándo? serán transportados los contaminantes emitidos en estas grandes zonas industriales costeras, ha de responderse conociendo primero las características fundamentales de las circulaciones atmosféricas en Andalucía occidental (parte media y baja del Valle del Guadalquivir ).

Durante los años 1993-1995, el CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas) ha realizado una serie de estudios sobre la caracterización de los flujos de aire a mesoescala (escala media) en el Valle del Guadalquivir, prolongación del proyecto S.E.C.A.P. (South European Cycles of Air Pollution) de las comunidades europeas, y apoyado y financiado parcialmente por ENRESA, con el siguiente alcance:

- ❖ **Obtención de las características típicas de las brisas marinas en la costa atlántico-andaluza**, investigando su intensidad, penetración tierra adentro, evolución diaria y dependencia con la situación meteorológica.
- ❖ **Determinación de los flujos de aire en el valle del Guadalquivir**, el cual por su amplitud y orografía puede dar lugar a circulaciones a escala media (mesoescala) de cierta importancia.
- ❖ **Análisis de la interacción entre las diversas circulaciones atmosféricas detectadas**. De particular interés resulta la interacción de las brisas marinas con los vientos propios del valle del Guadalquivir y con las circulaciones debida a sistemas meteorológicos sinópticos, como por ejemplo la baja térmica estival peninsular.
- ❖ **Determinación y caracterización de patrones de circulación atmosférica resultante** para su posterior modelización con modelos dinámicos meteorológicos a mesoescala y con modelos de transporte y difusión de contaminantes.

El estudio ha implicado una fase experimental consistente en la toma de datos meteorológicos, con una fina resolución temporal (datos cada 10 minutos).

De los estudios mencionados lo primero que destaca es la frecuencia e intensidad que tienen las brisas marinas en la costa atlántica, especialmente

en verano donde aparecen casi todos los días, en los meses de julio y agosto, vientos superiores a los 20 Km/h y con una penetración en muchos casos superior a los 100 Km tierra adentro. En invierno, la frecuencia, intensidad y penetración de la brisa es claramente inferior, pero todavía importante. El contraste de temperaturas tierra-mar (incluso superior a 20° C en verano) es la causa principal de este comportamiento.

El análisis de los datos ha permitido caracterizar el comportamiento de las brisas de mar y los procesos de interacción con las circulaciones del valle del Guadalquivir e incluso, la influencia que sobre ambas puede tener la baja térmica estival que suele asentarse en el centro de la Península Ibérica. Las secuencias obtenidas de campos de vientos, temperatura y presión ha revelado el efecto de la baja térmica estival en la aceleración e incremento de la penetración de las masas de aire marino en el interior del Valle del Guadalquivir.

Estos resultados tienen una aplicación importante en la determinación de los patrones de transporte de los contaminantes atmosféricos emitidos en las industrias costeras, ya que pueden dar una idea bastante precisa de la zona potencialmente afectada por los mismos; si bien en la mayoría de los casos pueden llegar al interior del valle del Guadalquivir y sólo en concentraciones relativamente bajas; la exposición continuada a estos contaminantes pudiera dar lugar a efectos notables en los cultivos, población, flora y fauna de la zona.

Los estudios posteriores habrán de encaminarse a la medida de contaminantes en el interior del Valle del Guadalquivir (fuera del ámbito urbano) y a la modelización del transporte y dispersión de contaminantes a mesoescala (escala media cubriendo gran parte del valle) con objeto de comprobar la posible contribución de los grandes focos industriales costeros



a la contaminación que pudiera observarse, bien de forma continuada o bien de forma episódica, tierra adentro.

Así que nosotros para valorar este ítem, sólo tendremos en cuenta las poblaciones que se encuentran dentro del Valle del Guadalquivir, excluyendo los grandes focos contaminantes como Sevilla, Cádiz, Huelva, Córdoba y otras. Delimitaremos la topografía del Valle del Guadalquivir según la ubicación de las estaciones meteorológicas que se encuentran en el mapa orográfico, que nos proporciona la Conserjería de Medioambiente.

Proyectando las ubicaciones de las estaciones en el Atlas Estadístico interactivo de Andalucía en la Unión Europea-SIMA, que se puede consultar a través de Internet, [www.iea.Junta-Andalucia.es](http://www.iea.Junta-Andalucia.es), y uniéndolos mediante líneas, nos queda el área correspondiente al Valle del Guadalquivir y por tanto las localidades que están fuera y dentro de este valle.

### **3. Pesticidas.**

Para la obtención de los datos nos dirigimos al Departamento de Fitoprotección de la Consejería de Agricultura y Pesca donde nos facilitaron el número 67 del BOJA en el que aparecía la orden de 26 de mayo de 1999 (pag. 6.954) por la que se regula la realización de la campaña contra la plaga mosca del olivo (*Bactrocera oleae* Gmel) en Andalucía para 1999. Esta campaña oficial se realiza por provincias y dentro de las provincias por comarcas, y a su vez por localidades.

Este tipo de fumigación se hace por procedimiento aéreo con gota gruesa. Así es que lo que hicimos fue comprobar qué niños de nuestro estudio pertenecían a estas localidades.

Para valorar el ítem de pesticidas, tuvimos en cuenta también las localidades donde la actividad agrícola es principal, y por tanto donde se

realizaran fumigaciones aunque no sean a nivel estatal. Para ello nos dirigimos al IAE (Instituto Andaluz de Estadística) donde nos facilitaron la relación de actividad laboral por sectores (primario, secundario y terciario). En este caso obtuvimos la relación de localidades donde la actividad laboral principal era el sector primario (agricultura) y las relacionamos con las localidades que nos interesaban en nuestro trabajo. Por último obtuvimos más datos a partir un Atlas de España donde nos presenta un mapa de Andalucía con usos y aprovechamiento agrícolas.

#### **4. Campos Electromagnéticos.**

Para la obtención de los datos, nos dirigimos a la Compañía Sevillana de Electricidad (grupo Endesa) dónde hablamos con el técnico que dirige el "Área de Impacto medioambiental". Le explicamos el trabajo que queríamos hacer y nos proporcionó el siguiente material: Campos Eléctricos y Magnéticos de 50 Hz. (Análisis del estado actual de conocimiento de 1998. UNESA). También nos ofreció el informe anual de 1998. Y por último nos ofreció el compendio de Campos Electromagnéticos y salud humana dirigido por el profesor John Moulder, Ph. D.( Profesor de Radiología Oncológica) respaldado por el Medical College of Wisconsin. En este compendio podemos encontrar gran cantidad de bibliografía sobre este tema. Por último nos informó sobre las redes de transporte de la energía eléctrica y sobre las redes de distribución (localizadas en la poblaciones). Esto nos permitiría el poder aceptar este ítem para las localidades que en nuestro estudio creamos conveniente.

#### **5. Radiaciones ultravioletas.**

Para obtener datos sobre las radiaciones ultravioletas, nos dirigimos al Centro Meteorológico Territorial de Andalucía Occidental localizado en Sevilla (Avda. Don Pelayo, s/n., Apartado709). En este centro nos facilitaron los

datos sobre irradiación solar global y horas mensuales de sol correspondientes a los años 1995 al 1998. Para la obtención de datos correspondientes a las provincias de Andalucía oriental, enviamos una carta, con la explicación correspondiente, dirigida al Centro Meteorológico de Andalucía Oriental y Melilla (calle Demóstenes, nº 2. Málaga).

La obtención de la radiación ultravioleta, se hizo a partir de la irradiación solar global, que nos la ofrecían en tablas, donde se registraban diariamente la irradiación solar global cada hora. Por tanto tuvimos que hallar las medias mensuales y después las medias estacionales, y al final la media anual. Estos datos solamente se podían medir en las provincias de Málaga, Cádiz y Huelva.

#### **6. Datos demográficos.**

Para conseguirlos nos dirigimos al Instituto Andaluz de Estadística, donde nos proporcionaron el censo vigente de las localidades en estudio. También obtuvimos, como dijimos anteriormente, la actividad laboral principal.

De esta forma podíamos clasificar las poblaciones según el número de habitantes en:

- Rural < 5000 Habitantes.
- Semirural entre 5000 y 25000 Habitantes.
- Semiurbano entre 25000 y 50000 Habitantes.
- Urbano > 50000 Habitantes.

Y podíamos también clasificar la actividad de la localidad en sector primario (agrícola), secundario (industria), y terciario (sector servicios).

Para saber la ubicación de la localidad (interior o litoral) lo hicimos consultando un atlas de España.

## 4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS.

### 4.2.1 FACTORES DE RIESGO PERSONALES.

#### 4.2.1.1 SEXO. Se valoran 105 casos:

	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	Total
NIÑAS	2	11	3	9	3	1	22	51
NIÑOS	4	12	4	10	4	0	20	54
TOTAL	6	23	7	19	7	1	42	105

#### 4.2.1.2 EDAD POR AÑOS. Se valoran 105 casos:

AÑOS	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	TOTAL
0-4	2	11	2	8	5	1	19	48
5-9	3	6	3	8	2	0	19	41
10-14	1	6	2	3	0	0	4	16
TOTAL	6	23	7	19	7	1	42	105

4.2.1.3 PESO EN GRAMOS AL NACER. Se valora en 102 casos:

Peso (g.)	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	TOTAL
0-1999	0	0	0	0	0	0	1	1
2000-2499	1	5	2	1	0	0	2	11
2500-2999	2	1	0	3	2	0	7	15
3000-3499	1	5	2	6	5	1	15	35
3500-3999	2	11	3	7	0	0	10	33
4000-4499	0	0	0	1	0	0	6	7

4.2.1.4 HISTOLOGÍA DE LOS TUMORES.

En nuestra serie, aparecen diferentes tipos histológicos y subtipos; correspondiendo a 97 casos diagnosticados anatomopatológicamente y 8 casos sin diagnóstico histológico.

Para simplificar el estudio, hemos incluido a todos los casos en cinco grupos histológicos que a continuación mencionamos:

- Número 1: Astrocitomas.
- Número 2: Meduloblastomas y P.N.E.C.

(Tumor Neuroectodérmico Primitivo).

- Número 3: Ependimoma.

- Número 4: Otros: Meningioma, Craneofaringioma, Ganglioglioma, Germinoma, Teratoma, Pinealocitoma, Oligodendroglioma y Papiloma del Plexo Coroideo.
- Numero 5: Desconocido.

ALMERÍA. Población < 15 a. 100.000 habts.

Numero 1 Astrocitoma	1
Numero 2 Meduloblastoma	2
Numero 3 Ependimoma	1
Numero 5 Desconocidos	2
Total	6 Tumores

CÁDIZ. Población < 15 a. 226.424 habts.

Numero 1 Astrocitoma	5
Numero 2 Meduloblastoma	10
Numero 3 Ependimoma	2
Numero 4 Otros	5
Numero 5 Desconocido	1
Total	23 Tumores

CÓRDOBA. Población <15 a. 143.300 habts.

Numero 1 Astrocitoma	2
Numero 2 Meduloblastoma	3
Numero 3 Ependimoma	1
Numero 4 Otros	1
Total	7 Tumores.

HUELVA. Población <15 a. 87.000 habts.

Numero 1 Astrocitoma	9
Numero 2 Meduloblastoma	2
Numero 3 Ependimoma	2
Numero 4 Otros	5
Numero 5 Desconocidos	1
Total	19 Tumores.

JAÉN. Población < 15 a. 128.700 habts.

Numero1 Astrocitoma	5
Numero2 Meduloblastoma	2
Total	7 Tumores

MÁLAGA. Población < 15 a. 236.614 habts.

Numero1 Astrocitoma	1
Total	1 Tumor

SEVILLA. Población < 15 a. 325.777 habts.

Numero 1 Astrocitoma	14
Numero 2 Meduloblastoma	13
Numero 3 Ependimoma	8
Numero 4 Otros	3
Numero 5 Desconocidos	4
Total	42 Tumores



#### 4.2.1.5 ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES VIRÁSICAS DEL NIÑO .

Enfermedades Virásicas: Se valora en 103 casos:

	Almeria	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla
Antecedentes virásicos	5	7	2	9	0	1	12
No Antecedentes virásicos	1	16	5	8	7	0	30

#### 4.2.1.6 PRETÉRMINO-TÉRMINO-POSTÉRMINO.

Se valora en 103 casos:

	Almeria	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla
Pretérmino	2	2	1	0	0	0	2
Término	4	20	6	18	6	1	37
Postérmino	0	1	0	0	1	0	2

4.2.1.7 PRIMOGENITOS.

Se valora en 101 casos:

	Almeria	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla
Primogénito	1	13	3	10	4	1	17
No primogénito	5	9	4	8	3	0	23

4.2.1.8 CESÁREAS.

Se valora en 103 casos.

	Almeria	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla
Cesàrea	0	4	1	1	0	0	5
No Cesàrea	6	19	6	17	7	1	36

4.2.1.9 FACOMATOSIS.

Se valora en 104 casos.

	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla
Facomatosis	0	0	0	0	2	0	1
No Facomatosis	6	23	7	18	5	1	41

Las facomatosis son: dos esclerosis tuberosas, siendo las dos astrocitomas; y la otra un Von Recklinghausen I, siendo también un astrocitoma.

4.2.1.10 LOCALIDAD.

Se valora en 105 casos.

ALMERIA. Total Provincia < 15 a.100.000 hbts.

Albox	1	Población <15 a. 2.057 hbts.
Almería	1	34.000 hbts.
Balerna	1	
Costa Cabana	1	
El Ejido	2	11.061 hbts.

CÁDIZ. Total Provincia. < 15 a. 226.424 hbts.

Algeciras	2	Población <15 a.	20.624 hbts.
Barbate	1		4.700 hbts.
Cádiz	5		24.000 hbts.
Chiclana	4	Meduloblastomas	12.725 hbts.
Jerez de la Frontera	6.	3 Astrocitomas y 3 Oligodendrogliomas	36.000 hbts.
Puerto Santa Maria	1		15.800 hbts.
Rota.	1		5.255 hbts.
San Fernando	1		18.355 hbts.
Sanlúcar de Barrameda	1		14.186 hbts.
Vejer de la Frontera	1		2.555 hbts.

CÓRDOBA. Total Provincia <15 a. 143.339 hbts.

Córdoba	5	Población < 15 a.	54.600 hbts.
Fuente Palmera	1		2.300 hbts.
Villanueva de Córdoba	1		1.900 hbts.

HUELVA. Total Provincia. < 15 a. 87.158 hbts.

Aljaraque	1	Población < 15 a. 2.263 hbts.
Ayamonte	1	3.215 hbts.
Beas	1	746 hbts.
El Rocío	1	250 hbts.
Gibraleón	1	2.144 hbts.
Huelva	7	25.900 hbts.
Isla Cristina	1	4.000 hbts.
La Palma del Condado	1	2.000 hbts.
La Zarza	1	
Moguer	1	3.000 hbts.
Punta Umbría	1	2.250 hbts.
Rociana del Condado	1	1.215 hbts.
San Juan del Puerto	1	1.200 hbts.

JAÉN. Total Provincia <15a. 128.700 hbts.

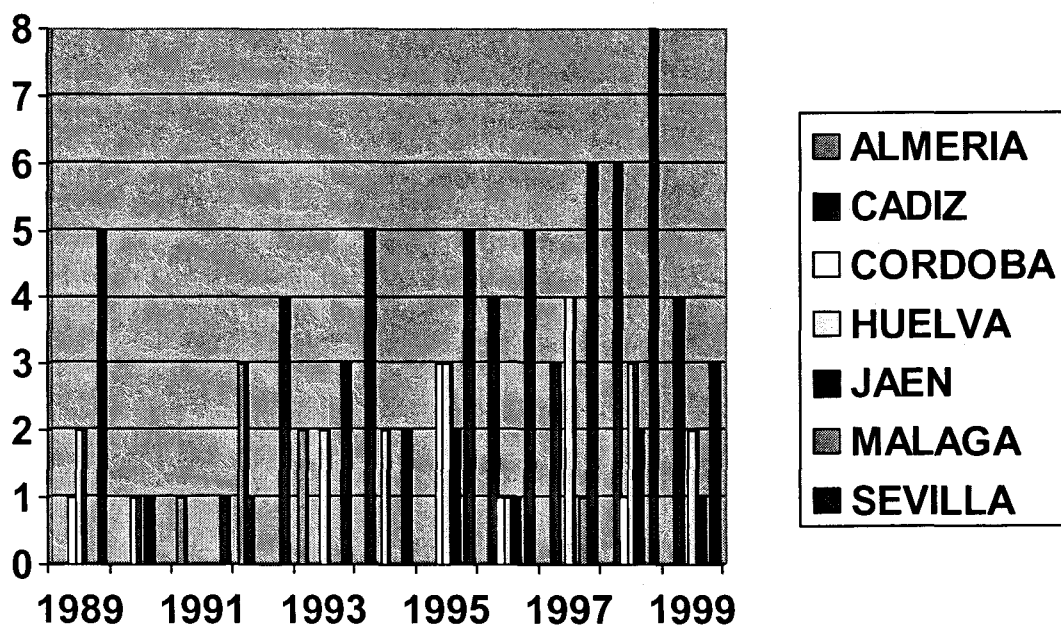
Cazorla	1	Población <15 a. 1.700 hbts.
Linares	2	12.000 hbts.
Navas de San Juan	1	1.072 hbts.
Úbeda	3	Astrocitomas 6.400 hbts.

MÁLAGA.

Ronda	1	Población < 15 a. 7.000 hbts.
-------	---	-------------------------------

SEVILLA. Total Provincia &lt; 15años. 325.777 hbts.

Alcalá de Guadaira	3	Población < 15 a. 11.000 hbts. (2 Meduloblastomas y 1 Desconocido)
Almensilla	1	500 hbts.
Arahal	1	4.000 hbts.
Carmona	2	5.000 hbts.
Dos Hermanas	3	19.000 hbts. (con histologías diferentes)
Écija	3	8.100 hbts. (2 Meduloblastomas y 1 Ependimoma)
El Rubio	1	740 hbts.
Huévar	1	420 hbts.
Lebrija	1	5.000 hbts.
Mairena del Alcor	1	3.000 hbts.
Mairena del Aljarafe	3	7.000 hbts.
Morón de la Frontera	1	5.500 hbts.
Paradas	1	1.240 hbts.
Sevilla	13	116.000 hbts.
Tomares	4	3.900 hbts. (2 Astrocitomas y 2 Meduloblastomas)
Utrera	1	10.000 hbts.
Vco.del Guadalquivir	1	1.300 hbts.
Vva. del Ariscal	1	850 hbts.

4.2.1.11 AÑO DEL DIAGNOSTICO. Se valora en 105 casos.

## 4.2.2 FACTORES DE RIESGO PARENTALES.

4.2.2.1 EDAD DE LA MADRE EN LA GESTACIÓN. Se valora en 100 casos.

	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	TOTAL
>24a	3	12	3	6	1	0	14	39
25-29a	0	4	0	7	2	1	17	31
>30a	3	6	4	4	3	0	10	30

4.2.2.2 ABORTOS PREVIOS. Se valora en 102 casos.

	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	TOTAL
Abortos previos	2	0	2	5	2	0	10	21
No Abortos previos	4	23	5	12	5	1	31	81

4.2.2.3 ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS DE LA MADRE.

Se valora en 103 casos.

Provincia	Antecedentes neoplásicos	No antecedentes
Almería	0	6
Cádiz	0	22
Córdoba	2	5
Huelva	0	18
Jaén	0	7
Málaga	0	1
Sevilla	1	41



#### 4.2.2.4 ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS DEL PADRE.

Se valora en 103 casos.

Provincia	Antecedentes neoplásicos	No antecedentes
Almería	0	6
Cádiz	0	22
Córdoba	1	6
Huelva	2	16
Jaén	0	7
Málaga	0	1
Sevilla	4	38

#### 4.2.3. FACTORES DE RIESGO EXÓGENOS Y/O MEDIOAMBIENTALES.

##### 4.2.3.1 TABACO EN LA GESTACIÓN. Se valora en 50 casos.

Provincia	Fuma	No fuma
Cádiz	6	3
Córdoba	2	1
Huelva	6	5
Jaén	5	1
Sevilla	9	12

4.2.3.2 ALCOHOL. Se valora en 37 casos.

Provincia	Alcohol	No alcohol
Cádiz	0	1
Córdoba	1	2
Huelva	0	9
Jaén	0	1
Sevilla	1	16

4.2.3.3 ANTICONCEPTIVOS ORALES. Se valora en 23 casos.

Provincia	Anticonceptivos orales	No anticonceptivos orales
Cádiz	0	1
Córdoba	0	2
Huelva	2	5
Sevilla	1	12

4.2.3.4 CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA. Se valora en 105 casos.

Provincia	Contaminación atmosférica	No contaminación atmosférica
Almería	1	5
Cádiz	11	12
Córdoba	5	2
Huelva	7	12
Jaén	0	7
Málaga	0	1
Sevilla	16	26
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>65</b>

**Localidades donde hay Contaminación Atmosférica:**

Por la Calificación Global (caracterización por parámetros de las situaciones regulares y malas). Informe de Medio ambiente en Andalucía. Año 1998, pagina 400.

A continuación indicamos poblaciones y número de casos.

Almería por O<sub>3</sub>: ..... (1)

Cádiz por O<sub>3</sub>: ..... (5)

Jerez de la Frontera por O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>: ..... (6)

Córdoba por O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> : .....	(5)
Huelva por O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> -SPM: .....	(7)
Alcalá de Guadaira por O <sub>3</sub> :.....	(3)
Sevilla por CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> :.....	(13)

#### Localidades donde no hay Contaminación Atmosférica:

Acontinuación indicamos poblaciones y número de casos.

- Almería :El Ejido(2), Balerma(1), Costacabana(1), Albox(1).
- Cádiz: Algeciras(2), Chiclana(4), Puerto de Santa María(19), Rota(1), San Fernando(1), Sanlúcar de Barrameda(1), Vejer de la Frontera(1), Barbate(1).
- Córdoba: Fuente Palmera(1), Villanueva de Córdoba(1) .
- Huelva: Aljaraque(1), Ayamonte(1), Beas(1), Gibraleón(1), Isla Cristina(1), Moguer(1), Punta Umbría(1), El Rocío(1), San Juan del Puerto(1), La Zarza(1), La Palma del Condado(1).
- Jaén: Linares(2), Navas de San Juan(1), Úbeda(2), Cazorla(1).
- Málaga: Ronda(1).
- Sevilla: Arahal(1), Almensilla(1), Carmona(2), Dos Hermana(3), Écija(3), Lebrija(1), Huévar(1), Mairena del Alcor(1), Morón de la Frontera(1), Mairena del Aljarafe(3),

Paradas(1), El Rubio(1), Tomares(4), Utrera(1), Villanueva del Ariscal(1), Villafranco del Guadalquivir(1).

#### 4.2.3.5 CONTAMINACIÓN DEL VALLE DEL GUADALQUIVIR.

Se valora en 51 casos.

Provincia	Dentro del Valle del Guadalquivir	Fuera del Valle del Guadalquivir
Cádiz	2	9
Córdoba	0	2
Huelva	6	6
Sevilla	25	1

En este ítem sólo valoramos las localidades que están dentro del valle del Guadalquivir, pero que no sean por sí mismas focos de contaminación atmosférica, por tanto no se tienen en cuenta los casos que se encuentran en capitales de provincia: Cádiz, Córdoba, Huelva, Sevilla ni tampoco poblaciones con un tejido industrial importante, donde haya índices de contaminación como Jerez de la Frontera y Alcalá de Guadaira.

#### Localidades que se encuentran dentro del Valle del Guadalquivir.

Localidades a las que se considera que puede llegar contaminación originada por los focos costeros industriales descartando las grandes poblaciones con importante tejido industrial que por sí mismas tienen contaminación:

Acontinuación indicamos poblaciones y número de casos.

- **Cádiz:** Rota(1), Sanlúcar de Barrameda(1).
- **Huelva:** Beas(1), Moguer(1), Rociana del Condado(1), El Rocío(1), San Juan del Puerto(1), La Palma del Condado(1).
- **Sevilla:** Arahal(1), Almensilla(1), Carmona(2), Dos Hermanas(3), Écija(3), Lebrija(1), Huévar(1), Mairena del Alcor(1), Mairena del Aljarafe(3), Morón de la Frontera(1), Paradas(1), Tomares(4), Utrera(1), Villafranco del Guadalquivir(1), Villanueva del Ariscal(1).

**Localidades que se encuentran fuera del Valle del Guadalquivir:**

Acontinuación indicamos poblaciones y número de casos.

- **Cádiz:** Algeciras(2), Chiclana(4), San Fernando(1), Vejer de la Frontera(1), Barbate(1).
- **Córdoba:** Fuente Palmera(1), Villanueva de Córdoba(1).
- **Huelva:** Aljaraque(1), Ayamonte(1), Gibraleón(1), Isla Cristina(1), Punta Umbría(1), La Zarza(1).
- **Sevilla:** El Rubio(1).

4.2.3.6 PESTICIDAS. Se valora en 105 casos.

Provincia	Fumigación	No fumigación
Almería	2	4
Cádiz	1	22
Córdoba	2	5
Huelva	4	15
Jaén	5	2
Málaga	1	0
Sevilla	16	26

Localidades donde se fumiga:

Acontinuación indicamos poblaciones y número de casos.

- Almería: El Ejido(2).
- Cádiz: Vejer de la Frontera(1).
- Córdoba: Fuente Palmera(1), Villanueva de Córdoba(1).
- Huelva: Beas(1), Gibraleón(1), Isla Cristina(1),Rociana del Condado(1).
- Jaén: Navas de San Juan(1), Úbeda(3), Cazorla(1).
- Málaga: Ronda(1).

- Sevilla : Arahal(1), Carmona(2), Dos Hermanas(3), Écija(3), Lebrija(1), Mairena del Alcor(1), Morón de la Frontera(1), Paradas(1), El Rubio(1), Utrera(1), Villafranco de Guadalquivir(1).

Localidades donde no se fumiga:

Acontinuación indicamos poblaciones y número de casos.

- Almería: Balerma(1), Almería(1), Costacabana(1), Albox(1).
- Cádiz: Algeciras(2), Barbate(1), Cádiz(5), Chiclana(4), Jerez de la Frontera(6), Puerto de Santa María(1), Rota(1), San Fernando(1).
- Córdoba:(5).
- Huelva: Aljaraque(1), Ayamonte(1), Huelva(7), Moguer(1), Punta Umbría(1), El Rocío(1), San Juan del Puerto(1), La Zarza(1), La Palma del Condado(1).
- Jaén: Linares(2).
- Sevilla: Alcalá de Guadaira(3), Almensilla(1), Huévar(1), Mairena del Aljarafe(3), Sevilla(13), Tomares(4), Villanueva del Ariscal(1).

#### 4.2.3.7 CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS. Se valora en 105 casos.

Los campos electromagnéticos se valorarán en poblaciones que posean igual o más de 25. 000 habitantes.



Provincia	C.E.M.	No C.E.M.
Almería	3	3
Cádiz	21	2
Córdoba	5	2
Huelva	7	12
Jaén	5	2
Málaga	1	0
Sevilla	29	13

**Localidades con actividad electromagnética:**

A continuación indicamos poblaciones y número de casos.

- Almería: El Ejido(2), Almería(1).
- Cádiz: Algeciras(2), Cádiz(5), Chiclana(4), Jerez de la Frontera(6), Rota(1), San Fernando(1), Sanlúcar de Barrameda(1), Puerto de Santa María(1).
- Córdoba:(5).
- Huelva:(7).

- Jaén: Linares(2), Úbeda(3).
- Málaga: Ronda(1).
- Sevilla: Alcalá de Guadaira(3), Carmona(2), Dos Hermana(3), Écija(3), Mairena del Aljarafe(3), Morón de la Frontera(1), Sevilla(13), Utrera(1).

**Localidades que no poseen actividad electromagnética:**

Acontinuación indicamos poblaciones y número de casos.

- Almería: Balerma(1), Costa Habana (1), Albox(1).
- Cádiz: Vejer de la Frontera(1), Barbate (1).
- Córdoba: Fuente Palmera (1), Villanueva de Córdoba (1).
- Huelva: Aljaraque(1), Ayamonte (1), Beas (1), Gibrleón(1), isla Cristina (1), Moguer(1), Punta Umbría(1), Rociana del Condado (1), El Rocío (1), San Juan del Puerto (1), La Zarza (1), La Palma del Condado (1).
- Jaén: Navas de San Juan(1), Cazorla(1).
- Sevilla: Arahál(1), Almensilla(1), Lebrija(1), Huévar(1), Mairena del Alcor(1), Paradas(1), El Rubio(1), Tomares(4), Villafranco del Guadalquivir(1), Villanueva del Ariscal(1).

4.2.3.8. RADIACIONES ULTRAVIOLETA. Se valora en 43 casos.

PROVINCIAS	RADIACIONES
CÁDIZ	54.513.U.
HUELVA	53.529.U.
MÁLAGA	56.172.U.

Las unidades están en  $\text{KJ/m}^2$  . Son las medias correspondientes a los años 1995-1998.

4.2.3.9 DATOS DEMOGRÁFICOS.

ALMERÍA

Rural < 5000 Hbts	Costacabana(1), Balerma(1).
Semirrural 5000-25000 Hbts	Albox(1).
Semiurbano 25000-50000	
Urbano > 50000 Hbts	Almería(1), El Ejido(2).

## CÁDIZ

Rural	
Semirrural	Vejer de la Frontera(1), Barbate(1).
Semiurbano	
Urbano	Algeciras(2), Cádiz(5), Chiclana(4), Jerez de la Frontera(6), Puerto de Santa María(1), Rota(1), San Fernando(1), Sanlúcar de Barrameda.(1)

## CÓRDOBA

Rural	
Semirrural	Fuente Palmera(1), Villanueva de Córdoba.(1)
Semiurbano	
Urbano	Córdoba(5).

## HUELVA

Rural	Beas(1), El Rocío(1), La Zarza.(1).
Semirrural	Aljaraque(1), Ayamonte(1), Gibraleón(1), Isla Cristina(1), Moguer(1), Punta Umbría(1), Rociana del Condado(1), San Juan del Puerto(1), La Palma del Condado(1).
Semiurbano	
Urbano	Huelva.(7).

## JAÉN

Rural	
Semirrural	Navas de San Juan(1), Cazorla(1).
Semiurbano	Úbeda(3).
Urbano	Linares(2).

## MÁLAGA

Rural	
Semirrural	
Semiurbano	Ronda(1).
Urbano	

## SEVILLA

Rural	Almensilla(1), Huévar(1), Villanueva del Ariscal(1), El Rubio(1).
Semirrural	Arahal(1), Lebrija(1), Mairena del Alcor(1), Paradas(1), Tomares(4), Villafranco del Guadalquivir(1).
Semiurbano	Carmona(2), Écija(3), Mairena del Aljarafe(3), Morón de la Frontera(1), Utrera(1).
Urbano	Alcalá de Guadaira(3), Sevilla(13), Dos Hermanas(3).

4.2.3.10 ACTIVIDAD LABORAL PRINCIPAL. Se valora en 104 casos.

## ALMERÍA

1ª. Agricultura	El Ejido(2).
2ª. Industria	
3ª. Servicio	Almería(1), Balerna(1), Costacabana(1), Albox(1).

## CÁDIZ

1ª.Agricultura	Vejer de la Frontera(1).
2ª.Industria	
3ª.Servicio	El resto.(22).

## CÓRDOBA

1ª.Agricultura	Fuente Palmera(1), Villanueva de Córdoba(1).
2ª.Industria	
3ª.Servicio	Córdoba(5).

## HUELVA

1ª.Agricultura	Rociana del Condado(1), Isla Cristina(1).
2ª.Industria	Moguer(1), Gibraleón(1).
3ª.Servicio	El resto(15).

## JAÉN

1ª.Agricultura	Navas de San Juan(1).
2ª.Industria	
3ª.Servicio	Linares(2), Úbeda(3), Cazorla(1).

## MÁLAGA

1ª.Agricultura	
2ª.Industria	
3ª.Servicio	Ronda(1).

## SEVILLA

1ª.Agricultura	Arahal(1), Lebrija(1), Paradas(1), El Rubio(1), Villafranco del Guadalquivir(1).
2ª.Industria	
3ª.Servicio	El resto(36).

4.2.3.11 UBICACIÓN GEOGRÁFICA.Interior-litoral.

Se valora en 104 casos.

## ALMERÍA

Interior	El Ejido(2), Albox(1). Población < 15 a.11.061 y 2057 hbts.
Litoral	Balerna(1), Almería(1), Costacabana(1), Población < 15 a. 34.000 hbts.

## CÁDIZ

Interior	Jerez de la Frontera(6), Vejer de la Frontera(1). Población < 15 a.36.000 y 2.555 hbts. , respectivamente
Litoral	Algeciras(2), Cádiz(5), Chiclana(4), Puerto de Santa María(1), Rota(1), San Fernando(1), Sanlúcar de Barrameda(1), Barbate(1), Población < 15 a. 20.624,24.000,12.725,15.800,5255,18.355,14.186, y 4.700 hbts.



## CÓRDOBA

Interior	Córdoba(5), Fuente Palmera(1), Villanueva de Córdoba(1). Población < 15 a. 54.600, 2.300 y 1.900 hbts.
Litoral	

## HUELVA

Interior	Beas(1), Gibraleón(1), Moguer(1), Rociana del Condado(1), San Juan del Puerto(1) ,La Zarza(1), La Palma del Condado(1). Población < 15 a.746, 2.144, 3.000, 1.215, 1.200 y 2.000.
Litoral	Aljaraque(1), Ayamonte(1), Huelva(7), Isla Cristina(1), Punta Umbría(1),El Rocío(1). Población< 15 a.2.263, 3.215, 25.900, 4.000, 2.550, 250.

## JAÉN

Interior	Navas de San Juan(1), Linares(2), Úbeda(3), Cazorla(1). Población < 15 a.1.072, 12.000, 6.400 y 1.700.
Litoral	

## MÁLAGA

Interior	Ronda(1).
Litoral	

## SEVILLA

Interior	Todas las localidades(42).
Litoral	

### 4.3 MÉTODO.

En nuestro trabajo, intentamos representar la realidad a través de la obtención de datos, cuantificación y descripción de éstos. En el campo de la investigación epidemiológica, siempre creciente y diverso, los denominados estudios ecológicos son aquellos que analizan las relaciones entre las características o variables independientes de un grupo poblacional y la aparición o prevalencia de una condición o variable dependiente (problema de salud, muerte) en este grupo.

La diferencia fundamental con la estrategia de los estudios de observación (estudios de cohortes o estudios de casos y controles) y con la de los estudios experimentales, es que en los estudios ecológicos la unidad de análisis es el grupo y no el individuo.

Generalmente, el grupo es una zona geográfica bien delimitada (un país, una provincia, una comarca, una localidad, etcétera) y ello explica que en ocasiones se utilice el término "estudios geográficos". Así mismo, como en sus comienzos los estudios ecológicos eran exclusivamente descriptivos, también fueron denominados "estudios descriptivos"; término que en la actualidad resulta insuficiente.

Por lo que el término "estudio ecológico" es el más admitido y empleado hoy en día, ya que implica examen de las relaciones entre variables independientes y dependiente en un sentido no sólo descriptivo sino también en el analítico. En muchas ocasiones, estos estudios pueden hacerse utilizando datos publicados por organismos oficiales (por ejemplo datos sobre mortalidad, sobre consumo, sobre niveles de exposición a factores de riesgos, etc, que en nuestro caso serían, Conserjería de Medio Ambiente, Agricultura, Industria, etcétera) referidas a distintas áreas geográficas; naturalmente esto representa una gran ventaja desde dos perspectivas:

\*Desde un punto de vista económico, ya que son publicados en libros disponibles en bibliotecas públicas.

\*Por otra parte nos permite realizar una simplificación del diseño y análisis.

#### **4.3.1 ESTUDIOS ECOLÓGICOS: ESTUDIOS DESCRIPTIVOS O EXPLORATORIOS**

Dentro de los estudios ecológicos, nos basamos en el estudio descriptivo o exploratorio para nuestro trabajo. En ellos se describen o exponen comparativamente las incidencias de la enfermedad o de la mortalidad de varias áreas geográficas. El objetivo es buscar patrones

geográficos que puedan sugerir alguna hipótesis etiológica del porqué de las diferencia de incidencia entre las áreas geográficas.

Por ejemplo, si comparamos las tasas de mortalidad por cirrosis hepática estandarizadas por edades y sexos en las distintas regiones o provincias españolas pueden observarse notables diferencias cuantitativas. A partir de estos estudios comparativos descriptivos, podríamos formular diversas hipótesis etiológicas:

- Que existen distintas letalidades, aunque no distintas incidencias.
- Que existen distintas incidencias atribuibles a factores ambientales (por ejemplo, consumo de alcohol) y que ello determina la distinta mortalidad.
- Que la fiabilidad de las estadísticas de defunción no es igual en todas las provincias, etcétera.

#### **4.3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los datos obtenidos representan unas variables, que según sus características pueden ser variables cualitativas o cuantitativas, y según relacionemos unas con otras obtendremos interpretaciones diferentes.

Para comparar las variables cuantitativas en función de las diferentes variables cualitativas se utilizó el test de ANOVA y el test de t-Student; para relacionar las variables cualitativas entre sí se utilizó el test de Chi-cuadrado.

##### **4.3.2.1 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.**

###### **1. Variables cualitativas:**

- a). Dicotómicas: sexo, antecedentes virásicos del niño, cesárea, abortos anteriores , antecedentes familiares, contaminación atmosférica, contaminación del Valle del Guadalquivir, pesticidas, tabaco, anticonceptivos orales, alcohol, primogénito, campos electromagnéticos.
- b). Polícotómicas: tipos de población, actividad laboral, histología, pretérmino, término y postérmino y años de diagnóstico.

## 2. Variables cuantitativas:

Edad del niño al diagnóstico , peso, edad de inicio de gestación de la madre y radiaciones ionizantes.

## 5. RESULTADOS.

### 5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVOS DE LOS RESULTADOS.

#### 5.1.1 VALORES MEDIOS, INCIDENCIA EN ANDALUCÍA Y

##### NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICO "p".

- ❖ Edad media de los "casos" es 67.88 meses, que equivale a 5.6 años. El valor mínimo es 3 meses y el valor máximo es 168 meses, que equivale a 14 años. La desviación tipo es 43.07.
- ❖ Peso medio de los "casos" es 3271 gramos, el valor mínimo es 1100 gramos y el valor máximo es 4500 gramos. La desviación tipo es 589.03.
- ❖ Edad media de la madre es 26.4 años , el valor mínimo es 17 años y el valor máximo es 40 años. La desviación tipo es 5.40.

La estimación de la incidencia anual de TSNCI en Andalucía, la hemos obtenido dividiendo el número de casos por el número de años del periodo en estudio y estos a su vez por la población menor de 15 años en Andalucía (aproximadamente 1.401.718 niños), multiplicado todo por 100.000.

Por tanto, la estimación de la incidencia en Andalucía nos da 1,5 por 100.000 casos y año. Esta incidencia se encuentra por debajo de los valores mundiales (2,2 a 2,5 casos por 100.000 niños), según los datos de la bibliografía <sup>176</sup>( Heideman RL , 1997).

Para valorar si existe algún tipo de asociación estadística, hemos realizado los test de ANOVA y Prueba T Student en las tablas de contingencias vistas en los resultados. Esto nos ha permitido hallar el análisis de nivel de significación estadístico "p": que indica que para que un valor se considere significativo estadísticamente, es necesario que no supere el 0,05%.

En ninguna de las relaciones posibles obtuvimos una asociación estadísticamente significativa:

- Test de ANOVA:

1.Histología (edad del niño, edad de la madre, peso): 0,069;0,7;0,18.

2.Actividad laboral (edad del niño, edad de la madre, peso): 0,12; 0,5; 0,31.

3.Número de habitantes (edad del niño, edad de la madre, peso):No hay diferencias significativas.

- Prueba T de Student:

1.Contaminación atmosférica, contaminación del Valle del Guadalquivir, pesticidas, interior-litoral(edad del niño,edad de la madre, peso):No hay diferencias significativas.

2. Cesárea, antecedentes enfermedades virásicas del niño, sexo (edad del niño, edad de la madre, peso): 0,61; 0,97; 0,54.

3. Antecedentes maternos, antecedentes paternos, facomatosis: (edad del niño, edad de la madre, peso): No hay diferencias significativas.

### 5.1.2 RESULTADOS POR PORCENTAJES DE LOS TSNC INFANTIL SEGÚN LOS DATOS PERSONALES.

Antes de comentar los resultados debemos aclarar lo que significan los valores contrastados con valores relativos y no contrastados. Los valores contrastados quiere decir que los comparamos con población total y los no contrastados, no los podemos comparar con valores de la población total por no estar publicados.

#### 5.1.2.1 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN SEXO.

Valores contrastados con los valores relativos.

NIÑAS	48,6% (51)
NIÑOS	51,4% (54)
TOTAL	100% (105)

#### 5.1.2.2 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LA EDAD DEL NIÑO.

Valores contrastados con los valores relativos.

0-4 a.	45.5% (48)
5-9 a.	38.8% (41)
10-14 a.	15% (16)



5.1.2.3 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN EL PESO DEL NIÑO AL NACER.

Valores no contrastados con los valores relativos.

0-1999g	0,9%	(1)
2000-2499g	10,7%	(11)
2500-2999g	14,7%	(15)
3000-3499g	34,3%	(35)
3500-3999g	32,3%	(33)
4000-4499g	6,8%	(7)

5.1.2.4 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LA HISTOLOGÍA.

Valores contrastados con los valores relativos.

Grupo1 Astrocitoma	35.23%	(37)
Grupo2 Meduloblastoma	30.48%	(32)
Grupo 3 Ependimoma	13.33%	(14)
Grupo 4 Otros	13,33%	(14)
Grupo 5 Desconocidos	7.61%	(8)
TOTAL	100%	(105)

5.1.2.5 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES VIRÁSICAS DEL NIÑO.

Valores no contrastados con los valores relativos.

Antecedentes virásicos	35%	(36)
No antecedentes virásicos	65%	(67)
TOTAL.	100%	(103)

5.1.2.6 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN SEAPRETÉRMINO, TÉRMINO, POSTÉRMINO.

Valores no contrastados con los valores relativos.

Pretérmino	6.8%	(7)
Termino	89.3%	(92)
Postermينو	3.9%	(4)
TOTAL	100%	(103)

5.1.2.7 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN SEA PRIMOGÉNITO.

Valores no contrastados con los valores relativos.

Primogénito	48.5%	(49)
No primogénito	51.5%	(52)
TOTAL	100%	(101)

#### 5.1.2.8 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN SEA POR CESÁREA.

Valores no contrastados con los valores relativos.

Cesárea.	10.7%	(11)
No cesárea	89.3%	(92)
TOTAL	100%	(103)

#### 5.1.2.9 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN TENGA FACOMATOSIS.

Valores contrastados con los valores relativos.

Facomatosis	2.9%	(3)
No facomatosis	97.1%	(101)
TOTAL	100%	(104)

#### 5.1.2.10 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN PROVINCIAS.

Valores no contrastados.

Almería	5.71%	(6)
Cádiz	21.90%	(23)
Córdoba	6.66%	(7)
Huelva	18.09%	(19)
Jaén	6.66%	(7)
Málaga	0.95%	(1)
Sevilla	40%	(42)
TOTAL	100%	(105)

**5.1.2.11 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN EL AÑO DEL DIAGNOSTICO.**

Valores contrastados con los valores relativos.

Año 1989	7.6%	(8)
Año 1990	1.9%	(2)
Año 1991	1.9%	(2)
Año 1992	7.6%	(8)
Año 1993	6.7%	(7)
Año 1994	8.6%	(9)
Año 1995	12.4%	(13)
Año 1996	11.4%	(12)
Año 1997	13.3%	(14)
Año 1998	19.0%	(20)
Año 1999	9.5%	(10)
TOTAL	100%	(105)

**5.1.3 RESULTADOS POR PORCENTAJES DE LOS TSNC INFANTIL  
SEGÚN LOS DATOS PARENTALES.**

**5.1.3.1 PORCENTAJE DE LOS TSNC SEGÚN LA EDAD DE INICIO DE LA  
GESTACIÓN DE LA MADRE.**

Valores no contrastados con los valores relativos.

<24 a.	39% (39)
25-29 a.	31% (31)
>30 a.	30% (30)

**5.1.3.2 PORCENTAJES DE LOS TSNC SEGÚN HAYA ABORTOS PREVIOS.**

Valores no contrastados con los valores relativos.

Aborto previo	20.6% (21)
No aborto previo	79.4% (81)
TOTAL	100% (102)

**5.1.3.3 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN HAYA ANTECEDENTES**  
**NEOPLÁSICOS MATERNOS.**

Valores no contrastados con los valores relativos.

Ant. neoplásicos	2.9%	(3)
No ant. neoplásicos	97.1%	(100)
TOTAL	100%	(103)

**5.1.3.4 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN HAYA ANTECEDENTES**  
**NEOPLÁSICOS PATERNOS.**

Valores no contrastados con los valores relativos.

Ant. neoplásicos	6.8%	(7)
No ant. neoplásicos	93.2%	(96)
TOTAL.	100%	(103)

**5.1.4 RESULTADOS DE DATOS EXÓGENOS O MEDIOAMBIENTALES.**

**5.1.4.1 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LA MADRE FUME TABACO EN LA**  
**GESTACIÓN.**

Valores no contrastados con los valores relativos.

Tabaco	44.0%	(22)
No tabaco	56.0%	(28)
TOTAL	100%	(50)

5.1.4.2 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN TOME ALCOHOL EN LA GESTACIÓN.

Valores no contrastados con los valores relativos.

Alcohol	5.4%	(2)
No alcohol	94.6%	(35)
TOTAL	100%	(37)

5.1.4.3 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN HAYA TOMADO ANTICONCEPTIVOS ORALES .

Valores no contrastados con los valores relativos.

A.C.O	13.0%	(3)
No A.C.O.	87.0%	(20)
TOTAL	100%	(23)

5.1.4.4 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN PRESENCIA DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA .

Valores contrastados con los valores relativos.

Zona con contaminación: 302.000 habts < 15 años.

Zona sin contaminación: 237.020habts < 15 años

Cont. atmosférica	38.1%	(40)
No cont. atmosférica	61.9%	(65)
TOTAL	100%	(105)

5.1.4.5 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN SE ENCUENTRE EN EL VALLE DEL GUADALQUIVIR .

Valores contrastados con los valores relativos.

Zona con contaminación: 101. 791 habts < 15 años

Zona sin contaminación: 75.471 < 15 años

Cont. Valle Guadalquivir	64.70%	(33)
No cont. Valle Guadalquivir	35.29%	(18)
TOTAL	100%	(51)



#### 5.1.4.6 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN ZONAS DE USO DE PESTICIDAS

Valores contrastados con los valores relativos.

Zona con contaminación: 104.993 habts. <15 años

Zona sin contaminación: 419.864 habts < 15 años

Pesticidas.	29.52%	(31)
No pesticidas.	70.47%	(74)
TOTAL	100%	(105)

#### 5.1.4.7 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN PRESENCIA DE CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS .

Valores contrastados con los valores relativos.

Zona con contaminación: 479.506 habts. < 15 años

Zona sin contaminación: 59.517 habts. < 15 años

C.E.M.	67.6%	(71)
No C.E.M.	32.4%	(34)
TOTAL.	100%	(105)

5.1.4.8 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN EL ÍNDICE DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.

Cádiz	54.513 U	53.48%	(23)
Huelva	53.529 U	44.18%	(19)
Málaga	56.172 U	2.32%	(1)
TOTAL		100%	(43)

5.1.4.9 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LOS DATOS DEMOGRÁFICOS.

Valores contrastados con los valores relativos.

Urbano-Semiurbano: 479.506 habts. < 15 años

Rural-Semirrural: 59.517 habts. < 15 años

1. Urbano	54.28%	(57)
2. Semiurbano	13.33%	(14)
3. Semirrural	23.80%	(25)
4. Rural	8.57%	(9)
TOTAL	100%	(105)

**5.1.4.10 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LA ACTIVIDAD LABORAL PRINCIPAL.**

Valores contrastados con los valores relativos.

Agrícolas: 36.383 habts. < 15 años

Servicios: 501.785 habts. < 15 años

1ª Agricultura	12.5%	(13)
2ª Industria	1.9%	(2)
3ª Servicios	85.6%	(89)
TOTAL	100%	(104)

**5.1.4.11 PORCENTAJE DE TSNC SEGÚN LA UBICACIÓN GEOGRÁFICA (INTERIOR-LITORAL).**

Valores contrastados con los valores relativos.

Interior: 351.490 habts. < 15 años

Litoral: 187.823 habts. < 15 años

Interior	71.2%	(74)
Litoral	28.8%	(30)
TOTAL	100%	(104)

## 5.2 RELACIÓN DE CADA ÍTEM CON LA HISTOLOGÍA.

### 5.2.1 RELACIÓN DE LOS DATOS PERSONALES CON LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS.

#### 5.2.1.1 RELACIÓN DEL SEXO CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	NIÑAS	NIÑOS
1 Astrocitoma	45.9% (17)	54.1% (20)
2 Meduloblastoma	50.0% (16)	50.0% (16)
3 Ependimoma	50.0% (7)	50.0% (7)
4 Otros	57.14% (8)	42.83% (6)
5 Desconocidos	37.5% (3)	62.5% (5)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>48.6% (51)</b>	<b>51.4% (54)</b>
<b>Edad Media (meses)</b>	<b>66.6</b>	<b>69.6</b>

#### 5.2.1.2 RELACIÓN DE LA EDAD DE LOS CASOS CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Edad Media(meses)	E m	E M
1 Astrocitoma	66.03 (5.5 años) (37)	6	144
2 Meduloblastoma	66.56 (5.5 años) (32)	8	156
3 Ependimoma	45.64 (3.8 años) (14)	4	168
4 Otros	96,8 (8.06 años) (14)	18	148
5 Desconocidos	70.50 (5.8 años) (8)	3	144
<b>TOTAL- Media</b>	<b>67.89 (5.6 años) (105)</b>	<b>3</b>	<b>168</b>

E m: Edad mínima (meses). E M: Edad Máxima (meses).

### 5.2.1.3 RELACIÓN DEL PESO CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Peso Medio	P.m.	P.M.
1 Astrocitoma	3207.92 (36)	2000	4500
2 Meduloblastoma	3241.88 (32)	1100	4250
3 Ependimoma	3262.50 (12)	2500	3800
4 Otros	3446,7 (14)	2775	3920
5 Desconocido	3323.75 (8)	2000	4050
<b>TOTAL- Media</b>	<b>3271.52 (102)</b>	<b>1100</b>	<b>4500</b>

P m: Peso mínimo (grs.). P M: Peso Máximo (grs.).

### 5.2.1.4 RELACIÓN DE LOS ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES VIRÁSICAS DEL NIÑO CON LA HISTOLOGÍA

Histología	E m	E M	Antec. Virásicos	No antec. virásicos
1 Astrocitoma	6	144	33.3% (12)	66.7% (24)
2 Meduloblastoma	8	156	37.5% (12)	62.5% (20)
3 Ependimoma	4	168	46.2% (6)	53.8% (7)
4 Otros	18	148	28.57% (4)	71.42% (10)
5 Desconocido	3	144	25.0% (2)	75.0% (6)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>3</b>	<b>168</b>	<b>35.0% (36)</b>	<b>65.0% (67)</b>

E m: Edad mínima (meses). E M: Edad Máxima (meses).

5.2.1.5 RELACIÓN DE LA DURACIÓN DE LA GESTACIÓN CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Pretérmino	Término	Postérmino
1 Astrocitoma	2.8% (1)	91.7% (33)	5.6% (2)
2 Meduloblastoma	12.5% (4)	84.4% (27)	3.1% (1)
3 Ependimoma		100.0% (13)	
4 Otros	7.14% (1)	92.8% (13)	
5 Desconocido	12.5% (1)	75.0% (6)	12.5% (1)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>6.8% (7)</b>	<b>89.3% (92)</b>	<b>3.9% (4)</b>

5.2.1.6 RELACIÓN DE SER PRIMOGÉNITO CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Primogénito	No primogénito
1 Astrocitoma	52.8% (19)	47.2 % (17)
2 Meduloblastoma	38.7% (12)	61.3% (19)
3 Ependimoma	41.7% (5)	58.3% (7)
4 Otros	50.0% (7)	50.0% (7)
5 Desconocido	75.0% (6)	25.0% (2)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>48.5% (49)</b>	<b>51.5% (52)</b>

5.2.1.7 RELACIÓN DE PARTO POR CESÁREA CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	P m	P M	Cesárea	No cesárea
1 Astrocitoma	2000	4500	8.3% (3)	91.7% (33)
2 Meduloblastoma	1100	4250	9.4% (3)	90.6% (29)
3 Ependimoma	2500	3800	15.4% (2)	84.6% (11)
4 Otros	2775	3920	14.28% (2)	85.71% (12)
5 Desconocido	2000	4050	12.5% (1)	87.5% (7)
TOTAL- Media			10.7% (11)	89.3% (92)
Peso Medio (grs.)	3.598	3.232		

P m: Peso mínimo (grs.). P M: Peso Máximo (grs.).

5.2.1.8 RELACIÓN DE LAS FACOMATOSIS CON LA HISTOLOGÍA

Histología	Facomatosis	No facomatosis
1 Astrocitoma	8.3% (3)	91.7% (33)
2 Meduloblastoma		100.0% (32)
3 Ependimoma		100.0% (14)
4 Otros		100.0% (14)
5 Desconocido		100.0% (8)
TOTAL- Media	2.9% (3)	97.1% (101)
Edad Media (meses)	45	68.1

5.2.1.9 RELACIÓN DE LAS PROVINCIAS CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Almería	Cádiz	Córdoba	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	TOTAL
1 Astrocitoma	16.7% (1)	21.7% (5)	28.6% (2)	47.4% (9)	71.4 (5)	100% (1)	33.3% (14)	35.2% (37)
2 Meduloblastoma	33.3% (2)	43.5% (10)	42.9% (3)	10.5% (2)	28.6 (2)		31.0% (13)	30.5% (32)
3 Ependimoma	16.7% (1)	8.7% (2)	14.3% (1)	10.5% (2)			19.0% (8)	13.3% (14)
4 Otros		21.7% (5)	14.3% (1)	26.4% (5)			7.2% (3)	13.3% (14)
5 Desconocidos	33.3% (2)	4.3% (1)		5.3% (1)			9.5% (4)	7.6% (8)
TOTAL- Media	5.71% (6)	21.9% (23)	6.6% (7)	18.0% (19)	6.6% (7)	0.95 (1)	40.0% (42)	100.0 (105)

5.2.1.10 RELACIÓN DE LOS AÑOS DEL DIAGNOSTICO CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Astrocitoma	Meduloblastoma	Ependimoma	Otros	Desconocidos	TOTAL
Año						
1989	8.1% (3)	3.1% (1)	14.3% (2)	14.2% (2)		7.6% (8)
1990		6.3% (2)				1.9% (2)
1991		6.3% (2)				1.9% (2)
1992	2.7% (1)	9.4% (3)	14.3% (2)		25.0% (2)	7.6% (8)
1993	5.4% (2)	3.1% (1)	7.1% (1)		37.5% (3)	6.7% (7)
1994	8.1% (3)	12.5% (4)	14.3% (2)			8.6% (9)
1995	13.5% (5)	15.6% (5)	7.1% (1)	7.14% (1)	12.5% (1)	12.4% (13)
1996	13.5% (5)	15.6% (5)	7.1% (1)	7.14% (1)		11.4% (12)
1997	13.5% (5)	12.5% (4)	7.1% (1)	28.57% (4)		13.3% (14)
1998	24.3% (9)	15.6% (5)	14.3% (2)	21.42% (3)	12.5% (1)	19.0% (20)
1999	10.8% (4)		14.3% (2)	21.42% (3)	12.5% (1)	9.5% (10)
TOTAL	(37)	(32)	(14)	(14)	(8)	(105)



## 5.2.2 RELACIÓN DE LOS DATOS PARENTALES CON LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS.

### 5.2.2.1 RELACIÓN DE LA EDAD DE LA MADRE CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Edad media madre (años)	E m	E M
1 Astrocitoma	26.17 (35)	17	38
2 Meduloblastoma	26.72 (32)	17	40
3 Ependimoma	25.50 (12)	18	31
4 Otros	29.68 (13)	24.5	33.5
5 Desconocidos	25.00 (8)	20	30
<b>TOTAL- Media</b>	<b>26.45 (100)</b>	<b>17</b>	<b>40</b>

E m: Edad mínima (años). E M: Edad Máxima (años). En el grupo Otros, los oligodendrogliomas tienen una edad mínima de 30 y una edad máxima de 36.

### 5.2.2.2 RELACIÓN DE LOS ABORTOS PREVIOS CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Abortos	No abortos
1 Astrocitoma	25.0 % (9)	75.0% (27)
2 Meduloblastoma	18.8 % (6)	81.3% (26)
3 Ependimoma	25.0 % (3)	75.0% (9)
4 Otros	21.42% (3)	78.57% (11)
5 Desconocidos		100.0% (8)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>20.6 % (21)</b>	<b>79.4% (81)</b>

5.2.2.3 RELACIÓN DE LOS ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS MATERNOS  
CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Antec. neoplásicos	No antec. neoplásicos
1 Astrocitoma	2.8% (1)	97.2% (35)
2 Meduloblastoma	6.5% (2)	93.5% (29)
3 Ependimoma		100% (14)
4 Otros		100% (14)
5 Desconocidos		100% (8)
TOTAL- Media	2.9% (3)	97.1% (100)
Edad Media (meses)	80	67.4

5.2.2.4 RELACIÓN DE LOS ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS PATERNOS  
CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Antec. neoplásicos	No antec. neoplásicos
1 Astrocitoma	11.1% (4)	88.9% (32)
2 Meduloblastoma	6.5% (2)	93.5% (29)
3 Ependimoma		100.0% (14)
4 Otros	7.14% (1)	92.85% (13)
5 Desconocidos		100.0% (8)
TOTAL- Media	6.8% (7)	93.2% (96)
Edad Media (meses)	70.4	67.6

### 5.2.3 RELACIÓN DE LOS DATOS EXÓGENOS O

#### MEDIOAMBIENTALES CON LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS.

##### 5.2.3.1 RELACIÓN DE LA MADRE FUMADORA DURANTE LA GESTACIÓN.

Histología	Tabaco	No tabaco
1 Astrocitoma	36.8% (7)	63.2% (12)
2 Meduloblastoma	41.2% (7)	58.8% (10)
3 Ependimoma	66.7% (4)	33.3% (2)
4 Otros	42.85% (3)	57.14% (4)
5 Desconocidos	100.0% (1)	
<b>TOTAL- Media</b>	<b>44.0% (22)</b>	<b>56.0% (28)</b>

##### 5.2.3.2 RELACIÓN DE LA TOMA DE A.C.O. CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	A.C.O	No A.C.O.
1 Astrocitoma	20% (2)	80% (8)
2 Meduloblastoma		100% (6)
3 Ependimoma		100% (4)
4 Otros	33.3% (1)	66.6% (2)
5 Desconocidos		
<b>TOTAL- Media</b>	<b>13% (3)</b>	<b>87% (20)</b>

5.2.3.3 RELACIÓN DE LA TOMA DE ALCOHOL CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Alcohol	No alcohol
1 Astrocitoma		100.0% (13)
2 Meduloblastoma	8.3% (1)	91.7% (11)
3 Ependimoma	20% (1)	80.0% (4)
4 Otros		100.0% (7)
5 Desconocidos		
<b>TOTAL- Media</b>	<b>5.4% (2)</b>	<b>94.6% (35)</b>

5.2.3.4 RELACIÓN DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Contaminación atmosférica	No contaminación atmosférica
1 Astrocitoma	35.1% (13)	64.9% (24)
2 Meduloblastoma	28.1% (9)	71.9% (23)
3 Ependimoma	42.9% (6)	57.1% (8)
4 Otros	57.1% (8)	42.9% (6)
5 Desconocidos	50.0% (4)	50.0% (4)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>38.1% (40)</b>	<b>61.9% (65)</b>
<b>Edad Media (meses)</b>	<b>72.4</b>	<b>65.11</b>

Zona con contaminación: 302.000 habts < 15 años

Zona sin contaminación: 237.020 habts < 15 años

5.2.3.5 RELACIÓN DE LA CONTAMINACIÓN DEL VALLE DEL  
GUADALQUIVIR CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Contaminación Valle Guadalquivir	No contaminación Valle Guadalquivir
1 Astrocitoma	66.6% (12)	33.3%(6)
2 Meduloblastoma	61.1 % (11)	38.9% (7)
3 Ependimoma	71.4% (5)	28.5% (2)
4 Otros	50.0% (3)	50.0% (3)
5 Desconocidos	100.0% (2)	
TOTAL- Media	64.7% (33)	35.2% (18)
Edad Media (meses)	65.2	71.2

Zona con contaminación: 101. 791 habts < 15 años

Zona sin contaminación: 75.471 < 15 años

5.2.3.6 RELACIÓN DE LOS PESTICIDAS CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Pesticidas	No pesticidas
1 Astrocitoma	40.5% (15)	59.5% (22)
2 Meduloblastoma	25.0 % (8)	75.0% (24)
3 Ependimoma	21.5% (3)	78.5% (11)
4 Otros	28,5% (4)	71.4% (10)
5 Desconocidos	12.5% (1)	87.5% (7)
TOTAL- Media	29.5% (31)	70.4% (74)
Edad Media (meses)	74.04	65.76

Zona con contaminación: 104.993 habts. <15 años

Zona sin contaminación: 419.864 habts < 15 años

5.2.3.7 RELACIÓN DE LOS CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Campos electromagnéticos		No campos electromagnéticos	
1 Astrocitoma	59.5%	(22)	40.5%	(15)
2 Meduloblastoma	78.1%	(25)	21.9%	(7)
3 Ependimoma	71.4%	(10)	28.6%	(4)
4 Otros	57.1%	(8)	42.8%	(6)
5 Desconocidos	75.0%	(6)	25.0%	(2)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>67.6%</b>	<b>(71)</b>	<b>32.4%</b>	<b>(34)</b>

Zona con contaminación: 479.506 habts. < 15 años

Zona sin contaminación: 59.517 habts. < 15 años

5.2.3.8 RELACIÓN DE LOS DATOS DEMOGRÁFICOS CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Urbano		Rural	
	Urbano	Semiurbano	Semirrural	Rural
1 Astrocitoma	40.5% (15)	18.9% (7)	32.4% (12)	8.1% (3)
<b>Total</b>	<b>59.4%</b>		<b>40.5%</b>	
2 Meduloblastoma	62.5% (20)	15.6% (5)	15.6% (5)	6.3% (2)
3 Ependimoma	64.3% (9)	7.1% (1)	14.3% (2)	14.3% (2)
4 Otros	57.1% (8)		35.7% (5)	7.1% (1)
5 Desconocido	62.5% (5)	12.5% (1)	12.5% (1)	12.5% (1)
<b>TOTAL-Media</b>	<b>54.3% (57)</b>	<b>13.3% (14)</b>	<b>23.8% (25)</b>	<b>8.6% (9)</b>
<b>TOTAL-Media</b>	<b>67.6% (71)</b>		<b>32.4% (34)</b>	
Edad (meses)	69.6	63.2	65.7	69.6
Peso (grs.)	3260	3292	3383	3005

Urbano-Semiurbano: 479.506 habts. < 15 años

Rural-Semirrural: 59.517 habts. < 15 años

5.2.3.9 RELACIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Agricultura	Industria	Servicios
1 Astrocitoma	16.7% (6)	2.8% (1)	80.6% (29)
2 Meduloblastoma	9.4% (3)	3.1% (1)	87.5% (28)
3 Ependimoma	7.1% (1)		92.9% (13)
4 Otros	21.4% (3)		78.5% (11)
5 Desconocidos			100.0% (8)
<b>TOTAL- Media</b>	<b>12.5% (13)</b>	<b>1.9% (2)</b>	<b>85.6% (89)</b>

Agrícolas: 36.383 habts. < 15 años

Servicios: 501.785 habts. < 15 años

5.2.3.10 RELACIÓN DE LA UBICACIÓN (LITORAL-INTERIOR) CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Litoral	Interior
1 Astrocitoma	27.0% (10)	73.0% (27)
2 Meduloblastoma	31.3% (10)	68.85 (22)
3 Ependimoma	14.3% (2)	85.7% (12)
4 Otros	38.4% (5)	61.5% (8)
5 Desconocidos	37.5% (3)	62.5% (5)
<b>TOTAL-Media</b>	<b>28.8% (30)</b>	<b>71.2% (74)</b>

Interior: 351.490 habts. < 15 años

Litoral: 187.823 habts. < 15 años

5.2.3.11 RELACIÓN DE LAS RADIACIÓN ULTRAVIOLETA CON LA HISTOLOGÍA.

Histología	Cádiz (54.513)*	Huelva (53.529)*	Málaga (56.172)*
1 Astrocitoma	33.3% (5)	60.0% (9)	6.6% (1)
2 Meduloblastoma	83.3% (10)	16.6% (2)	
3 Ependimoma	50.0% (2)	50.0% (2)	
4 Otros	50.0% (5)	50.0% (5)	
5 Desconocidos	50.0% (1)	50.0% (1)	
TOTAL- Media	(23)	(19)	(1)

\*(Unidades de R.U.V. en KJ/m<sup>2</sup>)

5.3. RESUMEN DE PARÁMETROS CONTRASTADOS Y NO CONTRASTADOS.

5.3.1 PARÁMETROS CONTRASTADOS CON VALORES RELATIVOS.

Edad del niño, sexo, histología, contaminación atmosférica, contaminación del Valle del Guadalquivir, pesticidas, campos electromagnéticos, datos demográficos, actividad laboral principal, ubicación geográfica, facomatosis y años del diagnóstico.

5.3.2 PARÁMETROS NO CONTRASTADOS CON VALORES RELATIVOS.

Abortos previos, cesárea, antecedentes del niño, antecedente familiares, pretérmino, término, posttérmino, peso del recién nacido, primogénito, edad de la madre, tabaco, alcohol y anticonceptivos.



## 6. DISCUSIÓN.

Con los estudios ecológicos pueden lograrse resultados que normalmente son difíciles de alcanzar con diseños en los que se emplea a los individuos como unidades de análisis. La importancia de su evaluación en programas preventivos o intervención en grupos poblacionales puede ser muy superior a la de otros diseños o estrategias de análisis.

A la inversa, podemos adelantar que uno de los inconvenientes de estos estudios ecológicos es que los datos de que disponemos sobre muchas variables pueden no existir para los grupos poblacionales en los cuales estamos interesados, sea porque no se recogen sistemáticamente, o porque aunque se recojan no se publican, porque son para uso interno y su formato y multiplicidad hacen muy difícil su recopilación y utilización.

### Clasificación de los estudios ecológicos según sus objetivos:

Estos objetivos pueden ser:

- Los que pretenden generar hipótesis ecológicas.
- Los que intentan verificar hipótesis ecológicas mediante el análisis ecológico.
- Los que tratan de evaluar la efectividad de programas preventivos o intervención a nivel comunitario.

Estos estudios han generado una interesante serie de atlas geográficos de morbilidad y mortalidad (por ejemplo, atlas del cáncer) y su observación cuidadosa, constituye una importante fuente para generar hipótesis causales.

Los estudios ecológicos por lo tanto pueden tener muy distintos objetivos, como la generación y verificación de hipótesis etiológicas, en unos casos, o la evaluación de la efectividad de programas sanitarios al nivel de la comunidad en otros, pero su denominador común es que en todos ellos la unidad de análisis es el grupo y no el individuo, lo que los diferencia de los estudios observacionales y de los estudios experimentales. En general, los estudios ecológicos cuya finalidad es la investigación están más sujetos a los sesgos de la “falacia ecológica”<sup>288</sup> (Gili Miner M, 1986).

El término “falacia ecológica” se refiere a los errores que pueden surgir en la interpretación de los resultados de los estudios ecológicos cuando se hace inferencia causal sobre fenómenos individuales basados en la observación de grupos. La “falacia ecológica” puede aparecer cuando se concluye que existe una hipotética asociación causal entre una variable independiente y una variable dependiente (problemas de salud, defunción por una causa dada), basándonos en la observación de grupos sin verificar si esta asociación también existe en los individuos de cada grupo.

Desde otra perspectiva, en la “falacia ecológica” la asociación causal entre un factor de riesgo (por ejemplo, exposición) y la condición (enfermedad, muerte) que aparece en un subconjunto poblacional se adscribe al conjunto poblacional sin verificar previamente si en él existe realmente tal asociación<sup>289</sup> (Gili Minar M, 1986).

La “falacia ecológica” puede ser la resultante de varios tipos de sesgos y errores que pueden surgir en el diseño o en el análisis de los estudios ecológicos.

En nuestro trabajo, por ejemplo, puede haber algún error de medición, cuando al valorar la contaminación atmosférica, la contaminación del valle del Guadalquivir, los pesticidas y los campos electromagnéticos, lo hacemos

a través de los datos obtenidos de las estaciones medioambientales. Estas estaciones sólo están ubicadas en localidades o en zonas puntuales de una ciudad, donde se cree que puede haber riesgo de contaminación, y así de esta forma se comprueba que esto ocurre, para poder tomar medidas de prevención.

Por lo tanto en otras localidades que estén cerca de éstas y que posiblemente puedan tener contaminación pero que no hay estaciones de medición de contaminación atmosférica por no haber motivos aparentes, no podemos decir si hay o no hay contaminación. En nuestro trabajo, a estas localidades, las hemos clasificado en el apartado de no-contaminación. Por tanto podemos estar cometiendo un error de medición.

Por otra parte en nuestro trabajo tampoco valoramos el grado de contaminación; solamente valoramos si hay contaminación o no la hay.

Otro inconveniente que se presentó en nuestro estudio, es que los datos de que disponemos sobre algunas variables no existan para los grupos poblacionales en los cuales estamos interesados; sea porque no se recogen sistemáticamente o porque aunque se recogen no se publican, porque son para uso interno y su formato con multiplicidad hace muy difícil su recopilación y utilización. Ejemplo son las tasas de abortos, cesáreas, peso, edad gestacional, edad de la madre y primogénitos, en relación con tumores infantiles. Por tanto no podemos compararlos con valores relativos de la población.

Por todo lo expuesto se deben tomar medidas para evitar o limitar la magnitud de la "falacia ecológica": Éstas consisten, en hacer que los grupos sean más homogéneos entre sí, empleando unidades lo más pequeñas posibles (provincias, en lugar de regiones, comarcas mejor que provincias, etcétera) en nuestro caso lo hacemos con localidades, y analizando más

grupos, como se menciona en el artículo "Factores determinantes de la falacia ecológica y procedimientos para su control"<sup>289</sup> (Gili Minar M,1986) en los trabajos de Duncan 1961; Valkomen 1969).

Si bien esta estrategia tiene ventajas, no deja de presentar algunos inconvenientes que debemos comentar. Teóricamente, estas medidas hacen que el agrupamiento sea en unidades grupales más cercanas a la individual, y por tanto, más válidas y precisas.

No obstante, a menudo, esta estrategia no es factible sencillamente porque no hay datos disponibles a este nivel o son de peor calidad. Por este motivo dividimos el trabajo en dos grandes grupos.

## 6.1 ITEMS CONTRASTADOS CON VALORES RELATIVOS.

- SEXO.

La proporción de varones y hembras que encontramos en nuestra muestra tiene un ligero predominio masculino 51,4% respecto al femenino, 48,6%. Parecida a la que encontramos en la muestra de los artículos<sup>179,174,175</sup> (Miltenburg D,1996. Schoenberg B,1976. Schoenberg B,1976) (varón 55% y hembra 45%), predominando el sexo masculino, similar también al artículo<sup>54</sup> (Izarzugaza Lizarraga MI,1995). De todas formas, el sexo no marca una gran diferencia en la proporción general de tumores del SNC infantil<sup>176</sup> (Richard L,1997), aunque sí lo puede hacer con la histología (en nuestra muestra la histología desconocida representa un 62,5% en niños y niñas un 37,5%) ver en cuadro 5.2.1.1, esta diferencia histológica con respecto al sexo ocurre también en los artículos<sup>176,177,182-184</sup> (Richard L, 1997. Junichi Kuratsu,1996. Farwell JR,1977. McFarland D R,1969. Choix M, 1983.) donde el meduloblastoma se da más

frecuentemente en varones. Otro ejemplo son los astrocitomas supratentoriales donde el pico masculino es el más alto<sup>176,182,203,204</sup> (Richard L,1997. Farwell JR,1977. Duffner PK, 1986. Gjerris, 1978). Los tumores pineales, sin embargo, predominan en las niñas<sup>176</sup> (Richard L,1997). Esto puede indicar un fenómeno genético. En nuestra serie la proporción sexo-histología coincide con la bibliografía<sup>176</sup> (Richard L,1997) : los astrocitomas tienen mayor índice masculino, los ependimomas coinciden también con la literatura en que no hay predilección de sexo<sup>176,194-197</sup> (Richard L, 1997. Coulon RA, 1977. Dohrmann GJ, 1976, Liu HM, 1976. Salazar OM, 1983.). Los meduloblastomas no obstante no coinciden con la bibliografía ,ya que encontramos una proporción del 50% en nuestra serie y en la bibliografía predomina el sexo masculino<sup>176,182-184</sup> (Richard L, 1997. Farwell JR, 1977. Mc Farland DR, 1969. Choix M, 1983.).

- EDAD.

La edad media de nuestros casos es de 67,8 meses (5,6 años), siendo la edad mínima desde 3 meses a 168 meses (14 años). La edad media de los niños 69,6 meses y la de las niñas 66,6. Los ependimomas son los que tienen la edad media más baja con 45,6 meses, coincidiendo con<sup>176,194-197</sup> (Richard L, 1997. Coulon RA, 1977. Dohrmann GJ, 1976, Liu HM, 1976. Salazar OM, 1983.) donde el pico de incidencia se encuentra entre 1-2 años y la incidencia 5-6 años.

La edad media más alta la tienen los "Otros" con 96,8 meses (dentro de este grupo los oligodendrogliomas son los mayores, con 98 meses, muy parecido a la incidencia que encontramos en los casos<sup>176</sup> de (Richard L, 1997). (ver cuadro 5.2.1.2). Los meduloblastomas en nuestra serie poseen un pico de incidencia de 5 años igual que en<sup>176</sup>(Richard L, 1997) . Los

astrocitomas con una edad media 5,5 años, coinciden con la bibliografía ya que en nuestro grupo incluimos a todos los tipos de astrocitomas: los astrocitomas supratentoriales con una edad media de 2-4 a.<sup>182,203,204</sup> (Farwell JR, 1977. Duffner PK, 1986. Gjerris,1978) y los gliomas del tronco con una edad media de 5-8 a.<sup>208,209</sup> (Mantravadi R, 1982. Littman P, 1980). Nuestra muestra tiene un pico de incidencia a la edad de 0-4 años que representa el 45,5% de los casos, le sigue el intervalo de 5-9 años con el 38,8% de los casos y finalmente el intervalo de 10-14 años que representa al 15% de los casos (ver cuadro 5.1.2.2). Estos datos se aproximan a los de los artículos<sup>179,229</sup> (Stiller CA, 1994. Aarimaa T,1997). Esto podría sugerir que la exposición a cancerígenos en útero y postnatalmente puede ser importante en su etiología. Aunque en una revisión de casos Kuijten y Bunnin concluyeron que sólo el factor medioambiental que había sido implicado definitivamente era la radiación y sólo en algunos casos.

Comparando nuestros datos con los datos obtenidos a través del R.N.T.I (Registro Nacional de Tumores Infantiles) en Andalucía ,difieren en que según el RNTI, el porcentaje de casos en el intervalo de tiempo (0-4) años es el mismo que en el periodo (5-9)años, coincidiendo en un descenso en el intervalo (10-14) años.

Según el artículo<sup>177</sup> (Miltenburg D, 1996), comentó Birch que "el comienzo precoz de muchos tumores cerebrales infantiles se asocia a una histología que es frecuentemente de origen embrionario, que supone una interacción causal entre lo prenatal y factores genéticos en su génesis".

Nuestra edad media (67,8 meses) no coincide con la del artículo<sup>229</sup>(Aarimaa T, 1997) que fué de 81 meses (6.9 a). Teniendo en cuenta que los factores hereditarios son importantes en la predisposición al cancer y por tanto en la edad de aparición, podemos observar que en el artículo<sup>229</sup> (Aarimaa T, 1997) con siete casos de facomatosis la edad media es de 81

meses; en nuestra serie con tres casos de facomatosis la edad media es de 5,6 años (67,8 meses), aunque la media del grupo con facomatosis es de 45 meses(ver cuadro 5.2.1.8).

De todas formas; la contribución relativa de susceptibilidad genética, estados socioeconómicos y factores medioambientales en la etiología de los tumores cerebrales infantiles no queda claro, si bien las variaciones de la incidencia por grupos étnicos junto con su aparición en varios desórdenes genéticos y síndromes de cáncer familiar sugieren que la predisposición genética puede ser de gran importancia<sup>179</sup> ( Stiller CA, 1994).

- HISTOLOGÍA-Provincia.

Por orden de frecuencia la primera histología que encontramos son los astrocitomas, meduloblastomas, ependimomas, y " otros"con histología desconocida. Vemos que Cádiz, Córdoba y Almería se diferencian en el orden de presentación del resto de las provincias (1º meduloblastoma 2º, astrocitoma) con respecto a Sevilla, Huelva y Jaén que predominan los astrocitomas. Esto puede ser debido a que los astrocitomas, la mayoría son benignos y los tratan en su propia ciudad (Cádiz y Córdoba) (ver cuadro 5.2.1.9). Nuestra muestra coincide en la frecuencia histológica, con la del artículo<sup>230</sup> (Cordier S,1994) , aunque no en la misma proporción, pero sí en el mismo orden, 1º astrocitoma, 2º meduloblastoma, 3º ependimoma. También ocurre en el artículo<sup>241,242</sup> (Young JL, 1986.Mckynney PA, 1994), vemos que coincidimos con las estadísticas generales.

Nuestros resultados no coinciden con los del artículo<sup>178</sup> (Jun-ichi Kuratsu, 1996)(1ºastrocitoma,2ºcélulasgerminales,3º craneofaringioma, 4º

ependimoma, 5º meduloblastoma.). Esto se debe probablemente a factores genéticos de raza<sup>179</sup> (Stiller CA, 1994), ya que se encuentra una alta incidencia de tumores de células germinales, craneofaringiomas, y una baja incidencia de meduloblastomas en relación con los países del Oeste.

Esta diferencia en porcentajes entre los astrocitomas y meduloblastomas que en nuestra muestra es mínima; pero en otras no, se debe a que el origen celular es diferente por lo que difiere en su etiología<sup>240,174,243</sup> (Kuijten RR, 1993. Schoenberg B, 1976. Mealy J, 1977).

- PROVINCIA:LOCALIDAD.

Almería tiene el 5,7% de tumores cerebrales, Cádiz el 21,9%, Córdoba el 6,6%, Huelva el 18%, Jaén el 6,6%, Málaga el 0,9% y Sevilla el 40%. Estos datos relativos significan que las provincias de Sevilla, Cádiz y Huelva forman el mayor porcentaje de casos de tumores cerebrales en nuestro estudio, por ser las poblaciones que están más cerca de nuestro hospital. Cuando hablamos de localidades, algunas sobresalen del resto, por el número de casos. En Cádiz hablaremos de Chiclana con 4 casos de meduloblastoma; y de Jerez de la frontera: 3 casos de astrocitoma y 3 casos de oligodendroglioma, que pertenecen al grupo histológico "Otros". En Sevilla hablaremos de Dos Hermanas con 3 casos de histología diferente, de Écija con 2 casos de meduloblastoma y 1 caso de Ependimoma, de Alcalá de Guadaira con 2 casos de Meduloblastoma y 1 caso de histología desconocida, de Mairena del Aljarafe con 3 casos de astrocitoma, de Tomares con 2 casos de astrocitoma y 2 casos de meduloblastoma. En Jaén (Úbeda) 3 casos de astrocitoma, y en Almería, 2 casos: un ependimoma y un meduloblastoma (ver cuadros 5.2.1.9. y 4.2.1.10).



Las localidades de Tomares y Mairena del Aljarafe están próximas entre sí. Alcalá de Guadaíra y Dos Hermanas están relativamente cerca. Estos tumores en la capital y en estas localidades representan el 62% de los tumores de la provincia de Sevilla.

Chiclana de la Frontera y Jerez de la Frontera se encuentran cada una, en los extremos de la Bahía de Cádiz, y entre las dos están; otras localidades con tumores; encontrándose la gran mayoría de los tumores de la provincia de Cádiz en esta zona.

En Jaén; entre Linares, Úbeda, Navas de San Juan y Cazorla forman una área donde se encuentran los tumores de esta provincia, que han sido remitidos a este hospital.

En Huelva es curioso que aunque no hay ninguna localidad que sobresalga en número, excepto la capital; la gran mayoría de los tumores se distribuyen en la parte oeste y sur de la provincia.

Estas poblaciones se caracterizan por tener una actividad laboral terciaria (servicios) dominante siendo la mayoría de ellas de tipo urbano, aunque tengan un sector industrial y agrícola importantes. Esto nos permite preguntar si esas zonas pueden influir sobre el origen del tumor o la histología de éste, debido a que son puntos donde la incidencia está aumentada. (Ver cuadro 4.2.3.10).

- AÑO DEL DIAGNOSTICO.

En los años 1995, 1996, 1997 y 1998 hay un crecimiento paulatino de tumores cerebrales infantiles en nuestro estudio. Esto coincide con otros

autores<sup>229</sup> (Aarimaa T, 1997) donde podemos observar la tendencia al incremento que están teniendo dichos tumores.(Cuadro 5.2.1.10).

- CONTAMINACIÓN ATMOSFERICA.

Los efectos sobre la salud humana de la contaminación atmosférica han sido y están siendo estudiados, sin que todavía en muchos aspectos se pueda establecer conclusiones definitivas. Los estudios epidemiológicos son básicos a la hora de establecer el efecto de los niveles de inmisión de contaminantes atmosféricos sobre la salud humana, pero presentan todavía hoy algunos problemas no totalmente resueltos, como es la dificultad de valorar el efecto aislado de algunos de los contaminantes, dado que normalmente, su presencia está asociado a otros productos<sup>271</sup> (Sierra López A,1990).

*Monóxido de Carbono:* Sabemos lo que provocan las intoxicaciones agudas , pero en la actualidad se está prestando una mayor atención a los efectos de la exposición a concentraciones más bajas pero constantes<sup>271</sup> (Sierra López A, 1990) .

*Óxido de Nitrógeno:* NO<sub>2</sub>: Produce mayor riesgo de enfermedad respiratoria aguda y reducción de la función pulmonar, especialmente en escolares expuestos a atmósferas que contienen NO<sub>2</sub> , óxido de azufre y partículas.

*Hidrocarburo y óxidos fotoquímicos:* varios estudios ponen de manifiesto que producen irritación ocular, disminución del rendimiento atlético, alteración de la función pulmonar en niños y asma. La mayoría de estos efectos se observaron cuando la concentración de óxidos foto

químicos, durante 1 hora, fue de 200-500 microgramos/m<sup>3</sup>, pero no se ha demostrado científicamente.

*Benceno-Tolueno-Xileno:* se le atribuyen importantes efectos cancerígenos. Tiene su origen en la distribución y uso de combustibles, pinturas y disolventes. Todavía no hay las suficientes estaciones con estos sensores y por tanto no hay datos concluyentes<sup>271</sup> (Sierra López A, 1990).

*Óxidos de azufre y partículas:* Se estudian juntos porque cuando ha habido algún episodio de intoxicación atmosférica por su causa, todos los sensores lo han captado de forma simultánea y complementaria.

El aumento de la mortalidad se produce según algunos autores cuando se alcanzan concentraciones medias diarias de 800 microgramos/m<sup>3</sup> de SO<sub>2</sub> y 500 microgramos/m<sup>3</sup> de partículas en suspensión. Pero estudios más recientes apuntan a que las concentraciones capaces de producir aumento significativo en las tasas de morbilidad respiratoria, especialmente en niños y en adultos mayores de 65 años, son más bajas (a partir de 150 microgramos/m<sup>3</sup>) en el caso de partículas en suspensión.

Se observó que el índice de mortalidad por infecciones respiratorias es más elevado en las ciudades que en zonas rurales. De todas formas no se puede concretar con absoluta certeza la relación entre exposición y efectos.

En nuestro trabajo hemos valorado el monóxido de carbono, NO<sub>2</sub>, óxido de azufre y partículas, hidrocarburos y óxidos fotoquímicos y por último el ozono troposférico (O<sub>3</sub>).

**Ozono troposferico:** La capa inferior de la atmósfera que es la que más nos interesa, a nuestros efectos, es la troposfera. Cuya altitud varía entre 18 Km. y 8 Km. Aunque el origen de los contaminantes presentes en la atmósfera puede ser natural o artificial, la contaminación atmosférica como problema de salud pública debe restringirse a determinadas áreas urbanas industriales, donde los contaminantes presentes tienen casi en su totalidad origen antropogénico.

Pero debemos tener en cuenta que la contaminación natural representa en casi todos los casos el origen más frecuente.

Los contaminantes primarios son:  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_x$ , CO, hidrocarburos; que son los que se inyectan en la atmósfera y los secundarios que se originan en ésta como consecuencia de reacciones entre los contaminantes primarios. Un ejemplo típico de estos contaminantes secundarios es el ozono troposférico, que se origina como consecuencia de la interacción de sus precursores que son el  $\text{NO}_2$ , HC y de complicados procesos fotoquímicos (es decir inducido por la luz solar)<sup>271</sup>. (Informe de calidad del aire en Andalucía 1997). (Sierra López A, 1990).

Las fuentes artificiales de emisión de contaminantes por orden importancia son:

1º Transporte.

2º Producción de energía.

3º Industria.

4º Calefacción doméstica.

5º Refinerías, agricultura.

Teniendo en cuenta todo esto que acabamos de comentar, y la valoración de este apartado en el cuadro 4.1.2.2. (Calidad del aire en Andalucía) y 4.2.3.4 donde comentamos la valoración de la calidad del aire y donde informamos de los puntos (estaciones medioambientales) que pueden presentar contaminación atmosférica mínima pero constante, que podría influir directamente en la producción de enfermedades en el niño (ítem: antecedentes enfermedades virásicas del niño) y de esta forma, indirectamente ,sobre los tumores cerebrales infantiles como en el artículo<sup>272</sup> (Linnet MS, 1996). Así podemos observar que en los niños con antecedentes de enfermedades virásicas en nuestra serie, la histología que más podríamos asociar a esta causa serían los ependimomas (Ver cuadro 5.2.1.4.). Estos resultados se asemejarían a los encontrados en nuestro trabajo con la contaminación atmosférica en relación a los grupos histológicos: "Otros" y ependimoma, con un 57,1% y 42,9% respectivamente (ver cuadro 5.2.3.4).

De todas formas es paradójico que siendo la población donde hay contaminación bastante más numerosa (302.000 habitantes < 15 a) que la población donde no hay contaminación (237.000 habitantes < 15 a), el 61.9% de los casos se dé en donde no hay contaminación. La posible explicación, se debe a que localidades como Algeciras, Puerto de Santa María, Rota, San Fernando, San Juan del Puerto, Linares, Dos Hermanas, Mairena del Alcor; no tienen contaminación en su atmósfera, según los informes consultados. Cuando en un principio podíamos pensar que sí, por su infraestructura industrial.

En las localidades de Cádiz una explicación posible son las características meteorológicas (brisas atlánticas), que barrerían la posible contaminación de su atmósfera tierra adentro. Las otras localidades pueden tener una explicación semejante o de otro tipo.

También podríamos pensar que si la contaminación de la atmósfera actuara indirectamente sobre la producción de tumores cerebrales de los niños, ésta provocaría una aceleración en su formación y en nuestra serie esto no ocurre, ya que la edad media de los niños que viven en zonas con contaminación atmosférica es de 72,4 meses y la de los niños sin contaminación es de 65,11 meses. De todas formas en nuestro trabajo no encontramos asociación significativa, como aparece en la bibliografía<sup>271</sup> ( Sierra López A,1990).

- **CONTAMINACIÓN EN EL VALLE DEL GUADALQUIVIR.**

En este apartado los casos representan el 64,7% frente al 35,2% que no padecen esta contaminación. Lo primero que nos indica, es que hay una gran población viviendo en el valle. Según lo que acabamos de comentar en el punto anterior no está claro si esta contaminación puede o no producir cáncer aunque en nuestra serie podríamos decir que sí parece que influye algo ya que la población en la zona de contaminación del Valle del Guadalquivir es de 101.791 habitantes < 15 a y en la zona no contaminada es de 75.471 habitantes < 15 a; los casos en la zona contaminada son el doble, con una población algo superior a la no-contaminada. Esto apoyaría la hipótesis de que la contaminación del Valle del Guadalquivir podría influir en la génesis de los tumores.

También apoyaría la influencia de la contaminación sobre los tumores cerebrales infantiles, en que los ependimomas aparecen en un 71,4% de los casos, los astrocitomas en un 66,6% ,los meduloblastomas en un 61,1%. Como podemos observar los ependimomas vuelven a estar en primer lugar como en el punto anterior. Esto nos obliga a decir, que se deben seguir haciendo estudios sobre la contaminación respecto a los tumores ( Ver cuadro 5.2.3.5).

De todas formas nosotros no hemos encontrado asociación significativa. Para apoyar esta falta de asociación, podemos decir que la diferencia de edad mínima de aparición del tumor o edad del diagnóstico podría deberse a que estos niños que viven fuera del valle, al ser poblaciones que están más lejos de grandes núcleos de población donde hay una mejor red hospitalaria, se diagnosticarían más tarde, aunque esto no implica una atención primaria deficitaria<sup>273</sup>. ( García Mur C, 1994)

- **PESTICIDAS.**

Los casos de tumores del SNC en las zonas en que hay fumigación aérea mediante pesticidas representan el 29,5% de nuestros casos y el 70,4% restante está libre de los pesticidas. En nuestro trabajo no hemos encontrado asociación significativa como en el artículo <sup>230</sup> (Cordier S,1994),artículo<sup>238</sup> donde menciona los trabajos de Gold et al 1979 y artículo<sup>263</sup> (McCredie M, 1994). A favor de esto podríamos decir que la edad media de nuestros casos es mayor que cuando no se utilizan pesticidas, sin olvidar la limitación de nuestra serie. (Ver cuadro 5.2.3.6.).

Paradójicamente tenemos que decir que la población donde no se usan pesticidas es de 419.864 habitantes < 15 a y la de la zona donde se

usan pesticidas es de 104.993 habitantes < 15 a. El número de casos en la población donde emplean pesticidas es de casi un tercio de los casos, con la cuarta parte de la población total. Es decir parece que en proporción hay más casos.

Se encontró asociación en el artículo<sup>230</sup> (Cordier S, 1994) en un estudio de David et al 1993. También se encontraron asociaciones elevadas para el PNET en gestantes que vivía en granjas con uso de pesticidas<sup>153</sup> (Gold E, 1979).

En el artículo<sup>274</sup> (Kristensen P,1996) demuestran que los descendientes de los que viven en granjas con uso de pesticidas están asociados al cáncer en una edad temprana y existe una predisposición hacia el varón.

Los niños de 0-14 años tuvieron el doble de riesgos para tumores cerebrales y más del triple de riesgo para tumores neuroepiteliales no astrocíticos . Los estudios que afirman esto son Sinks 1985, West 1988, Wilkins and Kautras 1988, David et al 1993, Bunnin et al 1994, mencionados estos en el artículo<sup>274</sup> (Kristensen P,1996). Contrastando resultados, West 1988 descubrió que los pesticidas se asociaban preferentemente con el astrocitoma<sup>274</sup>. Esto lo observamos en nuestra serie donde los tumores astrocíticos son más frecuentes que los meduloblastomas y ependimomas.

En un estudio de seguimiento de 1980-91 se descubrió una asociación más fuerte entre uso de pesticidas y tumores neuroepiteliales no astrocíticos, incluso el riesgo más alto fue encontrado en el sur del país,



donde los pesticidas tienen un uso más extensos<sup>274</sup>(Kristensen P,1996). Esto tampoco concuerda con nuestros datos (ver cuadro 5.2.3.6.).

Se encontró que la asociación entre glioma y tener un padre granjero fué más fuerte cuando había mantenido este trabajo antes de la concepción;también se encontraron indicadores de que la exposición paterna a pesticidas constituía un riesgo para varios subtipos histológicos cerebrales<sup>274</sup>.( Kristensen P,1996).

- CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS.

*Sistema eléctrico.* Un sistema eléctrico puede ser definido como el conjunto de elementos que hacen posible disponer de energía eléctrica en cualquier punto en el que se considere adecuada y necesaria su utilización.

*Elementos del sistema eléctrico.* El sistema eléctrico está integrado por una variedad de elementos, entre los que cabe destacar los siguientes: centros de generación, líneas de transporte de alta tensión, estación transformadora de alta tensión a media tensión, líneas de distribución de media tensión, centros de transformación de media tensión a baja tensión, líneas de redistribución en baja tensión, aparatos de medidas y elementos consumidores.

Nosotros para nuestro trabajo vamos a valorar las líneas de distribución que se encuentran en ciudades a partir de 25.000 habitantes. Suelen ser líneas subterráneas de alta tensión 132 (Kv), media tensión (20Kv) y baja tensión (380 voltios), así como otras de este último tipo en cables aislados y tendidos por fachadas. En este tipo de entorno, el nivel de fondo suele ser del orden de 0,05-0,1 microteslas. Se incluye un centro

transformación de media tensión a baja tensión subterráneo de "bajo acera", cuya función típica es abastecer a una o varias manzanas, de edificios. (Campos eléctricos y magnéticos de 50 Hz., Unesa).

Nosotros no hemos encontrado asociación significativa como tampoco lo han hecho en el artículo<sup>275</sup> (Gurney JG, 1996) que no apoya la hipótesis de que la mayor exposición a estos factores, esté relacionado con la aparición de tumores cerebrales infantiles. No encontramos que las líneas eléctricas de alto voltaje de las casas estén relacionadas con un aumento de riesgo, ni tampoco se vió relación de respuesta de dosis con los niveles de configuración de líneas eléctricas crecientes. Las fuentes eléctricas de calefacción del hogar tampoco tienen relación. De todas formas se ha sugerido que la configuración de los cables puede ser un marcador mayor que otras medidas utilizadas.

Los hallazgos sobre la energía eléctrica coinciden en general con los resultados negativos de recientes estudios europeos que usaron la proximidad a las líneas de conducción de corriente y calcularon campos electromagnéticos representativos de la exposición<sup>276,277</sup> (Feychting M, 1993. Olsen JH, 1993);pero no coincide con los dos estudios de Denver en los que se halló alto riesgo de desarrollar tumor cerebral en relación al código de Wertheimer-Leeper<sup>142,143</sup> (Wertheimer N,1979. Savitz DA,1988).

Es posible que las diferentes conclusiones dependen de los sistemas de distribución de energía de las zonas Seattle y Denver. En nuestro estudio se hace a partir de los sistemas de distribución de ciudades de 25000-50000 habitantes que crean un campo electromagnético en las calles de 0,05 -0.1 microteslas.

Por lo tanto dado nuestros limitados conocimientos de la etiología tumoral sólo podemos hacer especulaciones en cuanto al hecho , de que la aparición de tumores cerebrales en Denver sea distinta a la aparición de tumores en Seattle<sup>275</sup> (Gurney JG, 1996).

Desde 1979 se ha observado que los niños que viven cerca de cables de alta tensión con transmisiones eléctricas parece que tienen un riesgo incrementado de cáncer. Wertheimer-Leeper estudiaron 344 casos de los cuales 60 fueron tumores cerebrales<sup>142</sup> (Wertheimer N, 1 979). Se encontró un significativo exceso de riesgo de desarrollar tumores cerebrales relacionado con vivir cerca de cables de alta tensión.

(Tomenius L, 1986)<sup>278</sup> en Estocolmo midió los campos electromagnéticos en las residencias y la distancia de las residencias a construcciones eléctricas visibles (líneas de alta tensión, subestaciones y transformadores).El estudio comprendió 716 casos de tumores, de los cuales 185 eran cerebrales. Para todos los cánceres se dio un significativo aumento de riesgo en aquellos que vivían en casas con 50 hercios de frecuencia, de por lo menos 30 mG (3 microteslas). En nuestro estudio el entorno medio tendría una intensidad de 0, 1 microteslas.

(Savit et al, 1988)<sup>143</sup> con la supervisión de un cuadro de expertos independientes, trataron de ver los escasos resultados de estudios previos. El poder de la configuración de las líneas de cables fue estudiado para las residencias de 59 casos de tumores cerebrales y de controles y un incremento significativo de dos veces se pudo asociar con una alta configuración.

En los tres estudios que hemos visto se observaron altos riesgos; pero en realidad sigue habiendo dudas de que los campos electromagnéticos participen en el desarrollo de tumores cerebrales infantiles.

Teniendo en cuenta que la población donde hay presencia de C.E.M es de 479.506 habitantes < 15 a con 71 casos y que la población sin C.E.M es de 59.517 habitantes < 15 a con 34 casos, podemos observar que la relación no es proporcional y por tanto no parecería influir en la etiología. (ver cuadro 5.2.3.7).

- DATOS DEMOGRÁFICOS.

En nuestro trabajo la población urbana y semiurbana representa el 67,6% de los tumores cerebrales infantiles comparadas con el 32,4% referente a la población rural y semirural. Nosotros no hemos encontrado una asociación significativa sobre el status de zona urbana-rural como en el artículo<sup>279</sup> (Eaton N, 1997); donde intentaban examinar las relaciones con la de privación socioeconómica y la organización como representantes de los factores medioambientales y el estilo de vida. La de privación socioeconómica se midió según indicadores (acceso a un coche, paro, superpoblación y clase social del cabeza de familia). El nivel de urbanización se dividió en dos grupos: urbano-semiurbano 68% y rural-semirural 32%, coincidiendo con nuestra muestra.

Sin embargo se encontró una evidencia de riesgo de tumores cerebrales (en zonas más afluentes o nivel socioeconómico más alto) en el trabajo de Mckeninney et al 1994 mencionado en el artículo<sup>279</sup> (Eaton N, 1997) y en el artículo<sup>242</sup> (P. A. McKinney, 1994). En nuestra serie también coincide, que las zonas con mayor afluencia, como son las capitales de

provincias, y Algeciras, Jerez de la Frontera, Tomares y Alcalá de Guadaíra se sitúan entre las rentas más altas y destacan por un número alto de casos. ABC<sup>280</sup>

Esto es lo contrario de lo que se dice en el artículo<sup>179</sup> (Stiller CA, 1994) donde: si bien se han encontrado asociaciones que no dependen de estados socioeconómicos, esto sugiere que si la incidencia es mayor en blancos caucásicos que en otros grupos étnicos dentro del mismo país, entonces la diferencia parece más probable que tenga bases genéticas, a que se deba a factores medioambientales los cuales varían con los estados socioeconómicos.

Para finalizar, podemos decir que la edad media urbana en nuestra serie es menor que la edad media rural, coincidiendo con el artículo <sup>273</sup> (C. Garcia Mur, 1994). No sabemos si esto puede ser un indicio de la posibilidad del status urbano-rural.(ver cuadro 5.2.3.8.). Los datos relativos de la población de la zona urbana-semiurbana son de 479.506 habitantes < 15 a y la semirural-rural de 59.517 habitantes < 15 a, es decir, casi 9 veces menos que la urbana ,con la tercera parte de casos. Así es que aunque no encontramos asociación, la posibilidad de una incidencia importante en el mundo rural (sospechosamente influenciada por los pesticidas) no se descarta.

- ACTIVIDAD LABORAL PRINCIPAL.

La agricultura representa el 12,5% de los casos con tumores cerebrales infantiles en nuestras series, la industria el 1,9% y el sector servicios el 85,6%. El sector servicios representa la mayoría de la población laboral activa, que no suele estar expuesta a factores de riesgo

comprobados, por tanto los tumores de este grupo que son la mayoría podrían no estar favorecidos por nada en concreto, sino que hubiera una predisposición genética yacente. Nosotros no hemos encontrado ninguna asociación significativa.

Pero sí podemos decir que la población agrícola (36.383 hbts < 15 a) representa la 1/12 parte que la población de servicios (501.785 hbts), pero el número de casos en la zona agrícola es de 13 casos, siendo un valor más alto en proporción que la población de servicios. Lo que puede indicar que la actividad agrícola podría intervenir en la etiología. (Sylvaine Cordier, 1997)<sup>281</sup> ha encontrado un incremento de asociación con tumores neuroectodermales primitivos cuando el padre trabaja en agricultura o en profesiones relacionadas con vehículos a motor (PNET). Los hijos de padres que estaban expuestos a hidrocarburos policíclicos se relacionó con PNET.

De todas formas tenemos que aceptar que se cometen errores de análisis al no tener en cuenta que varios ítems medioambientales se interrelacionan entre sí: la actividad agrícola con el ámbito urbano, el ámbito rural y los pesticidas.

Con los resultados<sup>281</sup> (Cordier S, 1997) de este estudio hecho en tres países idénticos, con muestras independientes, y la concordancia de resultados debería incitar a un trabajo en más profundidad teniendo en cuenta las posibles consecuencias hacia los hijos.

- UBICACIÓN: LITORAL-INTERIOR.

Los tumores cerebrales infantiles que se encuentran en el litoral representan el 28,8% y los de interior el 71,2%. El número de casos es más

representativo en el interior que en la costa, teniendo 34 localidades del interior y 15 del litoral.

La población del interior es de 351.490 habitantes < 15 a y la del litoral es de 187.823 habitantes < 15 a; los casos del interior (74) son proporcionales con los del litoral (30); en valores absolutos.

Teniendo en cuenta la relación de localidades con el número de habitantes, más de la mitad de las localidades costeras son de tipo urbano-semiurbano, con buen nivel de afluencia en relación con las de interior (ABC)<sup>280</sup>, pudiendo influir en la génesis de los TCI<sup>279</sup> (Eaton N,1997);el numero de casos aunque en cifras absolutas es proporcional, en cifras relativas no lo es (es decir, el mayor numero de habitantes del litoral es urbano y de nivel económico más alto). Debiendo ser 34 casos en el litoral y 70 en el interior. Así que podríamos arriesgarnos a decir que el litoral protegería de los tumores cerebrales infantiles, por medio de las brisas marinas que arrastran la polución de la atmósfera; pero lo cierto es que sin un estudio más profundo esto no puede aceptarse.

Tenemos que tener en cuenta que faltan casos de localidades del litoral, sobre todo de Andalucía oriental que no podemos valorar por no venir a nuestro centro hospitalario. De todas formas en nuestro estudio no hemos encontrado una asociación significativas. (ver cuadro 4.2.3.11. y 5.2.3.10.).

- RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.

Se ha medido la irradiación solar global para poder hallar indirectamente la radiación ultravioleta (UV-B) (320-280 nm) que es la que

puede alterar el DNA. Se midió en unidades  $10 \text{ KJ/m}^2$  siendo su acción mayor en verano que en invierno.

La irradiación global solar en Cádiz (54.513 unidades) sobrepasa débilmente a la irradiación en Huelva (53.529 unidades). En Málaga es (56.172 unidades).

Diremos simplemente que parece que en dirección Oeste disminuye la irradiación solar. No hemos podido interpretar si este factor puede influir en la histología e incidencia de los tumores del sistema nervioso central infantil.

## 6.2 ITEMS NO CONTRASTADOS CON VALORES RELATIVOS.

- PESO.

El peso medio en nuestra serie es de 3271,5 g. El peso máximo es de 4500 g y el peso mínimo es de 1100 g. El peso mínimo en los meduloblastomas es de 1100 g y en "Otros" es de 2 775 g. La diferencia entre pesos mínimos (1100 g-2775 g) es mayor que entre los pesos máximos (ependimoma 3800 g - astrocitoma 4500 g), por lo que la distribución del peso máximo es más homogénea y estable y se asemeja más a la distribución del peso medio por histología. Así es que ,aunque no encontramos asociación significativa, la distribución de nuestros tumores es más frecuente con un peso medio mayor de 3200 g. (ver cuadro 5.2.1.3.) coincidiendo con el pico de incidencia del total de R.N que se registran en el Hospital Maternal entre 3-4 Kg. Nuestra falta de asociación, coincide con el artículo<sup>230</sup> (Cordier S, 1994), con (Preston-Martin, 1982. Howe, 1989. Mac Mahon B, 1962)<sup>231-233</sup> y también como los artículos<sup>232-235</sup> (Howe GR, 1989.



Mac Mahon B, 1962. Birch JM, 1990. Emerson JC, 1991.). Sin embargo, otros estudios sí han encontrado asociación con el peso, como ocurre con estos artículos<sup>147,236</sup> : (Gold E,1979.Kuijten,1990) <sup>(254,255)</sup>; así como asociación con otros tumores (T. de Wilms, leucemia y neuroblastoma<sup>237</sup> (Dailing JR,1984) , y en el artículo <sup>238</sup> (McCredie M,1994).

Hubo un gran incremento de astrocitomas entre los niños suecos que pesaron 4,5 kg o más, (coincide con nuestro estudio) y con algunos estudios en Estados Unidos sobre el astrocitoma infantil<sup>236,235</sup> (Kuijten RR, 1990. Emerson JC, 1991) o bien con los TSNC<sup>147</sup> (Gold E,1979).

El aumento de peso en un recién nacido y su asociación con tumores cerebrales podría ser debido a que al existir mayor número de células hay también un mayor número de divisiones celulares y por tanto mayor posibilidad de errores genéticos que serían la causa del cáncer<sup>147,239,240</sup> (Gold E,1979. Preston-Martin, 1990. Kuijten RR,1993).

De todas formas el peso más alto en el nacimiento puede ser muy bien un marcador para tener en cuenta en los tumores cerebrales infantiles.

- ANTECEDENTES ENFERMEDADES VIRÁSICAS DEL NIÑO.

El 35% de los tumores cerebrales se asocian a antecedentes virásicos y el 65% restante no (ver cuadro 5.2.1.4).

Nosotros no hemos encontrado asociación significativa como<sup>147,234</sup> (Gold E, 1979) en EEUU y (Birch JM, 1990) en U.K. Pensamos, que según nuestros resultados los antecedentes de enfermedades virásicas deben

influir poco sobre los tumores cerebrales infantiles, porque la gran mayoría de los casos no los tiene y sí tienen tumor.

Sin embargo otros estudios encuentran asociación de enfermedad virásica con los tumores infantiles cerebrales de todos los tipos ,como (Linet MS, 1996)<sup>244</sup>. En nuestro serie los ependimoma son los que más se asocian con los antecedentes virásicos en un 46.2% (Ver cuadro 5.2.1.4.).

El sexo masculino sufre una desproporcionada incidencia de muchas enfermedades extracraneales: linfomas, enfermedad de Hodgkin.El material inmunológico puede ser especialmente hostil para el feto masculino, promoviendo inducción de tumor<sup>177</sup> ( Miltenburg D, 1996).

Si estudios futuros confirman la relación entre una diversidad de infecciones neonatales tempranas y la aparición de tumores cerebrales infantiles, el exceso de riesgo puede que refleje más bien una susceptibilidad del recién nacido a infecciones.

- PRETÉRMINO-TERMINO-POSTERMINO.

Los niños a término representan el 89,3%, los pretérminos el 6,8% y los postérminos el 3,9%.

Los ependimomas y "Otros" se dan todos en niños a término. Parece que la relación a término con respecto a pretérmino-postérmino, es dirigida por los a términos, por lo que parece no influir lo pretérmino-postermino sobre los tumores. En los pretérminos los más frecuentes son los meduloblastomas.(ver cuadro 5.2.1.5.).

En nuestro estudio no hemos encontrado asociación significativa como en los artículos<sup>231,235,236,245,246</sup> (Preston-Martin S, 1982. Kuijten R R, 1990. Emerson JC, 1991. Salonen T, 1975. Johnson CC, 1986.).

- PRIMOGÉNITOS.

Los primogénitos representan el 48,5% frente a los no primogénitos que son el 51,5%. La relación está muy igualada, aunque en proporción hay más primogénitos ya que el número de hijos actualmente es de 1 o 2, y casi la mitad son el primer hijo.

Nosotros no hemos encontrado asociación significativa, como en los artículos<sup>230,231,233,236</sup> (Cordier S, 1994. Preston-Martin, 1982. Mac Mahon B, 1962. Kuijten RR, 1990) incluso una relación inversa, es decir los hijos que no eran primogénitos tienen más tumores<sup>232,238</sup> (Howe GR, 1989) y (McCredie M, 1994).

Sin embargo hay estudios que sí asocian ser primogénito con mayor índice de tumores cerebrales infantiles como en<sup>235,147,247,248</sup> (Emerson JC, 1991. Gold E, 1979. Giuffre R, 1990. Choi NW, 1970). De todas formas aunque no encontramos asociación significativa, los datos absolutos arrojan mayor proporción de primogénitos. Resaltaremos que los astrocitomas, "Otros" y tumores de histología desconocida, predominan en primogénitos. (ver cuadro 5.2.1.6.). No sabemos si esto tiene algún significado.

- CESÁREA.

La cesárea representa el 10,7% de nuestros casos frente al 89,3% de los partos normales. Por tanto parece que la cesárea no está relacionada con

los tumores, según estos valores absolutos; esto significa que las cesáreas no tienen que ser sólo por aumento de volumen craneal (Hidrocefalia) que implicaría un posible tumor congénito sino también por un aumento de peso del niño, lo que implicaría una mayor probabilidad de tumores cerebrales (debido a un mayor número de células y mayor número de divisiones, favoreciendo la posible mutación)<sup>147,239,240</sup> (Gold E, 1979. Preston-Martin S, 1990. Kuijten RR, 1993). Pero también puede ser debida la cesárea a alteraciones en el canal del parto de la madre, no implicando un origen tumoral, porque el peso medio en cesáreas es de 3598 g y el de partos normales es de 3232 g, siendo éstos, pesos normales. En definitiva hay un predominio de nacimientos normales en los niños con tumores cerebrales, lo que implica no-hidrocefalia y por tanto no-tumores congénitos. Aunque esto no lo hemos podido contrastar con valores relativos del resto de la población, el peso medio de los niños con cesárea es de 3598 g., y el de los niños de parto normal es 3232 g. Nosotros no hemos encontrado asociación significativa como en el artículo<sup>238</sup> (McCredie M, 1994). La histología que predomina en las cesáreas son ependimomas y "Otros" con un peso mínimo respectivamente de 2500 g. y 2775 g. A lo mejor en el futuro se logra saber si el peso influye en la histología del tumor o se debe a otras causas. Sin embargo, sí encontramos una asociación significativa de los astrocitomas con la cesárea en el artículo<sup>236</sup> (Kuijten RR, 1990) que coincide con nuestra serie donde encontramos casos con 4500 g.(Ver cuadro 5.2.1.7.).

- FACOMATOSIS.

Las facomatosis representan el 2,9% de los tumores infantiles frente a los 97,1% de los tumores sin facomatosis en nuestra serie. Las facomatosis están presentes en un porcentaje pequeño de los tumores cerebrales porque es una enfermedad poco frecuente, pero sigue un patrón histológico

fidedigno a los datos que encontramos en la bibliografía. Los tres casos encontrados por nosotros son del tipo astrocitoma. Esto nos indica el origen genético y la predisposición de esta enfermedad a los tumores cerebrales de tipo astrocitoma. En nuestra muestra la edad del niño suele ser menor que la edad media (ver cuadro 5.2.1.8.) esto podría hablar a favor de la predisposición hacia el tumor cerebral. No encontramos asociación significativa con los tumores cerebrales ,probablemente por el número tan escaso (3), comparado con los (7) casos del artículo<sup>229</sup> (Aarimaa T, 1997) . Aunque (Kuijten RR, 1993)<sup>240</sup> dice que la herencia es un factor de riesgo importante y (Cordier S, 1994)<sup>230</sup> que lo son los síndromes genéticos tales como neurofibromatosis y enf de Von Recklinghausen esto solo explicaría la presencia de una pequeña parte de estos tumores.

En general (Stiller CA, 1994)<sup>179</sup> los factores genéticos han sido considerados más importantes que los factores medioambientales para el desarrollo de tumores infantiles; lo cual se ha demostrado por la agregación familiar de casos incluido el síndrome familiar de Li-Fraumeni (Li F P,1988)<sup>250</sup> y por el riesgo excesivo ya conocido del desarrollo de estos tumores en niños con desórdenes genéticos tales como neurofibromatosis<sup>251</sup> (Hope DG, 1981) y esclerosis tuberosa<sup>252</sup> (Kapp JP, 1976).

Los síndromes genéticos están asociados, de alguna manera, con los tumores cerebrales como indica (Ching-Hom and Rivera 1991)<sup>238</sup> que encontró un caso de esclerosis tuberosa, y dos casos de neurofibromatosis. La conocida relación entre la neurofibromatosis y los tumores cerebrales<sup>240,253-255</sup> (Kuijten RR, 1993. Inskip PD, 1996. Seizinger BR, 1987. Seizinger BR, 1987.) ha sido observada en algunos estudios epidemiológicos, aunque la mayoría de los estudios carecen de poder

estadístico para resolver esta relación debido a la rareza de estos síndromes genéticos.

Estudios significativos que conducen al mejor conocimiento de anormalidades moleculares y citogenéticas en el glioma maligno han sido descritos con detalle. Los estudios genéticos llevados a cabo sugieren un papel de la susceptibilidad heredada en algunos tumores cerebrales: artículo<sup>256</sup> (Bondy M, 1994). Hay evidencia de que lo genético juega un gran papel en la mayoría de los cánceres humanos. Se piensa que la carcinogénesis es iniciada por una mutación o delección o reorganización del DNA o varias de esas alteraciones en diferentes genes. La mutación puede ser al azar, heredada, o inducida por daño químico, físico o biológico.

Hasta que se identifique el gen o los genes de los tumores cerebrales, no será posible dar a las familias con alto riesgo de tumor cerebral un asesoramiento genético. Sin embargo a individuos con síndromes hereditarios concretos que predisponen a tumores cerebrales se les puede informar de sus riesgos genéticos; como ocurre con la esclerosis tuberosa que se relaciona con los astrocitomas subependimales<sup>257</sup> (Altermatt HJ, 1991).

El astrocitoma, ependimoma, glioblastoma multiforme han sido relacionados con la esclerosis tuberosa hasta en un 5% de los casos<sup>258,259</sup> (Shepherd CW, 1991. Shepherd CW, 1991). Y también el Von Recklinghausen se ha relacionado con el glioma del nervio óptico, astrocitoma, ependimoma<sup>260,261</sup> (Blatt J, 1986. Sorenson SA, 1986).

- EDAD DE LA MADRE.

La edad media de la madre ha sido de 26,4 años, la edad máxima de 40 años y la mínima de 17 años. La edad mínima en los astrocitomas y meduloblastomas es de 17 años para los dos y la máxima es de 38 años y 40 años respectivamente.

Habiendo una gran diferencia de edad este dato nos podría hacer sospechar que la edad de la madre no es importante en el origen de los tumores cerebrales. Nosotros no hemos encontrado asociación significativa, como ocurre con<sup>230,147,236,247</sup> (Cordier S, 1994. Gold E, 1979. Kuijten RR, 1990. Giuffre R, 1990).

La edad media en el grupo histológico "Otros" es la más alta; puede que la edad de la madre tenga que ver con la histología, porque los oligodendrogliomas que están dentro de este grupo tienen un pico de edad mínima de 30 años y un máximo de 36 años, estando los dos límites por encima de la media. Así hemos encontrado estudios que encuentran una relación significativa entre la edad de la madre y los tumores cerebrales infantiles<sup>233,262</sup> (MacMahon B, 1962. Hirayama T, 1973.) y (Emerson JC, 1991. MacMahon B, 1962. Kuijten RR, 1990. Gold E, 1979)<sup>235,235,236,147</sup> .(Ver cuadro 5.2.2.1.).

De todas formas no podemos contrastar nuestros datos con los valores relativos de la población por que tendríamos que saber la edad media de las mujeres que han tenido hijos con tumores; estos datos no estaban publicados.

- ABORTOS PREVIOS.

Los abortos previos ocurren en el 20,6% de los tumores cerebrales infantiles en nuestro estudio y el 79,4% restante no aparecen. Aunque no hemos encontrado una asociación significativa como en los artículos<sup>231-233,236,247,263</sup> (Preston-Martin S, 1982. Howe GR,1989. MacMahon B, 1962. Kuijten RR,1990. Giuffre R, 1990. MacCredie M, 1994), incluso en otros estudios se reconoce como un factor protector<sup>236</sup> hacia los tumores (Kuijten RR, 1990).

En nuestro estudio podemos observar que los astrocitomas y ependimomas se dan más frecuentemente en abortos previos, a lo mejor esto indica una asociación de éstos con la histología. Donde sí han encontrado asociación significativa de los abortos previos con los tumores cerebrales infantiles<sup>232,233,263</sup> son (Howe GR,1989. MacMahon B, 1962. MacCredie M, 1994) ( Ver cuadro 5.2.2.2.).

- ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS DE LA MADRE Y DEL PADRE.

Los antecedentes tumorales de la madre representan el 2,9% de los casos y el de los padres el 6,8%. Nosotros no hemos encontrado asociación significativa como en el artículo<sup>263</sup> (MacCredie M, 1994) . El historial familiar de tumores no parece que incremente ese riesgo<sup>77</sup>, (Ellen B, 1994). Pero de todas formas los factores de riesgo familiar de cáncer y trastornos neurológicos sugieren una persistencia genética que susceptiblemente incrementaría el riesgo de tumores cerebrales infantiles<sup>240,242</sup> (McKinney PA, 1994. Kuijten RR, 1993). La diferencia de la edad media de los casos con antecedentes tumorales del padre y sin antecedentes tumorales podría



indicar la predisposición genética. Con respecto a los antecedentes paternos nos encontramos el doble de casos que de maternos.(ver cuadro 5.2.2.3. y 5.2.2.4.).

Una observación previa de los datos, sólo de los casos de este estudio<sup>264</sup> (Sussann A,1990), reveló una tendencia en los pacientes cuyos abuelos y bisabuelos tuvieron un historial tumoral, a aparecer más precozmente que en aquellos que no tenían historial familiar. De todas formas nosotros no hemos recopilado información de los abuelos porque lógicamente con la edad avanzada hay mayor probabilidad de tener algún tipo de tumor.

En el artículo<sup>77</sup> (Ellen B, 1994) sugiere un ligero aumento de riesgo de tumores cerebrales infantiles relacionados con el historial familiar materno de problemas de nacimiento.

La evidencia epidemiológica es sugerente pero no concluyente sobre una relación entre tumores cerebrales y cánceres en otros miembros de la familia. Los tumores cerebrales infantiles han sido relacionados con varios síntomas hereditarios, incluido el síndrome familiar de cáncer Li-Fraumeni, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome carcinoma basal celular, poliposis familiar y la enfermedad de Hippel-Lindau<sup>256</sup> (Bondy M, 1994).

- TABACO.

El tabaco en el embarazo provoca aumento de la coagulabilidad por aumento de lípidos sobre todo aumento de triglicéridos. Esto implica un riesgo para la madre y el feto sobre todo en patología vascular. Múltiples estudios se han publicado sobre la posible relación entre exposición prenatal

tanto al tabaquismo pasivo como activo de la madre y la exposición postnatal al tabaco, y el aumento de la incidencia del cáncer de la infancia. Especialmente parecen estar relacionados los tumores cerebrales y algunas formas de leucemia y linfoma, si bien algunos estudios son negativos <sup>289</sup>(Hernandez del Rey I, 2000).

A pesar de todo es incuestionable que la demostración a través de las dosis de biomarcadores específicos de la exposición del feto a los compuestos del tabaco y en particular a algunas cancerígenos, está a favor de un potencial efecto directo sobre los tejidos fetales. Tanto el feto como los recién nacidos pueden ser especialmente susceptibles a la agresión carcinogénica, por lo que se deben seguir unos principios de precaución<sup>283</sup> (Saseo A, 1999).

Otros artículos hablan sobre la relación tabaco y tumores infantiles debido a la bioactivación de procarcinógenos en el feto y en el tejido placentario humano<sup>284</sup> (Jones A, 1977).

Otros artículos están en contra de la causalidad tabaco y cáncer infantil<sup>285-287</sup>:(Dahl Quist G, 1986. Buckley, JD, 1986. Stjernfeld M, 1986).

Teniendo en cuenta que nuestra serie es reducida por no habernos contestado la mayoría de las madres (50 casos nos contestaron y de estos sólo fumaban 22 y 28 no). Las madres que fuman representan el 44% y las que no fuman el 56% de esta serie. Nosotros no hemos encontrado asociación significativa igual que los estudios que hay sobre la exposición al humo del tabaco en el útero o durante la infancia en la etiología de los tumores cerebrales de los niños (Gold et al 1979, Preston-Martin et al 1982, Howe et al 1989, Kuijten et al 1990, Neutel y Buick 1971, Stjerjfeldt et al

1986, McKinney y Stiller 1986, John et al 1991, Gold et al 1993, o en los adultos (Sanler et al 1985), estos estudios se mencionan en los artículos<sup>230,240</sup> (Cordier S,1994. Kuijten RR,1993). Tampoco encontramos asociación de las madres fumadoras en los artículos<sup>233,236,263,265-269</sup> (MacMahon B, 1962. Kuijten RR, 1990. McCredie M, 1994. Neutel CL,1971. McKinney PA, 1986. Jonh E M, 1991. Pershagen G, 1992. Gold EB, 1993. ). Tampoco encontraron asociación con fumar el padre en los artículos<sup>236,270</sup> (Kuijten R R, 1990. Howe GR, 1989).

Y sin embargo a la exposición pasiva de la madre y del niño (Sandler,1985) al humo del tabaco, especialmente del padre, los estudios de: Preston-Martin et al 1982, Howe et al 1989, Kuijten et al 1990, John et al 1991, Gold et al 1993, encuentran asociación significativa como el caso de los artículos<sup>230,269</sup> (Cordier S, 1994. Gold EB,1993).

Dos razones podrían explicar este resultado:

Primero: la composición del humo de corriente lateral es muy diferente a la del humo principal, especialmente en lo que concierne a su contenido en nitrosaminas (Sandler et al 1985) en el artículo <sup>230</sup> (Cordier S,1994).

Segundo: experimentos con animales han mostrado que la exposición postnatal a agentes promotores juega un papel importante en el proceso total de la carcinogénesis (Yamasaki et al 1992). Por tanto parece importante que el estudio de la relación entre la exposición al humo del tabaco y el riesgo de tumores cerebrales debe ser continuado, tales investigaciones no deberían ser limitadas al hecho de que la madre fume durante la gestación<sup>230</sup> (Cordier S 1994) . De todas formas en nuestro trabajo

observamos que el 66,7% de los ependimomas se dan con madres fumadoras, los meduloblastomas en el 41,2% de los casos. (ver cuadro 5.2.3.1).

Dos trabajos hallaron asociación, "El padre que fuma sin que la madre fume" (John et al 1991) o "Exposición de la madre durante el embarazo al humo del tabaco del padre" (Preston-Martin et al 1982) en el artículo<sup>263</sup> (McCredie M, 1994). Si el efecto del tabaco visto aquí es real, los presentes datos no pueden distinguirse entre los efectos de un factor masculino relacionado con fumar transmitido de alguna forma a través del espermatozoides, o de un factor femenino influenciado por el fumar pasivo antes o sobre el tiempo de la fecundación o exposición posterior del niño en el útero.<sup>263</sup> (McCredie M, 1994).

- ALCOHOL Y A.C.O.

Estos datos no los podemos valorar porque hemos obtenido muy poca información, por falta de colaboración de las madres. De todas formas conviene mencionar que hay trabajos donde sí han encontrado asociación significativa del alcohol (cerveza) en la madre durante la gestación en los artículos<sup>270,231</sup> (Howe GR, 1989. Preston-Martin S,1982.); sobre todo con PNET.

Otros autores no encuentran asociación significativa<sup>231,236</sup> (Preston-Martin S, 1982.Kuijten RR, 1990). La dificultad de identificar los factores de riesgo puede provenir en parte, del estudio de todos los tumores cerebrales infantiles como una sola entidad, debiendo tener en cuenta los diferentes tipos histológicos. (Ver cuadro 5.2.3.3.).

Con respecto a los anticonceptivos orales también hemos encontrado poca colaboración, sin embargo hay trabajos donde se mencionan que no hay asociación significativa<sup>147,263</sup> (Gold E, 1979. McCredie M, 1994). (Ver cuadro 5.2.3.2.).

## 7. CONCLUSIONES.

### 7.1 VALORES CONTRASTADOS.

**1. SEXO, HISTOLOGÍA Y EDAD DEL NIÑO:** Nuestros resultados son bastantes similares a los de otros autores, habiendo encontrado un predominio masculino en casi todos los tumores del sistema nervioso central. Analizando la relación sexo-histología, hemos encontrado que los astrocitomas tienen un predominio masculino; mientras que los ependimomas no tienen predominio de sexo, al igual que ocurre en las estadísticas de las bibliografía consultada. Sin embargo los meduloblastomas en nuestra serie se presentan en la misma proporción (50%), mientras que en la bibliografía predomina el sexo masculino.

La "edad" coincide también con la publicada en otras series; siendo la edad media de los astrocitomas de 5,5 años, de los meduloblastomas de 5 años, de los ependimomas próxima a los 4 años y la de los oligodendrogliomas de unos 8 años.

**2. AÑO DEL DIAGNÓSTICO:** Se observa una tendencia ascendente en la incidencia de los tumores, en lo que también coincide con otros autores.

**3. HISTOLOGÍA POR PROVINCIAS:** Llama la atención en nuestro estudio la distinta distribución anatomopatológica según las provincias. En Jaén, los astrocitomas son el 71% de todos los casos. También Huelva y Sevilla tienen a los astrocitomas como principal histología. Sin embargo en Cádiz, Córdoba y Almería los meduloblastomas son casi el 50% de todos los tumores del sistema nervioso central, siendo por tanto éstos los tumores más frecuentes.

#### 4. UBICACIÓN:

□ Localidades dentro de la provincia: Dentro de cada provincia hay zonas en las que es claramente mayor la incidencia de tumores del sistema nervioso central.

\*En Sevilla y cuatro localidades próximas: (Tomares, Mairena del Aljarafe, Alcalá de Guadaíra y Dos Hermanas), se presentan más de la mitad de los casos. Podría ser debido a los significativos índices de contaminación ambiental en Sevilla y Alcalá de Guadaíra, a la proximidad de Tomares y Mairena del Aljarafe a Sevilla y a la utilización de pesticidas en Dos Hermanas .

\*En Cádiz: También ocurre que en el golfo de Cádiz y en las zonas limítrofes se encuentran la mayoría de los tumores del sistema nervioso central. Se podría explicar por que en Cádiz y Jerez de la Frontera hay bastante contaminación ambiental, mientras que esta no existe en el resto de las localidades próximas. Nos llama la atención sin embargo que el resto de los tumores de la provincia se distribuyen entre Sanlúcar de Barrameda, Chiclana, Puerto de Santa María, Rota y San Fernando consideradas zonas no contaminadas por la consejería de medioambiente, pero próximas a estas dos localidades contaminadas.

\*En Jaén: Todos los niños que nos han llegado han sido de: Linares, Úbeda, Navas de San Juan y Cazorla, donde se usan los pesticidas para la agricultura. Ninguno procede de la ciudad que la consejería de medioambiente considera zona no contaminada.

\*En Huelva : Llama la atención que la gran mayoría de los tumores proceden del sudeste de esta provincia: Isla Cristina, Gibraleón, Beas y

Rociana del Condado donde se fumiga, perteneciendo los restantes tumores a zonas cercanas a las mencionadas localidades.

\*En Córdoba: La mayoría de los casos se originan en la ciudad y los dos únicos casos de la provincia proceden de localidades donde se fumiga (Fuente Palmera y Villanueva de Córdoba).

□ Litoral-interior: Las localidades costeras tienen en proporción, menor número de tumores del SNC, que las del interior.

□ Contaminación atmosférica y contaminación del Valle del Guadalquivir: Al comparar los valores absolutos con los relativos proporcionalmente hemos encontrado más casos dentro que fuera del Valle del Guadalquivir.

5. PESTICIDAS: En las zonas donde se emplean pesticidas hemos observado más casos, que en la población no expuesta a ellos, representando los astrocitomas la histología más frecuente.

6. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ACTIVIDAD LABORAL PRINCIPAL: Hay que tener en cuenta que se entrecruzan varios factores medioambientales entre sí como son: la actividad agrícola y urbano-rural, con los pesticidas.

7. C.E.M: En este tema que tanta polémica ha provocado recientemente en la opinión pública, las conclusiones que hemos obtenido coinciden con las preliminares de los expertos que en España están estudiando este tema, (RNTI). Nosotros no hemos podido demostrar una relación de causalidad entre los campos electromagnéticos y los tumores infantiles.



## 7.2. VALORES NO CONTRASTADOS

1. PESO AL NACER: Casi todos los niños con tumores del SNC de nuestra serie han pesado al nacer entre los 3-4 Kg, al igual que la mayoría del total de los R.N, teniendo como referencia el Hospital Maternal Virgen del Rocío. En nuestra serie el peso al nacer en general no ha influido en la mayor incidencia de tumores del SNC. No obstante resulta curioso que varios niños con astrocitomas pesaron más de 4'5 Kg, en el momento del nacimiento, lo cual es mencionado también en trabajos de otros autores.

2. EDAD DE LA MADRE, PRIMOGÉNITOS Y ABORTOS: No hemos encontrado una mayor incidencia entre la edad de la madre y la presencia de tumores cerebrales. Sin embargo estos parecen predominar en los primogénitos y en los pacientes cuyas madres han tenido abortos previos.

### 3. ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES VIRÁSICAS:

Parecen tener cierta relación con los ependimomas, aunque sin encontrar asociación llamativa.

4. PRETÉRMINO-TÉRMINO-POSTÉRMINO: Es curioso que en este trabajo existe un predominio de los meduloblastomas, en nacidos pretérmino.

5. FACOMATOSIS: Al igual que en otras series en la nuestra hemos encontrado varios casos de Facomatosis asociada con astrocitoma.

6. HISTORIA FAMILIAR DE NEOPLASIAS: Destacar que hay el doble de casos de padres con antecedentes, con respecto a las madres.

7. TABACO, ALCOHOL Y A.C.O: No hemos podido obtener conclusiones por la falta de colaboración de los padres para responder a estas preguntas en el cuestionario.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cueto Espinar A, Delgado Rodríguez M. Epidemiología del Cáncer. En: Piedraola Gil G (eds.). Medicina Preventiva y Salud Pública. 9ª ed. Barcelona: Editores Masson-Salvat Medicina; 1991. p. 851-866.
2. Santos E, Villanueva JR. Introducción. En: Libros de Investigación y Ciencia (eds.): EL CANCER. 3ª ed. Barcelona: Editores Prensa Científica, S.A; 1987. p. 5-6.
3. Mendelsohn J. Principios Básicos de las Neoplasias. En: Isselbacher KJ, Braunwald E (eds.). Principios de Medicina Interna. 13ª ed. New York: McGRAW-Hill-Interamericana de España. Vol II; 1994. p. 2089-2104.
4. Korsmeyer SJ. Genes y Neoplasias. En: Isselbacher KJ, Braunwald E (eds.). Principios de Medicina Interna. 13ª ed. New York: McGRAW-Hill-Interamericana de España. Vol I; 1994. p. 436-444.
5. Cairns J. El Problema del Cáncer. En: Libros de Investigación y Ciencia: (eds.): EL CANCER. 3ª ed. Barcelona: Editores Prensa Científica, S.A; 1987. p. 12.
6. Hochberg F, Pruitt A. Neoplasias del Sistema Nervioso Central. En: Isselbacher KJ, Braunwald E (eds.). Principios de Medicina Interna. 13ª ed. New York: McGRAW-Hill-Interamericana de España. Vol II; 1994. p. 2597-2612.
7. Robison LL. General Principles of the Epidemiology of Childhood Cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1-10.

8. Doll R. The epidemiology of cancer. *Cancer* 1980; 45: 2475-2485.
9. Fox JP, Hall CE, Elveback LR. *Epidemiology: Man and Disease*, New York, Macmillan, 1970.
10. Ackeman LV, del Regato JA. *Cáncer: Diagnosis, Treatment and Prognosis*. 4th ed. St Louis: CV Mosby; 1970. p. 1-13.
11. Newel GR, Bryant Boutwell W, Morris DL. *Epidemiología del Cancer*. En: Devita V (eds.). *Cáncer. Principios y prácticas de oncología*. Montreal: Salvat Editores S.A. Vol I; 1984. p. 3-30.
12. Shimkin MB. *Contrary to Nature: (US Department of Health, Education, and Welfare; National Institutes of Health) (NIH)76-720*. Washington DC: US Government Printing Office; 1977.
13. Fanchou S. Recherches sur la fréquence du cancer. *Gaz Haspitaux* 16, Ser 1843; 2,5: 313.
14. Rigoni-Stern D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose che servirono di base alle poche case. *G Progr Patol Terap* 1842; 2: 499-517.
15. Scotto J, Bailor JC. Rigoni-Stern and medical statistics: A nineteenth century approach to cancer research. *J Hist Med* 1969; 24: 65-75.
16. Axtell LM, Asire AJ, Myers MH. *Cancer Patient Survival: Report No. 5*. (US Department of Health, Education, and Welfare; National Institutes of Health) (NIH)77-992. Washington DC: US Government Printing Office; 1976.
17. Young JL, Asire AJ, Pollack ES. *SEER Program: Cancer Incidence and Mortality in the U.S., 1973-1976* (US Department of Health, Education, and Welfare; National Institutes of Health) (NIH)78-1837. Washington DC: US Government Printing Office; 1976.

18. Waterhouse J, Muir CS, Correa P. Cancer. Incidence in Five Continents, Vol III. Berlín: Springer-Verlag; 1976.
19. Ramazzini B. Diseases of Workers (The Latin text of 1713). Wright WC, (trans). New York, Hafner; 1964.
20. Stevenson THC. Seventy-sixth Annual Report of the Registrar General of Births, Deaths and Marriages in England and Wales. London, Great Britain General Registry Office; 1915.
21. Lane-Claypon JE. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. (Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subject No. 32) London, His Majesty's Stationery Office; 1926.
22. DeWaard F, Baanders-van Halewijn EA, Huizinga J. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma: Evidence for the existence of two types of human breast cancer. *Cancer* 1963; 17: 141-151.
23. MacMahon B, Cole P, Lin TM. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970; 43: 209-221.
24. Smith FR. Etiologic factors in carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1931; 21: 18-25.
25. Clemmesen J: Statistical studies in the etiology of malignant neoplasms. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 174: 1-8.
26. Ganon F. Contribution to the etiology and prevention of cancer of the cervix of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 516-522.
27. Rojel J. The interrelation between uterine cancer and syphilis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953; 97: 1-82.

28. Hoffman FL. Cancer and Diet. Baltimore: Williamis & Wilkins, 1937.
29. Williams WR. The Natural History of Cancer. New York: Wood, 1908.
30. Stocks P, Korn MN. A cooperative study of the habits, home life, dietary and family histories of 450 cancer patients and of an equal number of control patients. *Ann Eur (Lond)* 1933; 5: 237-280.
31. Schneiderman MA. The numerate sciences-epidemiology and biometry. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 633-644.
32. Armítage P. Statistical Methods in Medical Research. Oxford: Blackwell Scíentific Publications, 1971.
33. MacMahon B, Pugh TF. Epidemiology: Principles and Methods. Boston: Little, Brown & Co, 1979.
34. Stolley PD. The use of epidemiologic methods in the elucidation of the relationship between oral contraceptives and cardiovascular disease. En: Colombo F, Shapiro S, Sloane D (eds). *Epidemiological Evaluation of Drugs*. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Co; 1977 .p. 85-115.
35. Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health: Smoking and Health: A Report of the Surgeon General (US Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service (PHS) 79-50066. Washington DC: US Government Printing Office, 1979.
36. Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. En: Haenszel W (ed). *Epidemiology of Cancer and Other Diseases*. Bethesda: National Cancer Institute; 1966. p. 127-204.
37. Beebe GW, Kato H, Land CE. Studies of the mortality of A- bomb survivors. *Radiat Res* 1978; 75: 138-201.
38. Cole P. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet*

- 1971; 1: 1335-1337.
39. Herbst AL, Ulfelder H, Postkanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbesterol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-881.
  40. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking. Ten years' observations of British doctors. *Br Med J* 1964; 1: 1399-1410, 1460-1467.
  41. Caes RAM, Hosker ME, McDonald DB. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediators in the British chemical industry. *Br J Ind Med* 1954; 11: 75-104.
  42. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates-report on fortyfour months of followup of 187.783 men. *J Am Med Ass* 1958; 166: 1159-1172, 1294-1308.
  43. Cornfield J, Haenszel W. Some aspects of retrospective studies. *J Chronic Dis* 1960; 11: 523-534.
  44. López-Abante Ortega G, Pollán Santamaría M, Errezola Sanz M. Atlas de Mortalidad por Cáncer y otras Causas en España. 1978-1992. Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Madrid, 1996. p. 306-307.
  45. Zubiro A, Cuchí T, Abadía M<sup>a</sup>J. Estadísticas 1995 y 1996. Estadística oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Años 1995 y 1996. Madrid; 1998. p. 275-276.
  46. Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979; 1: 74-109.
  47. Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukemia and other cancers. *Lancet* 1990;

1: 1008.

48. Muir C, Waterhouse J, Mack T. Cancer incidence in five continents, vol V. IARC scientific publication nº. 88. Lyon: Internacional Agency for Research on Cancer Scientific Publications; 1987.
49. Ramos Mancheño C, García Ortego A, Alonso Gordo JM<sup>a</sup>. Cáncer en niños. SEMERGEN 1996; 22: 468-474.
50. Peris Bonet R, Guiral Rodrigo S, Melchor Als I, García Medina A, Álvarez Silván AM, Castel Sánchez V. Registro Nacional de Tumores Infantiles. Estadísticas Básicas, 3 ( 1980-1990 ). Supervivencia ( 1980-1990 ) Valencia. Consejería de Sanidad y Consumo, 1992.
51. Ortega Aramburu JJ. El pediatra y el niño con cáncer. An Esp Pediatr. Mesas Redondas (60) Junio 1994. p. 93.
52. Sierrasesúmaga Ariznavaleta L. Pronósticos, criterios de curación y secuelas del cáncer infantil. An Esp Pediatr. Mesas Redondas (60) Junio 1994. p. 97-101.
53. Muñoz Villa A. La Oncología Pediátrica. En: Segundo libro Blanco de la Oncología en España. Madrid: Feseo; 1995. p. 145-158.
54. Izarzugaza Lizarraga MI, Aldasoro Unamuno E. Incidencia del Cáncer Infantil en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Oncología 1995; 18 (11): 20-24.
55. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bleber CA, Terracini B, Young A (eds.). International incidence of Childhood Cancer. IARC Scientific Publications nº 87. Lyon 1988.
56. Martos MC, Olsen JH. Childhood cancer mortality in the European Community, 1950-1989. Eur J Cancer 1993; 29<sup>a</sup>: 1.783-1.793.



57. Stiller CA. Trends in neuroblastoma in Great Britain :Incidence and Mortality, 1971-1990. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 606-612.
58. Javier G, Prats Viñas J. Tumores en la Edad Infantil. *Med Clín (Barc)* 1995; 104: 253-254.
59. García Mur C, Villagrasa Compaired J, Arrivas Llorente JL. Estudio Epidemiológico de los Tumores primarios cerebrales en la Comunidad Autónoma de Aragón. *Atenc Prim* 1994; 13 (6): 317-319.
60. Knudson AG, Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437.
61. Friend SH, Bernards R, Rogelj S. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643.
62. Ponder B. Gene losses in human tumors. *Nature* 1988; 335: 400.
63. Farwell J, Flarmery JT. Cancer in relatives of children with central nervous system neoplasms. *N Engl J Med* 1984; 311: 749.
64. Birch JM, Hartley AI, Marsden HB. Excess risk of breast cancer in the mothers of children with soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1984; 49: 325.
65. Breslow NE, Norkool PA, Olshan A. Second malignant neoplasms in survivors of Wilms' tumor: a report front the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 592-608.
66. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68: 820-835.
67. Woods WG, Tuchman M. Neuroblastoma: the case for screening infants in North America. *J Pediatr* 1987; 79: 869-879.

68. Murphy SB, Cohn SL, Craft AW. Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? A consensus statement from the American Cancer Society workshop on neuroblastoma screening. *Lancet* 1991;337:344-365.
69. Li FP. Cancer families: human models of susceptibility to neoplasias. *Cancer Res* 1988; 48: 5381.
70. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD. Cancer risk following treatment of childhood cancer. En: Boice JD;Fraumeni JF (eds.). *Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press, 1984. p. 211-240.
71. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L. Optic glioma in children: surveillance, resection, or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 215-230.
72. Knudson AG Jr. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10914-10921.
73. Neumann H, Berger D, Sigmund G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1090-1112.
74. Bonaiti-Pellie C, Chompret A, Tournade MF. Genetics and epidemiology of Wilms' tumor: the French Wilms' tumors study. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 284.
75. Craft AW, Parker L, Stiller C, Cole M. Screening for Wilms' tumour in patients with aniridia, Beckwith syndrome, or hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 231-239.
76. Narod S, Stiller C, Lenoir G. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 993.

77. Gold EB, Leviton A, Lopez R, Austin DF. The Role of family history in risk of childhood brain tumors. *Cancer* 1994; 73: 1302-1310.
78. Gunz FW, Gunz JP, Veale AMO. Familial leukaemia: a study of 909 families. *Scand J Haematol* 1975; 15: 117-131.
79. Boveri T. ZurFrage der Entstehung maligner Tumoren. Jena, Gustav Fischer, 1914.
80. Harnden DG. Cytogenetics of human neoplasia. En: Mulvihill JJ, Miller RW, Fraumeni JF Jr (eds). *Progress in cancer Research and Therapy, Genetics of Human Cancer*. Vol 3. New York: Raven Press; 1977. p. 87-104.
81. Hecht F ,McCaw BK. Chromosome inestability syndrome. En: Mulvihill JJ, Miller RW, Fraumeni JF Jr (eds). *Progress in Cancer Research and Therapy, Genetics of Human Cancer*. Vol 3. New York: Raven Press; 1977. p. 105-127.
82. Knudson AG. Mutation and cancer. *Adv Cancer Res* 1973; 17: 317-352.
83. Knudson AG. Genetic influences in human tumors. En: Becker Ff (ed): *Cancer: A Comprehensive Treatise*. Vol 1. New York: Plenum Press; 1975. p. 59-74.
84. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JI. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 19-29.
85. Zipursky A, Thorner P, de Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leukemia Res* 1994; 18: 163-180.
86. Miller R W. Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-67. *J Natl Cancer Inst*

1971; 46: 203-209.

87. Sandberg AA. Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 11: 265-277.
88. Lu G, Altman AJ, Benn PA. Review of the cytogenetic changes in acute megakaryoblastic leukemia: one disease or several? *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 67: 81-97.
89. Chaussain JL, Lemerle J, Roger M, Canlorbe P, Job JC. Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. *J Pediatr* 1980, 97: 607-618.
90. Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association [review]? *Cancer J Clin* 1987; 37: 246-260.
91. Van Geel E, van Slooten E, Mavrunac M, Hart A. A retrospective study of male breast cancer in Holland. *Br J Surg* 1985; 72: 724-732.
92. Howard RO, Berg WR, Albert DM: Retinoblastoma and chromosome abnormality. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 490-493.
93. Jensen RD, Miller RW. Retinoblastoma: epidemiologic characteristics. *N Engl J Med* 1971; 283: 307-311.
94. Lennox EL, Draper GJ, Sanders BM. Retinoblastoma: a study of natural history and prognosis of 268 cases. *Br Med J* 1975; 3: 731-734.
95. Fraser GR, Friedman AI: The causes of Blindness in children. Baltimore: John Hopkins Press, 1967.
96. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68: 820.
97. Bodmer WF, Bishop W, Karran P. Genetic steps in colorectal cancer.

Nat Genet 1994; 6: 217-223.

98. Knudson AG, Strong LC: Mutation and cancer: a model for Wilm's tumor of the Kidney. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 313-324.
99. Knudson AG. Genetic and enviromental interactions in the origin of human cancer. En: Mulvihill JJ, Miller RW, Fraumeni JF Jr (eds). *Progress in cancer Research and Therapy, Genetics of Human Cancer. Vol 3.* New York: Raven Press; 1977. p. 391-397.
100. Garber JE, Goldstein AM, Kantor AF, Dreyfus MG, Fraumeni JF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991; 51: 6094-6098.
101. Birch AM, Hartley AL, Blair C, Kelsey AM, Harris M, Teare MD. Cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. *Cancer* 1990; 66: 2239-2245.
102. Hartley AL, Birch JM, Blair V, Kelsey AM, Harris M. Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. *Cancer* 1993; 72: 923-934.
103. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JFJ. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233.
104. Frebourg T, Barbier N, Yan YX. Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 608-612.
105. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-54.
106. Dukes CE. The hereditary factor in polyposis intestini, or multiple adenomata. *Cancer Rev* 1930; 5: 241-254.

107. Dukes CE. Familial intestinal polyposis. *Ann Endocrinol* 1952; 17: 1-14.
108. Burt RW, Berenson MM, Lee RG, Tolman KG, Freston JW, Gardner EJ. Upper gastrointestinal polyposis in Gardner's syndrome. *Gastroenterol* 1984; 86: 295-302.
109. Sivak MV, Jagelman DG. Upper gastrointestinal endoscopy in polyposis syndromes: familial polyposis coli and Gardner's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 102-112.
110. Giardiello FM, Offerhaus GJA, Krush AJ. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991; 119: 766.
111. Garber JE, Kingston JE, Li FP. Hepatoblastoma and familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1626-1635.
112. Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992; 43: 1023-1035.
113. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Solitary juvenile polyposis: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterol* 1993; 105: 698-709.
114. Iwama T, Mishima Y. Factors affecting the risk of rectal cancer following rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1024-1037.
115. Grotsky H, Rickert R, Smith W, Newsome J. Familial juvenile polyposis coli. A clinical and pathologic study of a large kindred. *Gastroenterology* 1982; 82: 494-505.
116. Heiss KF, Schaffner D, Ricketts RR, Winn K. Malignant risk in juvenile polyposis coli: increasing documentation in the pediatric age group. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1188-1199.

117. Turcot J, Depres J, St Piere E. Malignant tumours of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 465-478.
118. Mori T, Nagase H, Horii A . Germ -line somatic mutations of the APC gene in patients with Turcot's syndrome and analysis of the APC mutations in brain tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 9: 168-181.
119. Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1995; 130: 348-360.
120. Choyke P, Glenn G, Walther M, Patronas N, Linehan W. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 1995; 194: 629-632.
121. Neumann H, Lips C, Hsia Y, Zbar B. Von Hippel-Lindau syndrome. *Brain Pathol* 1995; 5: 181-187.
122. Shannon RS, Mann JR, Harper E, Harnden DG, Morten JEN, Herbert A. Wilms' tumour and aniridia: clinical and cytogenetic features. *Arch Dis Child* 1982; 57: 685-693.
123. Glaser T, Rose E, Morse H, Housman D, Jones C. A panel of irradiation-reduced hybrids selectively retaining human chromosome 11p13: their structure and use to purify the WAGR gene complex. *Genomics* 1990; 6: 48-60.
124. Miller RW, Todaro GJ. Viral transformation of cells from persons at high risk of cancer. *Lancet* 1969; 1: 81-82.
125. Patterson MC. Environmental carcinogenesis and imperfect repair of damaged DNA in Homo sapiens: causal relation revealed by rare hereditary disorders. En: Griffin AC, Shaw CR (eds). *Carcinogens: Identification and Mechanims of Action*. New York: Raven Press; 1979. p. 251-276.

126. Poon PK, O'Brien RL, Parker JW. Defective DNA repair in Fanconi's anemia. *Nature* 1974; 250: 223-225.
127. Kersey JH, Spector BD. Immune deficiency diseases. En: Fraumeni JF Jr (eds). *Persons at High Risk of cancer*. New York: Academic Press; 1975. p. 55-66.
128. Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PL. Relationship of cutaneous melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 403-411.
129. Oesterlind A, Tucker MA, Stone B.J, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319-325.
130. Meier JR. Genotoxic activity of organic chemicals in drinking water. *Mutat Res* 1988; 196: 211-223.
131. Cesarini JP. Photo-induced events in the human melanocytic system: photoaggression and photoprotection. *Pigment Cell Res* 1990; 1: 223-234.
132. Awa AA. Persistent chromosome aberrations in the somatic cells of Atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res (Tokyo)* 1990; 32: 265-277.
133. Akiyama M, Nakamura N, Masayuki H Somatic cell mutations in atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo)* 1990; 32: 278-287.
134. Stevens W, Thomas DC, Lyon JL. Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site: a case-control study. *J Am Med Ass* 1990; 264: 585-598.
135. Kerber RA, Till JE, Simon SL. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *J Am Med Ass* 1993;



270: 2076-2090.

136. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Hartnam AM, Edwards BK. Cancer statistics review, 1973-1988. NIH publication no. 91:2789. Bethesda: National Cancer Institute, 1991.
137. Ron E, Lubin JH, Shore RE. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-268.
138. Stewart A, Webb J, Giles D, Hewitt D. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 1956; 2: 447-456.
139. Monson RR, MacMahon B. Prenatal x-ray exposure and cancer in children. En: Boice JD Jr, Fraumeni JF (eds.). *Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press; 1984. p. 97-108.
140. Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among in-utero children exposed to a-bomb radiation, 1950-84. *Lancet* 1988; 2: 665-678.
141. Yoshimoto Y, Neel J, Schull WJ . Frequency of malignant tumors during the first two decades of life in the offspring F<sub>1</sub> of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 1041-1047.
142. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configuration and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 273-279.
143. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 10-38.
144. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng TC, Peters JM. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood

leukemia. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 923-931.

145. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 467-478.
146. Pesatori AC, Consanni D, Tironi A, Zochetti C, Fini A. Cancer in a young population in a dioxin-contaminated area. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1010-1023.
147. Gold E, Gordis L, Tonascia J. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 309-319.
148. Grufferman S, Wang HH, DeLong ER. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 107-114.
149. Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M. An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *J Am Stat Assoc* 1986; 81: 583-590.
150. Olshan AF, Breslow NE, Falleta JM. Risk factors for Wilms' tumor. *Cancer* 1993; 72: 938-947.
151. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Preston-Martin S, Rappaport E. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 39-50.
152. HaKulinen T, Salonen T, Teppo L. Cancer in offspring of fathers in Hydrocarbon-related occupations. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 138-149.
153. Nasca PC, Baptiste MS, MacCubbin PA. An epidemiologic casecontrol study of central nervous system tumors in children and parental occupational exposure. *Am J Epidemiol* 1988; 28: 1256-1265.

154. Maher E, Yates J, Harries R. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J M* 1990; 77: 1151-1157.
155. Lamiell J, Salazar F, Hsia Y. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 1-17.
156. Peters J M, Preston Martin S, Yu M C. Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 1981; 213: 235-243.
157. Olshan AF, Breslow NE, Daling JR, Weiss NS, Leviton A. Childhood brain tumors and paternal occupation in the aerospace industry. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 17-28.
158. Johnson CC, Annegers JF, Frankowski RF, Spitz MR, Buffler PA. Childhood nervous system tumors an evaluation of the associaton with paternal occupational exposure to hydrocarbons. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 605-618.
159. Wilkins JRI, Koutras. Paternal occupation and brain cancer in offspring: mortality based case control study. *Am J Ind Med* 1988; 14: 299-311.
160. Wilkins JRI, Sinks T. Parental occupation and intracranial neoplams of childhood: results of a case-control interview study. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 275-289.
161. Wilkins JRI, McLaughlin JA, Sinks TH, Kosnik EJ. Parental occupation and intracranial neoplasms in childhood: anecdotal evidence from a unique occupational cancer cluster. *Am J Ind Med* 1991; 19: 643-654.
162. Vianna NJ, Kovasznay B, Polan A, Ju C. Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. *J Occup Med* 1984; 26: 679-690.
163. Van-Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Van Zaanen GE. Childhood leukernia and parental occupation. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 216-

230.

164. Shu XO, Gao GT, Brinton LA. A population based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988; 62: 635-648.
165. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Res* 1989; 49: 4030-4045.
166. Kantor AF, Curnen MGM, Meigs JW, Flannery JT. Occupations of fathers of patients with Wilms' tumour. *J Epidemiol Commonw Health* 1979; 33: 253-267.
167. Bunin GR, Nass CC, Kramer S, Meadows AT. Parental occupation and Wilms' tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1989; 49: 725.
168. Sharpe CR, Franco EL, Camargo B. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 210-223.
169. Spitz MR, Johnson CC. Neuroblastoma and paternal occupation. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 924-938.
170. Buckley JD, Sather H, Ruccione K. A case-control study of study factors for hepatoblastoma. *Cancer* 1989; 64: 1169-1180.
171. Tolosa E, Graus Ribas F. Tumores Intracraneales. Trastornos de la presión intracraneal. En: Rozman C (eds.). *Medicina Interna*. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A. Vol II;1993. p. 1413-1420.
172. Escourelle E. Tumores del Sistema Nervioso Central. En: *Manual de Neuropatología*. Paris: Ed. Toray-Masson, s.a; 1978. p. 19-50.
173. Lagos JC. Tumores del Sistema Nervioso Central. En: Lagos JC. (eds.). *Diagnostico Diferencial en Neurología Infantil*. Oklahoma: Ed. Jims;

1974. p. 82-92.
174. Schoenberg B, Christine B, Wishnant J. The descriptive epidemiology of primary intracranial neoplasms: the Connecticut experience. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 499-510.
175. Schoenberg B, Schoenberg D, Christine B: The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood: A population study. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 51-56.
176. Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, Freeman CR. Tumors of the Central Nervous System. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers ; 1997. p. 505-541.
177. Miltenburg D, Louv DF, Sutherland GR. Epidemiology of Childhood Brain Tumors. *Can. J. Neurol. Sci.* 1996; 23: 118-122.
178. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological Study of Primary Intracranial Tumors in Childhood. A Population-Based Survey in Kumamoto Prefecture, Japan. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25: 240-247.
179. Stiller CA, Nectoux J. International Incidence of Childhood Brain and Spinal Tumours. *Int J Epidemiol* 1994; 23 (3): 458-464.
180. Supervivencia en el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), 1980-1989. *Boletín de Vigilancia en Salud Pública, Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat y Consum*, 1993; Nº 133 y 134.
181. Preston-Martin S. Epidemiology of Primary CNS Neoplasms. *Neuroepidemiology* 1996; 14 (2): 273-290.
182. Farwell JR, Dohrman GJ, Flannery JT. Central nervous system tumors in children. *Cancer* 1977; 40: 3123-3132.
183. McFarland DR, Horwitz H, Saenger EL. Medulloblastoma-A review of

prognosis and survival. *Br J Radiol* 1969; 42: 198-214.

184. Choix M, Lena G, Hassoun J. Prognosis and long term followup in patients with medulloblastoma. *Clin Neurosurg* 1983; 30: 246-277.
185. Vogel F. Genetics of Retinoblastoma. *Human Genet* 1979; 52: 1-54.
186. Russell DR, Rubinstein LJ. Pathology of Tumors of the Nervous System. 4<sup>th</sup> Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1977. p. 32-38, 135-183, 244-255.
187. Berry M, Jenkin D, Keen C. Radiation treatment for medulloblastoma: A 21 year review. *J Neurosurg* 1981; 55: 43-51.
188. Campbell A, Chan H, Becker L et al. Extracranial metastasis in childhood primary SNC tumors. *Cancer* 1984; 53: 974-981.
189. Matson D. Cerebellar astrocytoma in childhood. *Pediatrics* 1956; 18: 150-158.
190. Gilles F. Cerebellar tumors in children. *Clin Neurosurg* 1983; 30: 181-188.
191. Winston K, Gilles F, Leviton A: Cerebellar gliomas in children. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 833-838.
192. Gol A, Mc Kisson W: The cerebellar astrocytomas: A report on 98 verified cases. *J Neurosurg* 1959; 16: 287-296.
193. Auer R, Rice G, Hinton G: Cerebellar astrocytoma with benign histology and malignant clinical course. *J Neurosurg* 1981; 54: 128-132.
194. Coulon RA, Till K. Intracranial ependymomas in children. A review of 43 cases. *Childs Brain* 1977; 3: 154-168.

195. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT. Ependymomas and ependymoblastomas in children. *J Neurosurg* 1976; 45: 273-283.
196. Liu HM, Boggs J, Kidd J. Ependymomas of childhood: Histological survey and clinicopathological correlation. *Childs Brain* 1976; 2: 92-110.
197. Salazar OM, Casto-Vita M, Van Houtte D. Improved survival in cases of intracranial ependymoma after radiation therapy: late report and recommendations. *J Neurosurg* 1983; 59: 652-659.
198. Mabon RF, Svien NJ, Kernohan JW: Symposium on new and simplified concept of gliomas: Ependymomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 65-71.
199. Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN : Leptomeningeal dissemination of primary central nervous system tumors of childhood. *Ann Neurol* 1985; 18: 217- 227.
200. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Roux FX, Renier D, Sainte-Rose C. Intracranial ependymomas in childhood: Survival and function results of 47 cases. *Childs Brain* 1983; 10: 145-156.
201. Cohen ME, Duffner PK. Ependymomas. En: Cohen ME, Duffner PK (eds). *Brain Tumors in Childhood: Principles of Diagnosis and Treatment*. New York: Raven Press;1984. p. 136-155.
202. Ertel IJ. Brain tumors in childrens. *Cancer* 1980; 30: 306-321.
203. Duffner PK, Cohen ME, Meyers MH: Survival of children with brain tumors: SEER program 1973-1980. *Neurology* 1986; 36: 597-601.
204. Gjerris F. Clinical aspects and long-term prognosis in supratentorial tumors of infancy and childhood. *Acta Neurol Scand* 1978; 57: 445-470.

205. Kernohan JW, Mabon RF, Swien JH. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 71-75.
206. Tiyaworabun S, Kazkaz S, Nicola N: Supratentorial tumors in infants and children. En: Voth D, Gutjahr P, Langmaid C (eds). *Tumors of the Nervous System in Infancy and Childhood*. New York: Springer-Verlag; 1981. p. 420-425.
207. Cohen ME, Duffner PK. Brain Tumors in Children. En: Cohen ME, Duffner PK (eds). *Principles of Diagnosis and Treatment*. New York: Raven Press; 1984. p. 185-210.
208. Mantravadi R, Phatak R, Bellur S: Brain stem gliomas: An autopsy study of 25 cases. *Cancer* 1982; 49: 1294-1296.
209. Littman P, Jarrett P, Bilaniuk L. Pediatric brain stem gliomas. *Cancer* 1980; 45: 2787-2792.
210. Epstein F, Epstein N. Surgical treatment of spinal cord astrocytomas of childhood: A series of 19 patients. *J Neurosurg* 1982; 57: 685-689.
211. Reimer R, Onofrio BM. Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescents. *J Neurosurg* 1985; 63: 669-675.
212. Miller NR, Iliff WJ, Green WR. Evaluation and management of gliomas of the anterior visual pathway. *Brain* 1975; 97: 743-754.
213. Fletcher WA, Imes RK, Hoyt WF. Chiasmatic gliomas: Appearance and long term changes demonstrated by computed tomography. *J Neurosurg* 1986; 65: 154-159.
214. Rush JA, Young BR, Compbell RJ, MacCarthy C. Optic glioma: Long-term follow up of 85 histopathologically verified cases. *Ophthalmology* 1982; 89: 1213-1219.



215. Packer RJ, Sutton LN, Rosenstock JG. Pineal region tumors of childhood. *Pediatrics* 1984; 74: 97-103.
216. Herrick MK. Pathology of pineal tumors. En: Neuwell EA (ed). *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. p. 31 -60.
217. Abay EO, Laws ER Jr, Grado GL: Pineal tumors in children and adolescents: Treatment by CSF shunting and radiotherapy. *J Neurosurg* 1981; 55: 889-895.
218. Jennings MA, Gelman R, Mochberg F. Intracranial germ cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63: 155-167.
219. Wara WM, Jenkins RDT, Evans A. Tumors of the pineal and suprasellar region: Children's Cancer Study Group treatment results 1960-1975. *Cancer* 1979; 43: 698-701.
220. Cohen ME, Duffner PK. Craniopharyngiomas. En: *Brain Tumors in Children*. New York: Raven Press; 1983. p. 193-210.
221. Carpenter DB, Michelsen WG, Hays AP. Carcinoma of the choroid plexus. *J Neurosurg* 1982; 56: 722-727.
222. Laurence KM. The biology of choroid plexus papilloma in infancy and childhood. *Acta Neurochir* 1979; 50: 79-90.
223. Velasco Siles JM, Raimondi AJ. Choroid plexus papiloma. En: *Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System*. New York: Grune and Stratton; 1982. p. 451-460.
224. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983; 42:1-15.

225. Dehner LP. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system in childhood: Restrospective and overview. En: Humprey GB,Dehner LP,Gridey GB (eds). Pediatric Oncology. The Hague: Martinus Nijhoff; 1981. p. 277-278.
226. Honig PJ, Charney EB. Children with brain tumor headaches. Am J Dis Child 1982; 136: 121-124.
227. Burde RM, Savino PJ, Trobe JD. Clinical decisions in neuroophthalmology.St Louis: CV Mosby; 1985. p. 132-146.
228. Barrer SJ, Schut L, Bruce DA: Global rostral midbrain dysfunction secondary to shunt malfunction in hydrocephalus. Neurosurgery 1980; 7: 322-325.
229. Aarimaa T, Arola MI, Salmi TT. CNS tumuors in south-western Finland: high location, high incidence. Acta Paediatric 1997; 86: 1074-1076.
230. Cordier S, Iglesias MJ, Legoaster C.Incidence and Risk Factors For Childhood Brain Tumours in The Ile de France. Int J Cancer 1994; 59: 776-782.
231. Preston-Martin S,Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-Nitroso compound, and childhood brain tumors: a case-control study. Cancer Res. 1982; 42: 5240-5245.
232. Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM, Rish HA, Choi BCK. An exploratory case control study of brain tumors in children. Cancer Res. 1989; 49: 4349-4352.
233. MacMahon B, Newill VA. Birth characteristics of children dying of malignant neoplasms. J Natl Cancer Inst 1962; 28: 231 -244.
234. Birch JM, Hartley AL, Teare MD . The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): case control study of children with

- central nervous system tumours. *Br J Neurosurg* 1990; 4: 17-26.
235. Emerson JC, Malone KE, Daling JR, Starzyk P. Childhood brain tumor risk in relation to birth characteristics. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1159-66.
236. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for Childhood astrocitoma: results of a case-control study. *Cancer Res.* 1990; 50: 2608-2612.
237. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weis NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 1039-1041.
238. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Perinatal and Early Postnatal Risk Factors For Malignant Brain Tumors in New South Wales Children. *Int J Cancer* 1994; 56: 11-15.
239. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7415-7421.
240. Kuijten RR, Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1993; 2: 277-288.
241. Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than 15 years. *Cancer (Phila.)* 1986; 58: 598-602.
242. McKinney PA, Ironside JW, Harkness EF, Arango JC, Doyle D, Black RJ. Registration quality and descriptive epidemiology of childhood brain tumors in Scotland 1975-90. *Br J Cancer* 1994; 70: 973-979.
243. Mealy JJr, Hall PV. Medulloblastoma in children: survival and treatment. *J Neurosurg* 1977; 46: 56-64.

244. Linet MS, Gridley G, Cnattingius S. Maternal and Perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer. Causes and Control* 1996; 7: 437-448.
245. Salonen T, Saxen L. Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* 1975; 15: 941-946.
246. Johnson CC, Spitz MR. Prematurity and risk of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 359-367.
247. Giuffre R, Liccardo G, Pastore FS, Spallone A, Vagnozzi R. Potential risk Factors for brain tumors in children: an analysis of 200 cases. *Child's Nerv Syst* 1990; 6: 8-12.
248. Choi NW, Schuman LM, Gullen WH. Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. Case- control study. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 467-85.
249. Drapper GJ, Heaf MM, Kinnier Wilson LM. Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks. *J Med Genet* 1977; 14: 81-90.
250. Li F P, Fraumeni J F, Mulvihill JJ. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358-5362.
251. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. En: Riccardi V M, Mulvihill JJ (eds). *Neurofibromatosis (Von Recklinghausen Disease) (Advances in Neurology) Vol 29* . New York: Raven Press; 1981. p. 33-56.
252. Kapp JP, Paulson GW, Odom GL. Brain tumors with tuberous sclerosis. *J Neurosurg* 1976; 26: 191-202.
253. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. En: Armenian HK, Gordis L, Kelsey JL, Levine MM, Thacker SB (eds.).

Epidemiologic Reviews, Vol17. Baltimore, MD (USA): Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, 1996. p. 382-414.

254. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozeluis LF. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptive gene. *Cell* 1987; 49: 589-594.
255. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozeluis SJ. Common pathogenetic mechanisms for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science* 1987; 236: 317-319.
256. Bondy M, Wiencke J, Wrensch M. Genetics of primary brain tumors: a review. *J Neuro-Oncology* 1994; 18: 69-81.
257. Altermatt HJ, Shepherd CW, Scheitauer BW, Gomez MR. Subependymal giant cell astrocytoma. *Zentralbl Neurochir* 1991; 37: 105-116.
258. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS: Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792-796.
259. Shepherd CW, Scheithauer BW, Gomez MR, Altermatt HJ, Katzmann JA. Subependymal giant cell astrocytoma: a clinical, pathological and flow cytometric study. *Neurosurgery* 1991; 28: 864-868.
260. Blatt J, Jaffee R, Deutsch M, Adkins JC. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer* 1986; 57: 1225-1229.
261. Sorenson SA, Mulvihill JJ, Nielson A. Long-term followup of von Recklinhausen neurofibromatosis: survival and malignant neoplasms. *N Engl Med* 1986; 314: 1010-1015.
262. Hirayama T. Strategy for cancer epiderniology. En: Nakahar W, Hirayama T, Nishioka K, Sugano H (eds.). Proceedings of the Third International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund. Analytic and Experimental Epidemiology of Cancer. Tokyo:

University Park Press; 1973. p. 393-420.

263. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal Risk for Malignant Brain Tumours in New South Walles Children. *Int J Cancer* 1994;56:6-10.
264. Sussman A, Leviton A, Allred EN. Childhood brain tumors: presentation at younger age is associated with a family tumor history. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 75-79.
265. Neutel C, Buck C. Effect of smoking during pregnancy on the risk of cancer in children. *J Natl Cancer Inst* 1971; 47: 59-63.
266. McKinney P, Stiller CA. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 2: 519.
267. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 123-32.
268. Pershagen G, Ericson A, Otterblad-Olausson P. Maternal smoking in pregnancy: Does it increase the risk of childhood cancer? *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1-5.
269. Gold EB, Leviton A, Lopez R. Parenteral smoking and risk of childhood brain tumors. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 620-628.
270. Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM, Risch HA, Choi BCK. An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res*; 1989; 49: 4349-4352.
271. Sierra López A, Álvarez Marante R. Contaminación atmosférica. En: Piedraoloa Gil G. (eds.). *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Ed. Masson-Salvat Medicina; 1991. p. 189-198.
272. Linet MS, Gridley G, Cnattingius S. Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes and Control* 1996;

- 7: 437-448.
273. García Mur C, Villagrasa Compaired J, Arrivas Llorente JL. Estudio epidemiológico de los tumores primarios cerebrales en la Comunidad Autónoma de Aragón. *Aten Prim* 1994; 13(6): 317-319.
274. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM. 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.
275. Gurney JG, Mueller BA, Davis S. Childhood Brain Tumor Occurrence in Relation to Residential Power Line Configurations, Electric Heating Sources, and Electric Appliance Use. *Am J Epidemiol* 1996; 143(2): 120-128.
276. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 467-481.
277. Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *B M J* 1993; 307: 891-895.
278. Tomenius L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. *Bioelectromagnetics* 1986; 7: 191 -207.
279. Eaton N, Shaddick G, Dolk H. Small-area study of the incidence of neoplasms of the brain and central nervous system among adults in the West Midlands Region, 1974-86. *Br J Cancer* 1997; 75(7): 1080-1083.
280. ABC.2001; Economía, 16-5-01, p. 64.
281. Cordier S, Lefeuvre B, Filippini G. Parental occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of

childhood brain tumors (Italy, France, Spain). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 688-697.

282. Hernández del Rey I. Tabaquismo en la mujer. Revisión y estrategias futuras. *Prevención del tabaquismo* 2000; 2 (1): 45-54.
283. Saseo A, Vainio H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp toxicol* 1999; 18: 192-201.
284. Jones A. Bioactivation of procarcinogens to mutagens in human fetal and placental tissues. *Life Sci* 1977; 21: 1831-1836.
285. Dahlquist G, Wall SW. Tabaquismo materno y cáncer infantil. *Lancet* (ed. Esp).1986; 9: 78-79.
286. Buckley JD. Tabaquismo materno en niños con cáncer. *Lancet* (ed. esp) 1986; 9: 79-80.
287. Stejernfeld M. Tabaquismo materno en el embarazo y riesgo de cáncer infantil. *Lancet* (ed. esp)1986; 9: 81-85.
288. Gili Minar M, Vilches Arenas A, García Gil C. Bases Epidemiológicas de los estudios Ecológicos. *Rev San Hig Pub* 1986; 60: 237-250.
289. Gili Minar M, Álvarez Girón M, Cortes Mayo M. Factores determinantes de la falacia ecológica y procedimientos para su control. *Rev San Hig Pub* 1986; 60: 297-307.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. Melio Pardo Muiños  
titulado epistemología de la ciencia ambiental -  
aplicada al medio marino

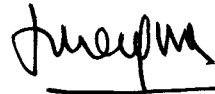
acordó otorgarle la calificación de solamente con laude  
por unanimidad.

Sevilla, 12 de febrero de 1981

El Vocal



EL PRESIDENTE

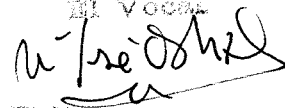


El Vocal



El Secretario.

El Vocal



El Doctorado.

