

R. 3.933

TD
01/4



TESIS DOCTORAL

"ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS EN ONCOLOGIA INFANTIL"

Autora: MARIA DE LA PAZ ORDOÑEZ GUERRERO

Directores: PROF. JUAN R. ZARAGOZA RUBIRA

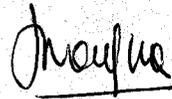
DRA. ANA M^e ALVAREZ SILVAN

SEVILLA, 1978

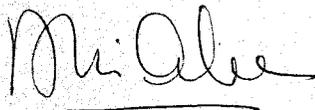
JUAN R. ZARAGOZA RUBIRA, CATEDRATICO NUMERARIO DE
TERAPEUTICA FISICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE
SEVILLA

CERTIFICA: Que D^a María de la Paz Ordoñez Guerrero
ha realizado bajo mi dirección y la de la Dra. D^a
Ana M^a Alvarez Silván, y en el Hospital Infantil
de la Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social "Vir-
gen del Rocío" de Sevilla, su Tesis Doctoral, titu-
lada "ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS EN ONCOLOGIA INFAN-
TIL", con la que opta al grado de Doctor.

Lo que se hace constar en Sevilla, a veintiocho
de Noviembre de mil novecientos setenta y ocho.



Prof. Juan R. Zaragoza Rubira



Dra. Ana M^a Alvarez Silván

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. Juan R. Zaragoza Rubira, bajo cuya dirección y estímulo valiosos en todo momento, he realizado el presente trabajo.

A la Dra. Ana M^a Alvarez Silván, Jefe de la Sección de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío" de Sevilla, por su ayuda inestimable en la realización de este estudio.

Al Dr. J. González del Castillo, Jefe de Sección del Departamento de Anatomía Patológica del mencionado Hospital, por inapreciable colaboración en la investigación histopatológica.

A todos los compañeros del Hospital Infantil, que de una forma u otra, han contribuido a la consecución de esta Tesis Doctoral, especialmente de las Secciones de Oncología y Archivo de historias clínicas.

Al Dr. López Vizcaya, por su colaboración en la parte gráfica.

A MI ESPOSO E HIJOS

PROLOGO

La investigación epidemiológica del cáncer persigue el conocimiento de su distribución y forma de presentación dentro de una comunidad determinada, pues es indudable que ningún hecho patológico se encuentra aislado del ambiente que lo rodea.

Con este objetivo se ha realizado el presente estudio en una serie de niños afectados de neoplasias, las cuales son relacionadas con un medio hospitalario y familiar determinados. Su importancia está basada en la formulación de unas hipótesis etiológicas tras la observación de diversas circunstancias que envuelven el hecho tumoral.

En este caso concreto, dos consideraciones apoyan el valor de la investigación. Por una parte, la poca frecuencia de trabajos en este sentido en nuestro medio; y por otra, el reunir un número importante de tumores que es una patología poco presente en la infancia.

Sin embargo esta tarea no es fácil. Las distintas clasificaciones de los diferentes tipos histológicos, o la valoración de las situaciones clínicas subjetivas y objetivas, lo que incluye la siempre difícil investigación de los antecedentes familiares, explican los obstáculos que condicionan estos trabajos.

Es por ello, que estos estudios, pese a las dificultades de obtener conclusiones siempre útiles, suponen un indudable avance en el conocimiento de una patología tan interesante por su naturaleza como por su escasa incidencia, tal es el cáncer infantil.

<u>INDICE</u>	<u>PAGINA</u>
1ª PARTE: <u>PRELIMINARES</u>	1
1.- INTRODUCCION	2
2.- FACTORES ETIOLOGICOS EN ONCOLOGIA INFANTIL	5
- Incidencia general	6
- Factores exógenos o ambientales	9
- Genética	14
- Inmunología	18
- Cáncer familiar	21
- Cáncer y malformaciones congénitas	23
2ª PARTE: <u>ESTUDIO CLINICO</u>	25
1.- HIPOTESIS DE TRABAJO	26
2.- MATERIAL	27
3.- METODO	29
4.- RESULTADOS	32
5.- COMENTARIOS	75
6.- RESUMEN Y CONCLUSIONES	88
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	54

1ª PARTE: PRELIMINARES

INTRODUCCION

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en los niños, aunque por su naturaleza representa un gran impacto en cualquier familia. Dada la rareza que su presencia supone para un pediatra general, y los continuos avances dentro de este campo en el diagnóstico y tratamiento, hacen que este tipo de enfermos deban ser estudiados en un centro especializado para los mismos; donde la multiplicidad de terapéuticas y las exploraciones detalladas para confirmar el diagnóstico y extensión de la enfermedad, pese a su dificultad y complejidad en muchas ocasiones, tengan su máxima aplicación (EVANS, D'ANGIO y KOOP, 1976)(19).

Aunque puede decirse que las neoplasias malignas infantiles representan menos del 1 % del total de ingresos en un hospital pediátrico, y en general menos del 2 % del total de neoplasias y por ello mucho menos frecuente que en el adulto (AREY, 1965)(1), las pautas de diagnóstico y terapéutica de tipo multidisciplinario obligan a un enfoque en equipo, integrado en un centro o servicio oncológico que coordine actitudes como medicina pediátrica, cirugía, patología, radioterapia o quimioterapia, para que en ningún caso sean contrapuestas sino complementarias; puesto que en una gran mayoría de pacientes oncológicos infantiles es aplicable este concepto múltiple diagnóstico-terapéutico (SINKS, 1976)(66).

El esfuerzo conjunto de los distintos especialistas ha demostrado una evidente efectividad terapéutica, mostrando tasas de supervivencia más elevadas que en otros grupos no tratados inicialmente de la misma forma (SUTOW, 1977)(75).

Las particulares condiciones de los tumores infantiles en lo re

ferente a incidencia, histopatología (frecuente carácter embrionario), localizaciones e índices de morbilidad y mortalidad (AREY, 1965)(1), hacen que para valorar adecuadamente a estos pacientes sea preciso conocer la cantidad y calidad del cuidado médico que les ha sido proporcionado. A ello contribuye el Registro de Tumores que implica una investigación sistematizada de los datos del enfermo en relación a anamnesis, diagnóstico, terapéutica y evolución posterior, obligando a una orientación adecuada de los mismos y a una preparación del personal médico en este sentido (GRUNDMANN, 1975)(29). Su objetivo es la detección de factores epidemiológicos y etiológicos, una mayor calidad en la historia clínica y más interés hacia estos pacientes, un mejor diagnóstico de la enfermedad y su extensión, y una valoración objetiva de los resultados terapéuticos a corto y largo plazo (ESTAPE, 1975)(18).

Como contribución a estos estudios, analizamos en nuestro trabajo distintos factores epidemiológicos en una serie de niños afectados de tumores sólidos y linfomas, y asistidos en una sección especializada de Oncología dentro de un Hospital Pediátrico, en un periodo aproximado de 7 años. Han sido examinados bajo aspectos de epidemiología descriptiva, especialmente en lo referente a tiempo, lugar sujeto afecto y comunidad familiar (DEL REY; 1971)(64).

INCIDENCIA GENERAL

El cáncer infantil constituye una rara causa de morbilidad en los niños, pero es sin embargo una importante fuente de mortalidad: casi el 12 % de las muertes habidas entre los 1 y 14 años de edad en EE. UU. (AREY, 1965)(1), solo superable por las producidas por accidentes (SUTOW, 1977)(75). La frecuencia anual en EE. UU. es de 12 casos por cada 100.000 niños, lo que indicaría que cada niño tiene una probabilidad entre 595 de desarrollar cáncer durante los primeros catorce años de su vida (YOUNG y MILLER, 1975)(86).

Es mucho menos frecuente que el cáncer en adultos; y parece ser que la edad de predilección es durante los primeros 5 años, tendiendo a disminuir después (TRUJILLO, CORTABARRIA, PEREZ y BUENO, 1976)(77) (JONES y CAMPBELL, 1976)(37), hecho quizás explicado por su mayor incidencia de carácter embrionario, y que no haría más que añadir otra diferencia con tumores de edades más avanzadas de la vida a las ya conocidas de mayor rapidez de crecimiento, o manifestaciones clínicas distintas a las clásicamente consideradas en adultos como signos de malignidad (AREY, 1965)(1).

Los adenocarcinomas y carcinomas, tan habituales en los adultos son raros en la infancia, donde leucemias, tumores cerebrales y sarcomas serían los más frecuentes; especialmente leucemias, linfomas tumores encefálicos y neuroblastomas (SUTOW, 1977)(75) (AREY, 1965)(1) (JONES y CAMPBELL, 1976)(37) (EVANS ET AL., 1976)(19). Las cifras de mortalidad a partir de certificados de defunción en EE. UU. entre 1960 y 1966, en niños menores de 15 años, confirman esta incidencia (MILLER, 1969)(51).

En general, puede decirse que la mitad de las lesiones malignas

en niños serían tumores sólidos (sarcomas), y la otra mitad, las denominadas variantes hematológicas: linfomas y leucemias (SINKS, 1976)(66). Para TRUJILLO ET AL.(1976)(77) el 40% serían leucemias y el 60 % restante tumores sólidos y linfomas. Si exceptuamos las leucemias, más del 90 % de los tumores infantiles procederían de células mesenquimatosas (JONES y CAMPBELL; 1976)(38).

A la hora de determinar tasas de curación o mortalidad, muchas veces más fáciles de determinar que las de frecuencia general, es necesario comentar que la posibilidad de sufrir una recidiva tumoral valorada por un periodo de riesgo diferente al del adulto, ya sea en la forma variable de COLLINS (1955)(11)(edad en el momento del diagnóstico más tiempo gestacional) o en la fija de 2 años (PLATT y LINDEN, 1964)(60), ha sufrido importantes modificaciones desde la aplicación de medicación antineoplásica y especialmente desde el régimen terapéutico multidisciplinario (SUTOW, 1977)(75) obligándonos a una cuidadosa valoración en este sentido.

Existe un discreto predominio del sexo masculino, así como una mayor preferencia por la raza blanca sobre la negra (TRUJILLO ET AL 1976)(77).

Si bien el cáncer infantil es de frecuencia mucho menor que el del adulto, es de resultados terapéuticos más alentadores, especialmente con tratamiento electivo, que en otras neoplasias malignas comunes y habituales de edades más avanzadas. Ello está basado en un diagnóstico y terapéutica precoces, debiendo sospecharse el cáncer infantil en toda tumoración sólida del niño (AREY, 1966)(1).

Cabe resaltar aquí la importancia que los Registros de Tumores tienen para el análisis de estos hallazgos epidemiológicos de inci-

dencia general, al permitirnos no solo observar la real frecuencia de algunos tumores, sino también la detección de aquellas neoplasias menos usuales (CLEMMESEN, 1975)(10).

FACTORES EXOGENOS O AMBIENTALES

Se han descrito una gran variedad de factores ambientales carcinógenos para el hombre, hasta el punto de afirmar que del 60 al 90 % del total de los cánceres son producidos por "factores ambientales", sin que se sepa la relación entre los niveles de exposición y la incidencia de tumor. La hipótesis más prudente es la que establece una relación lineal, independiente de la dosis; si bien es necesario precisar que la respuesta vendría determinada por el diferente grado de la dosis y potencia del cancerígeno, la vía de exposición a la que el individuo es susceptible, y la relativa capacidad de los tejidos para detoxificar, metabolizar y excretar los cancerígenos; lo que incluiría la valoración de las diferencias metabólicas individuales (MONTGOMERY, 1978)(57).

Sin embargo en los niños pocos factores ambientales, quizás solo las radiaciones ionizantes, se han considerado con acción carcinogénica; atribuyéndose a la menor exposición del niño en relación al adulto, que por su trabajo y hábitos presenta a las distintas circunstancias etiológicas ambientales (MILLER, 1977)(55).

A) RADIACIONES IONIZANTES: Han sido mostradas efectivamente como factor carcinógeno, sobre todo desde las experiencias atómicas (JONES y CAMPBELL, 1976)(37) (EVANS ET AL., 1976)(19), y especialmente para la leucemia aguda; prolongándose el periodo de latencia tumoral incluso más allá de los años pediátricos (MILLER, 1976)(54).

Los efectos de la irradiación "in utero" sugieren que el riesgo de cáncer es directamente proporcional a la dosis recibida; sin que se pueda hablar de la existencia de una dosis umbral, por lo que en definitiva valores mínimos de radiación podrían ser dañinos (STEWART

y BARBER, 1971)(70), Por ello, no podemos usar ninguna dosis de radiación con confianza (JONES y CAMPBELL, 1976)(37).

El empleo de la radiación diagnóstica durante la vida fetal ha sido implicado como factor causal del incremento de leucemias y otros tumores en el niño (JONES y CAMPBELL, 1976)(37), particularmente en individuos susceptibles por un especial estado alérgico (BROSS y NATARAJAN, 1972)(6), aunque es objeto de discusión si este potencial estado es causa o consecuencia (JONES y CAMPBELL, 1976)(37). Por esta razón, debe considerarse siempre la necesidad de todo examen radiológico en mujer embarazada, sin que exista ningún momento idóneo durante todo el período de gestación para el mismo (FELMAN, GLAZER, MCSWEENEY, NORTWAY, SWISCHUK y GROSSMAN, 1978)(22) pues el riesgo de padecer cáncer el hijo durante sus primeros diez años de vida estaría incrementado en un 50 % (MILLER, 1976)(54).

La irradiación terapéutica puede ser considerada agente carcinogénico, habiéndose comunicado tumores de variable naturaleza secundarios a radioterapia por otras neoplasias o afecciones benignas como la hiperplasia tímica (JONES y CAMPBELL, 1976)(37) o la hipertrofia amigdalor o adenoidea (JAFFE, 1976)(34). En 1974, MODAN, BAI DATZ, MART, STEINITZ y LEVIN (56) comunican un significativo aumento de la incidencia de tumores benignos y malignos de cabeza y cuello en niños tratados con radioterapia del cuero cabelludo; especialmente meningiomas, cáncer de tiroides (1,1 por mil) y tumores de la glándula parótida. Es posible, pues, la oncogénesis por radiación, sobre todo en el campo radiado (JAFFE, 1976)(34), habiéndose sugerido una protección hacia la misma por parte de la administración de Actinomicina-D (D'ANGIO, MEADOWS, MIKE, HARRIS, EWANS JAFFE, NEWTON, SCHWEISGUTH, SUTOW y MORRIS-JONES, 1976)(13).

En general, cualquier radiación como radioisótopos, rayos X, la misma TV color, etc... deben usarse cuidadosamente. Las radiaciones ionizantes representan quizás el único agente cancerígeno ambiental en la infancia, y sus efectos pueden desarrollarse muy tardíamente incluso pasadas varias décadas (JONES y CAMPBELL, 1976)(37).

B) FARMACOS: El uso de medicamentos como radioisótopos, terapéutica inmunosupresora en trasplante renal u otros como melfalan o clo₂ramfenicol han sido considerados agentes carcinógenos; aunque la mayoría de productos químicos oncogénicos para el hombre parecen estar en relación con ambientes profesionales (MILLER, 1977)(55).

En 1971 se comunica el hallazgo de adenocarcinoma vaginal en jóvenes de 14 a 22 años, tumor poco frecuente a estas edades, cuyas madres habían sido tratadas con estilbestrol para prevención del aborto durante su embarazo, lo que ha sugerido una mayor sensibilidad fetal y un evidente poder oncogénico de este producto (HERBST, UFFELDER y POSKANZER, 1971)(32).

Esto último permite suponer que otros agentes químicos por vía transplacentaria podrían inducir neoplasias infantiles al ser usados durante el embarazo de la madre. Se ha comunicado incremento en la incidencia de enfermedad de Hodgkin en hijos de madres tratadas con difenilhidantoína por epilepsia durante el periodo gestacional (MILLER, 1976)(54).

C) VIRUS: Se ha prestado ultimamente una gran atención a la etiología virésica de los cánceres (MILLER, 1976)(54). Los estudios estadísticos analizando la frecuencia con que aparecen determinados tumores en algunas zonas, por encima de las condiciones normales, ha sugerido una etiología infecciosa para el linfoma de Burkitt (PIKE, WIL

LLIAMS y WRIGTH, 1967)(59). Se ha relacionado el virus de Epstein-Barr con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo observados en Africa (EVANS ET AL., 1976)(19) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1972)(85). Dado que este mismo virus es causante de otras enfermedades no tumorales como la mononucleosis infecciosa, la distinta respuesta vendría condicionada por el huésped; habiéndose observado el virus tanto en el suero como en los linfocitos malignos de los niños afectados de linfoma de Burkitt (EVANS ET AL., 1976)(19).

Otros tumores han sido estudiados como la leucemia, sin que se haya comprobado un aumento significativo de su frecuencia que suponga una posible etiología infecciosa; y aunque por ello se haya pensado en un virus lento (MILLER, 1976)(54) no se han constatado datos que sugieran una transmisión por contacto familiar, transplacentario lactancia o exanguinotransfusión (MILLER, 1977)(55). El virus del herpes simple se ha relacionado con el carcinoma cervico-uterino (EVANS ET AL., 1976)(19). Estudios realizados con la enfermedad de Hodgkin han propuesto una etiología vírica para la misma, incluso transmitida por portadores sanos (VIANNA, GREENWALD y DAVIES, 1971)(79), aunque ello sea discutible.

FEDRICK y ALBERMAN (1972)(21) han presentado 6 casos de leucemias en niños cuyas madres padecieron influenza durante el embarazo aunque este hecho por su escaso número, es solo potencialmente significativo. Por otra parte, el aumento de una asociación tumoral en zonas de rara presencia ha permitido suponer una etiología infecciosa (CAVDAR, ARCASOY, GOZDASOGLU y DEMIRAG, 1971)(8).

La extrapolación al hombre de los hallazgos de tumores inducidos por virus en animales, raramente posible, sugiere que otros mu-

chos factores como genética, edad, hormonas, inmunología o stress serían complementarios y determinantes de la susceptibilidad para el desarrollo de un tumor, en un individuo potencialmente infectado por el virus oncogénico (RAPP y REED, 1977)(62).

En definitiva, los virus parecen jugar un papel importante en la génesis tumoral no dilucidado en el momento actual (JONES y CAMPBELL, 1976)(37), quizás por la falta de unos métodos de detección adecuados (MILLER, 1976)(64) (MILLER, 1977)(65).

D) OTROS FACTORES AMBIENTALES: Se ha señalado como el cáncer de piel ocurre más frecuentemente en las zonas expuestas del cuerpo. La exposición acumulada y progresiva a la luz solar podría actuar como agente carcinogénico, habiéndose comprobado como las radiaciones ultravioleta de 2900 - 3300 A de longitud de onda son carcinógenas en animales, y probablemente en humanos (JONES y CAMPBELL, 1976)(37). Hemos de tener en cuenta, sin embargo, que este tipo de cáncer es más propio de edades evanzadas de la vida.

GENETICA

Cambios irreversibles del material celular inmunitario inciden en el desarrollo de células cancerosas, influidos asimismo por otros factores hereditarios o ambientales. En pocos cánceres se hallan anomalías cromosómicas, mutaciones, regulación o diferenciación del crecimiento celular o deficit inmunitario; pero su ausencia no implica que no pueda existir por parte de los padres una vía autosómica de transmisión de la predisposición a padecer un tumor en los primeros años de la vida, incluso de tipo múltiple. En cerca del 40 % de ciertos tumores infantiles se han encontrado alteraciones de las células germinales, y en porcentaje más bajo en adultos. La identificación de ciertas anomalías genéticas en individuos, predispuestos por ellas a la neoplasia, favorecería la detección precoz de estos casos (STRONG, 1977)(71).

La variabilidad genética del metabolismo enzimático celular parece influir en la diferente metabolización del carcinógeno, particularmente de los agentes químicos (GELBOIN, 1977)(26).

Diversos estudios han mostrado una relación entre mutagénesis y carcinogénesis (STRONG, 1977)(71), habiéndose encontrado anomalías cromosómicas en linfomas, leucemias mielocíticas crónicas o agudas, meningiomas, melanomas, linfosarcomas, mielomas.... (EDITORIAL, 1977)(16). La anomalía denominada lesión del cromosoma 13, está relacionada de forma importante con el retinoblastoma y es transmitida de forma dominante, lo que implica que el 50 % de los descendientes se encontrarían afectados, sobre todo si el tumor era bilateral (SDBSBY, 1972)(68), pero el hecho de no encontrarse muchas veces antecedentes familiares en este tumor sugiere la existencia de muta-

ciones espontáneas (EVANS ET AL., 1976)(19). Este mismo tumor confiere una especial incidencia del riesgo de padecer otra neoplasia en sus supervivientes, siendo elevado en el 10 % (STRONG, 1977)(71).

Cuando la leucemia afecta a un gemelo idéntico, implica una probabilidad entre cinco de ser padecida por el otro, aunque aquí podrían influir los distintos factores ambientales, comunes a ambos gemelos monozigóticos (EVANS ET AL., 1976)(19) (MILLER, 1976)(54).

La herencia del cáncer ha sido recientemente clarificada por FRAUMENI (1976)(24). Una baja proporción de cánceres podría ser inducida por transmisión genética de forma autosómica dominante, condicionando la aparición de neoplasias hereditarias (retinoblastoma síndrome carcinomatoso nevoide de células basales, adenomatosis endocrina múltiple, feocromocitoma con carcinoma medular de tiroides o síndrome de Sipple, quemodectomas, poliposis cólica familiar, síndrome de Gardner, tilosis con carcinoma esofágico, y gliomas del nervio óptico) (MILLER, 1976)(54)(JONES y CAMPBELL, 1976)(37). Por otra parte pueden transmitirse enfermedades preneoplásicas que podrían agruparse en: a) síndromes hamartomatosos de herencia autosómica dominante (neurofibromatosis de Von Recklinghausen, esclerosis tuberosa, síndrome de Von Hippel-Lindau, exóstosis múltiples y síndrome de Peutz-Jeghers); b) genodermatosis de transmisión autosómica recesiva (xeroderma pigmentoso, albinismo, displasia epidérmica verrucosa, epidermolisis bullosa polidisplásica, disqueratosis congénita y el síndrome de Werner); c) síndromes con inestabilidad cromosómica de transmisión autosómica recesiva y predisposición frecuente a leucemias (síndrome de Bloom, anemia de Fanconi)(MILLER, 1976)(54); y por último, d) síndromes de deficiencia inmunitaria (ataxia-telangiect

tasia de transmisión autosómica recesiva, síndrome de Wiskott-Aldrich de herencia recesiva ligada al sexo, e inmunodeficiencia común variable de herencia desconocida) (GATTI y GOOD, 1971)(25).

Por otra parte, influencias raciales en diferentes áreas geográficas, permiten suponer una acción genética en la transmisión de distintos tumores tales como sarcoma de Ewing, leucemia aguda linfocítica, tumores pineales, linfoma de Burkitt, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena aguda, neuroblastoma, etc...(MILLER, 1976)(54); si bien es necesario aquí pensar en la existencia de otros factores ambientales, particularmente de tipo virásico, que nos hagan valorar adecuadamente la incidencia de estas neoplasias en las respectivas comunidades (JONES y CAMPBELL, 1976)(37). La consanguinidad ha sido considerada en relación con la leucemia (KURITA y KAMAI, 1969)(39).

INMUNOLOGIA

Ya vimos anteriormente como los síndromes con inmunodeficiencias favorecían el desarrollo de cáncer (GATTI y GOOD, 1971)(25) predisponiendo a tumores generalmente linforeticulares, aunque otros tipos neoplásicos también hayan sido observados (MILLER, 1976)(54). En la ataxia-telangiectasia una alteración cromosómica se asociaría al déficit inmunitario (LI, 1977)(43), favoreciendo el desarrollo de neoplasias en el 10 %, e incluso incidencias superiores en los supervivientes (MILLER, 1976)(54).

Según una hipótesis enunciada el cáncer se desarrollaría al no existir una respuesta inmunitaria adecuada que rechazase las células aberrantes de potencial maligno, que constantemente se producen por cambios mutacionales (EVANS ET AL., 1976)(19), si bien esta teoría es objeto de discusión (SCHWARTZ, 1975)(65). Es apoyada por la frecuente presencia de leucemias y linfomas en sujetos con déficit inmunitario (GATTI y GOOD, 1971)(25) y en los sometidos a terapéutica inmunosupresora en trasplantes (PENN y STARZI, 1972)(58), pues incluso al cesar esta terapia puede desaparecer la neoplasia, sobre todo si ha sido inadvertidamente trasplantada desde el donador (EVANS ET AL., 1976)(19). La frecuente ausencia de tumores en inmunoprivos con falta de células T, ya sea experimental o clínicamente sugiere que otros factores deben estar implicados (EVANS ET AL., 1976)(19).

Se ha pensado en la base inmunitaria de la oncogénesis al observar la presencia de regresión espontánea en algunos tumores, así como la evolución favorable si existe una infiltración linfoide. La clave de la inmunología moderna tumoral se sustenta en la existencia

de antígenos en el tumor no presentes en las células normales y contra los cuales puede responder el huésped. Esta respuesta vendría mediada por los linfocitos T habitualmente y sería, pues, una inmunidad de tipo celular; pero también existiría inmunidad de tipo humoral, aunque se haya comprobado que los sueros inmunes puedan acelerar tanto como inhibir el crecimiento del tumor. Esta misma respuesta humoral podría dar reacciones cruzadas para tumores inducidos por virus o bien ser compartida por neoplasias de igual carácter histológico (BERNSTEIN y WRIGHT, 1976)(4).

El tumor se desarrollaría en presencia de respuesta inmunitaria insuficiente o tardía, debilidad antigénica tumoral que condicionara escasa reacción del huésped, o factores bloqueantes de la inmunidad celular. En definitiva, el crecimiento de una neoplasia es el resultado de un equilibrio entre el ritmo de crecimiento de la misma y la respuesta inmunitaria del huésped (BERNSTEIN y WRIGHT, 1976)(4), que podría ser suficiente incluso en casos de inmadurez de los sistemas inmunitarios. En la agammaglobulinemia aparecerían cánceres aproximadamente en el 10 % de los casos, generalmente de tipo linfocítico (JONES y CAMPBELL, 1976)(37).

Analizando el sistema o complejo mayor de histocompatibilidad HLA, tisular, específico de cada individuo y ligado al sistema inmunitario, se han hallado para algunos determinantes antigénicos significativas variaciones en diferentes enfermedades neoplásicas tales como enfermedad de Hodgkin (A1, B5, B8, B18), leucemia linfocítica aguda (A2), retinoblastoma (B12, Bw35) y cáncer nasofaríngeo (Hs(Sin-2)) (Sin-2a) (ARTOLA y RODRIGUEZ-BURGOS, 1978)(2); o igualmente en casos de cáncer familiar de riñón de células eosinófilas en

niños (HLA-2, HLA-12) (VALLETEAU, GANANSIA, HORS, LEBEXIER y MORIN, 1974) (78).

CANCER FAMILIAR

El cáncer infantil se desarrolla en algunas familias de forma desproporcionada; y aunque pueden ser de diferente histología (MILLER, 1977)(55), generalmente es característico un mismo tipo de cáncer, y de aparición a edad cada vez más temprana en generaciones sucesivas, lo que supone una evidente transmisión hereditaria, pero sin una base genética clara (EVANS ET AL., 1976)(19) (HARDY y NESBIT, 1972)(31).

La presencia de estos casos podría deberse a factores ambientales, hereditarios, o ambos (MILLER, 1976)(54). Habiendo considerado anteriormente los distintos factores genéticos y ambientales trataremos aquí aquellos cánceres infantiles con una frecuencia en algunas familias superior a la que cabría esperar por el simple azar (MILLER, 1977)(55).

Generalmente son tumores raros (MILLER, 1976)(54) (MILLER, 1977)(55), habiéndose descrito carácter familiar en tumores cerebrales, cáncer de mama, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Wilms neoplasias adrenocorticales, carcinoma renal de células eosinófilas (MILLER, 1976)(54) (HARDY y NESBIT, 1972)(31) (VALLETEAU ET AL. 1974)(78). Esto incluso puede obligar a un consejo a la familia en este sentido (JONES y CAMPBELL, 1976)(37). LI y FRAUMENI (1969)(42) han descrito la asociación de sarcomas de partes blandas en niños con cáncer de mama en la madre u otros miembros femeninos de la familia. En cuanto a la leucemia se ha observado como la concordancia en gemelos monozigóticos disminuye con la edad, siendo alrededor del 100 % si la enfermedad aparece antes del 1º año, y prácticamente normal hacia el 6º año (ZUELZER y COX, 1969)(87); lo que

para CLARKSON y BOYSE (1971)(9) estaría en relación con una transmisión intrauterina.

El empleo de algun test como el de transformación fibroblástica por el virus oncógeno SV40, podría tener interés para la detección de aquellos individuos susceptibles de padecer un cáncer (MILLER, 1976)(54).

La observación del cáncer familiar exige grandes series y su observación durante un periodo prolongado, de 5 a 10 años (MILLER, 1977)(55).

CANCER Y MALFORMACIONES CONGENITAS

Algunos tumores presentan otras anomalías congénitas asociadas que podrían ser la expresión de un mismo factor causal de la neoplasia y de la alteración coexistente, ya sea actuando en el mismo paciente, o en sus familiares y parientes (JONES y CAMPBELL, 1976)(37).

Junto a las malformaciones ya consideradas al tratar la genética tumoral, hay otras no familiares, frecuentemente asociadas a anomalías cromosómicas tales como el síndrome de Down relacionado con la leucemia (MILLER, 1970)(52) o la D-desaparición con el retinoblastoma (JENSEN y MILLER, 1971)(36); hasta el punto de afirmarse que otros factores potencialmente causantes de leucemia como las radiaciones ionizantes o el benceno, actuarían por alteraciones cromosómicas (MILLER, 1976)(54).

Disgenesias gonadales, a excepción del síndrome de Turner, se han relacionado con el gonadoblastoma. No se han mostrado suficientemente significativas las alteraciones de los cromosomas sexuales en relación con neoplasias específicas (MILLER, 1976)(54).

La aniridia, quizás debida a la acción de algún factor ambiental causante de mutaciones genéticas, se ha asociado al tumor de Wilms, formando parte del síndrome otras anomalías craneoencefálicas y genitourinarias (MILLER, 1976)(54). En 1968, iban descritos 28 casos de esta asociación (FRAUMENI y GLASS, 1968)(23).

El tumor de Wilms y el hepatoblastoma se han relacionado con la hemihipertrofia congénita y con el denominado síndrome de Beckwith-Wiedeman de citomegalia visceral congénita, así como con hamartomas (JONES y CAMPBELL, 1976)(37) (MILLER, 1976)(54).

No se ha constatado asociación del neuroblastoma con otras al teraciones o anomalías coexistentes (MILLER, FRAUMENI e HILL, 1968) (50).

2ª PARTE: ESTUDIO CLINICO

HIPOTESIS DE TRABAJO

La epidemiología de los tumores infantiles ha recibido escasa atención, al existir más preocupación de los clínicos por aspectos de diagnóstico y terapéutica. Sin embargo, es una importante fuente de conocimiento en la patogénesis y factores etiológicos del cáncer infantil (MILLER, 1976)(54), particularmente en determinadas áreas geográficas (DAVIES, 1976)(15). Constituye una aportación importante al estudio clínico de estos tumores, y contribuye a que los casos especialmente predispuestos puedan ser analizados por métodos de detección de laboratorio más especializados (MILLER, 1977)(55).

A lo largo de los estudios precedentes hemos observado distintos conceptos en etiología del cáncer infantil. Nuestro estudio pretende aportar a estas investigaciones algunas consideraciones epidemiológicas, en nuestro medio, sobre la experiencia de la Sección de Oncología de un Hospital Pediátrico, durante un período aproximado de 7 años. Ello nos permitiría conocer relaciones entre los diferentes tipos tumorales y otros factores coexistentes ya sean del propio tumor, temporales, de la comunidad familiar del paciente, o del mismo huésped; y que posteriormente describiremos.

MATERIAL

Nuestro estudio comprende un total de 173 casos de tumores infantiles recogidos en el Hospital Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío" de Sevilla.

Se ha analizado el período de tiempo comprendido entre la apertura del mismo (1971) y febrero de 1978; y se refieren tumores controlados por la Sección de Oncología Pediátrica del mencionado Hospital.

Los 173 casos están distribuidos de la forma siguiente:

Teratomas	13
Tumores de Wilms	27
Rabdomiosarcomas	10
Retinoblastomas	6
Tumores del Sistema Nervioso C.	18
Tumores hepáticos	6
Histiocitosis	18
Linfomas	19
Enfermedad de Hodgkin	6
Neuroblastomas	50

Como vemos, junto a diferentes tumores sólidos, se encuentran linfomas, al ser igualmente objeto de atención por parte de la Sección Oncológica, faltando otros tipos tumorales como los óseos o leucemias al ser competencia de otros servicios; o bien, neoplasias de aparición excepcional.

Dadas las características del Hospital, los niños salvo pocas excepciones, son de edad inferior a los 7 años.

A la hora de la valoración de los antecedentes familiares, en

- 28 -

la forma que posteriormente comentaremos, se han investigado un total de 92 enfermos dentro del grupo señalado de 173 neoplasias; en comparación con un grupo control de 53 niños, cuyo motivo de consulta al Hospital era completamente ajeno a la Sección Oncológica.

METODO

Hemos realizado un estudio epidemiológico de tipo descriptivo analizando distintas circunstancias que envuelven el hecho tumoral dentro de una comunidad hospitalaria y familiar determinada. Para ello desde un punto de vista general, y de forma específica para cada uno de los tipos tumorales, hemos investigado los siguientes parámetros:

A) En relación al tumor:

- Tipo histológico
- Localización
- Tratamiento electivo: Si se ha practicado exclusivamente cirugía, quimioterapia o radioterapia; o bien, terapia de tipo multidisciplinario o combinada.
- Presencia de metástasis óseas en el momento del diagnóstico oncológico (imágenes compatibles en mapa óseo).

B) En relación al tiempo:

- Fecha del diagnóstico o control en la Sección Oncológica refiriendo a 1971, los pocos casos de diagnóstico previo a esta fecha.
- Intervalo clínico entre la aparición de los síntomas y momento del diagnóstico del tumor.
- Frecuencia (casos nuevos anuales) y su evolución temporal para cada grupo de tumores.

C) En relación a la comunidad familiar:

- Lugar de Residencia
- Condiciones familiares socioeconómicas
- Edad del padre y de la madre en el momento del diagnóstico

oncológico.

- Antecedentes neoplásicos familiares, así como de tbc y diabetes, tanto en la serie de tumores como en el grupo control referidos en el capítulo de Material, investigando aquellos familiares que se detallan en hoja adjunta.

D) En relación al huésped:

- Edad al diagnóstico del tumor
- Sexo
- Orden que ocupa el enfermo dentro del número de hijos de la familia.
- Peso al nacer
- Presencia de otras malformaciones congénitas asociadas, ya sean fácilmente apreciables o visibles, o detectadas en el proceso diagnóstico de la neoplasia.
- Lactancia: natural o artificial.
- Comienzo de la alimentación sólida.
- Carácter y desarrollo psicomotor

Todos estos factores estudiados serán relacionados para cada tumor y en general, para el grupo de neoplasias estudiadas, con carácter de estudio retrospectivo analítico, aunque sólo sea básicamente; que nos permita desarrollar una serie de consideraciones etiológicas.

ANTECEDENTES FAMILIARES:

De forma sistematizada, tanto en grupo control de 53 casos como en la serie de 92 neoplasias estudiadas, hemos investigado antecedentes de tumor, tbc y diabetes en los siguientes familiares:

A) Rama materna:

- Madre
- Hermanos
- Primos
- Tios
- Abuelo
- Abuela
- Tios abuelos
- Bisabuelo
- Bisabuela

B) Rama paterna:

- Padre
- Hermanos
- Primos
- Tios
- Abuelo
- Abuela
- Tios abuelos
- Bisabuelo
- Bisabuela

RESULTADOS

TERATOMAS (TOTAL CASOS: 13)

1) Tipo histológico:

Con arreglo a la clasificación seguida en nuestro Hospital (Dr. González del Castillo) obtenemos los siguientes datos:

Teratomas maduros	9	69,2 %
" inmaduro benigno	2	15,4 %
" " maligno	1	7,7 %
" malignizado maduro	-	-
" más carcinoma embriona- rio juvenil	1	7,7 %
Teratoma más carcinoma embrionario en adultos	-	-
Teratoma más seminoma o coriocarci- noma	-	-

2) Localización:

Nalga	1	7,7 %
Sacro-coxis	6	46,1 %
Torax	1	7,7 %
Ovario	2	15,4 %
Testículo	1	7,7 %
Mediastino	1	7,7 %
Diafragma	1	7,7 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	9	69,2 %
Solo quimioterapia	-	-

Solo radioterapia	-	-
Terapia combinada	2	15,4 %
No terapéutica electiva	2	15,4 %

4) Mapa óseo: Se han detectado en 2 casos imágenes compatibles con metástasis óseas, habiéndose realizado en 12 enfermos (16,7 %)

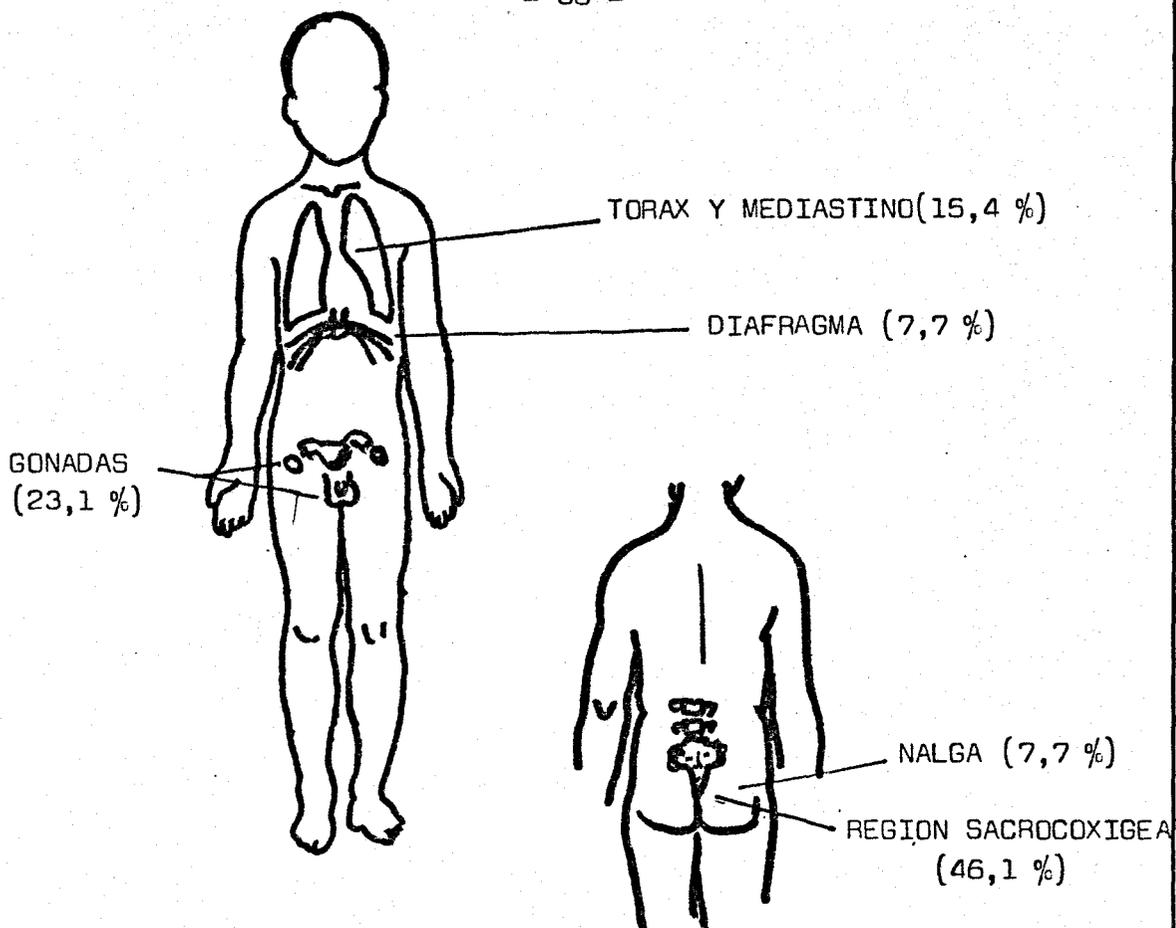


FIGURA 1.- TERATOMAS: LOCALIZACION

TUMOR DE WILMS (TOTAL CASOS: 27)

1) Tipo histológico:

Nefroblastoma 27 100 %

2) Localización:

Riñón derecho 11 40,7 %

Riñón izquierdo 14 51,9 %

Riñón en herradura 1 3,7 %

Bilateral 1 3,7 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía 2 7,4 %

Solo quimioterapia - -

Solo radioterapia - -

Terapia combinada 25 92,6 %

4) Mapa óseo: En 25 casos realizados se han apreciado imágenes compatibles con metástasis óseas en 1 paciente (4 %).

RABDOMIOSARCOMAS (TOTAL CASOS: 10)

1) Tipo histológico:

Rabdomiosarcoma	9	90 %
" alveolar	1	10 %

2) Localización:

Glúteo	1	10 %
Retroperitoneo	1	10 %
Oído derecho	1	10 %
Cavum	2	20 %
Vejiga	1	10 %
Cara	2	20 %
Tronco cerebral	1	10 %
Pulmón	1	10 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	1	10 %
Solo quimioterapia	1	10 %
Solo radioterapia	1	10 %
Terapia combinada	6	60 %
No terapéutica electiva	1	10 %

4) Mapa óseo: Realizado en 6 ocasiones, se han detectado imágenes compatibles con metástasis óseas en 2 enfermos (33,3 %).

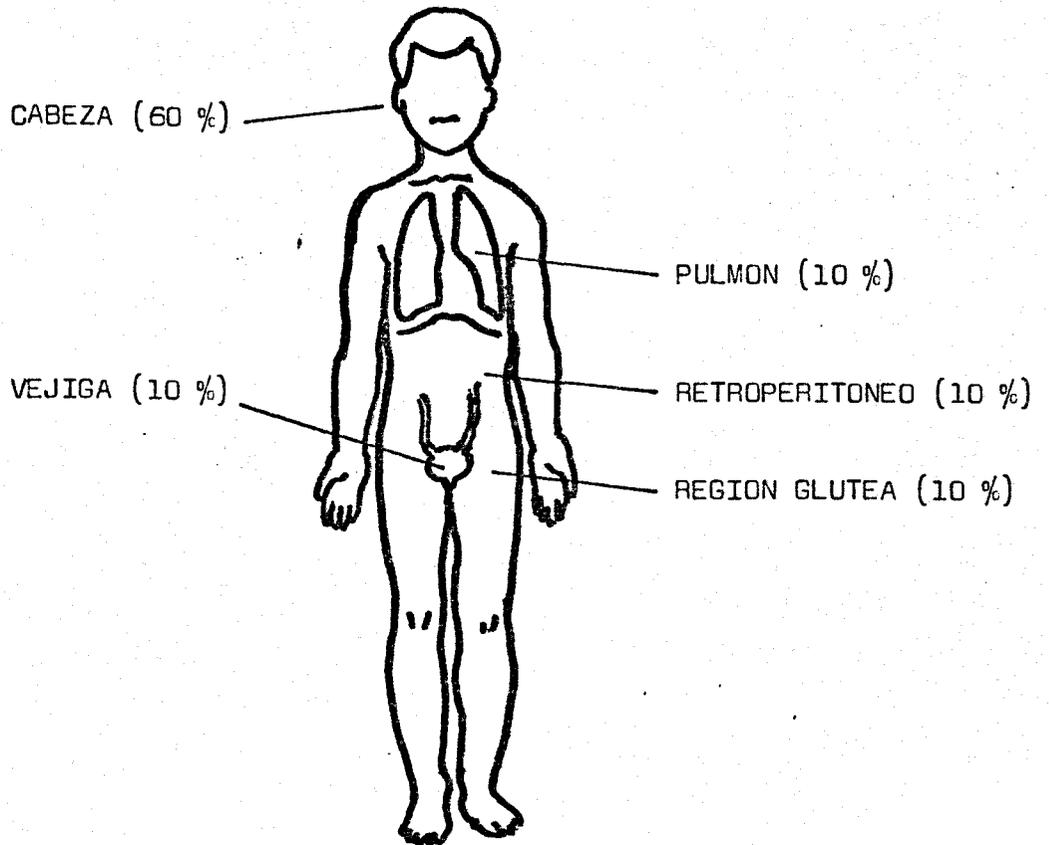


FIGURA 2.- RABDOMIOSARCOMAS: LOCALIZACION

RETINOBLASTOMA (TOTAL CASOS: 6)

1) Tipo histológico:

Retinoblastoma	6	100	%
----------------------	---	-----	---

2) Localización:

Ojo derecho	5	83,3	%
-------------------	---	------	---

Ojo izquierdo	1	16,7	%
---------------------	---	------	---

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	6	100	%
--------------------	---	-----	---

Solo quimioterapia	-	-	
--------------------------	---	---	--

Solo radioterapia	-	-	
-------------------------	---	---	--

Terapia combinada	-	-	
-------------------------	---	---	--

4) Mapa óseo: Realizado en 4 ocasiones, se han detectado imágenes compatibles con metástasis óseas en 2 enfermos (50 %).

TUMORES SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (TOTAL CASOS: 18)

1) Tipo histológico:

Siguiendo las directrices de la U.I.C.C. (Union Internationale Contre le Cancer) (WILBUR, 1977)(82) con algunas modificaciones en nuestro Hospital (Dr. González del Castillo) hallamos los distintos tipos histológicos que se refieren a continuación:

Tumores derivados del neuroepitelio:

- Ependimoma	1	7,1 %
- Ependimoblastoma	1	7,1 %

Tumores derivados de la glia:

- Astrocitoma	3	21,4 %
---------------------	---	--------

Tumores derivados de células nerviosas:

- Meduloblastoma	8	57,1 %
------------------------	---	--------

Tumores derivados de las meninges:

- Sarcoma meníngeo	1	7,1 %
--------------------------	---	-------

NO DETERMINADO	4	-
----------------------	---	---

2) Localización:

Quiasma óptico	1	5,5 %
Región de la glándula pineal	1	5,5 %
Tronco cerebral	3	16,7 %
Cerebelo	5	27,8 %
Cerebro	2	11,1 %
Región medular cervical	1	5,5 %
Fosa posterior	4	22,2 %
Duramadre	1	5,5 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	4	22,2 %
Solo quimioterapia	-	-
Solo radioterapia	-	-
Terapia combinada	13	72,2 %
No terapéutica electiva	1	5,5 %

4) Mapa óseo: Se ha practicado en 11 ocasiones sin detectar imágenes compatibles con metástasis óseas.

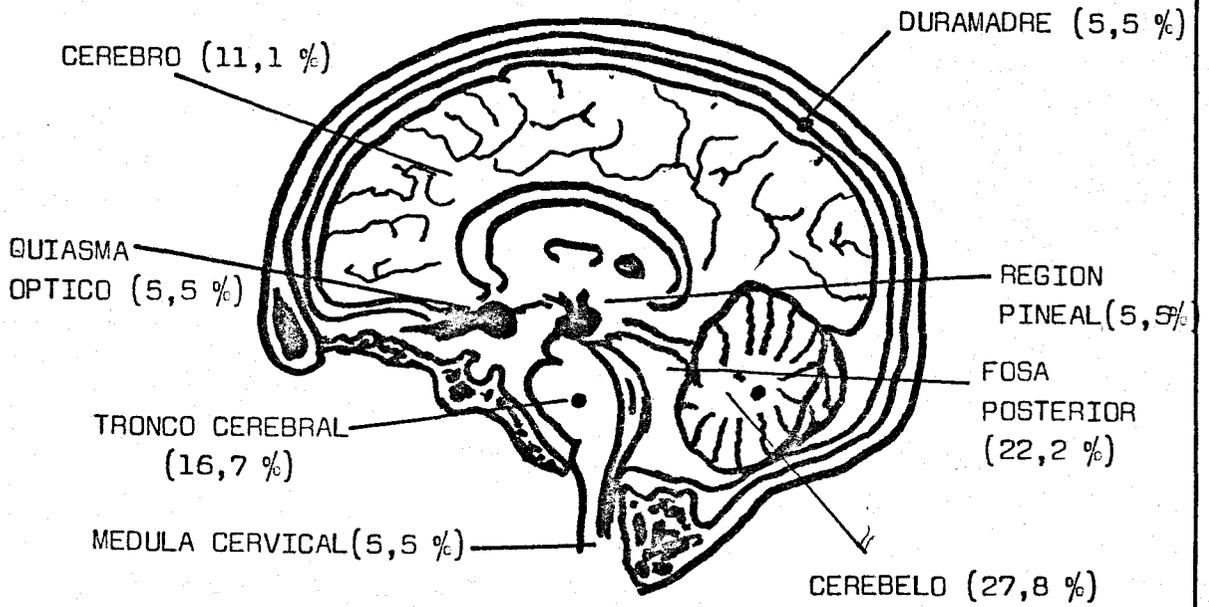


FIGURA 3.- TUMORES DEL SNC: LOCALIZACION

TUMORES HEPATICOS (TOTAL CASOS: 6)

1) Tipo histológico:

Con arreglo a la clasificación de ISHAK y GLUNZ (1967) (33) obtendríamos los siguientes hallazgos:

Hepatoblastomas	4	66,6 %
Hepatocarcinomas	2	33,3 %

2) Localización:

Higado	6	100 %
--------------	---	-------

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	3	50 %
Solo quimioterapia	-	-
Solo radioterapia	-	-
Terapia combinada	3	50 %

4) Mapa óseo: No se han apreciado imágenes compatibles con metástasis óseas en ninguno de los 6 casos.

HISTIOCIDITIS (TOTAL CASOS: 18)

1) Tipo histológico:

Dentro de los diferentes tipos analizados por STARLING y FERN-
BACH (1977)(69) nuestra casuística sería:

Histiocitosis (Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe, Granuloma eosinófilo)	17	94,5 %
Reticulosis histiocitaria medular	1	5,5 %
Granuloma eosinófilo parasitario	-	-
Leucemia monocítica	-	-
Reticulohistiocitosis maligna familiar con hipergammaglobulinemia ligada al sexo	-	-
Linfocitosis eritrofagocítica familiar	-	-

2) Localización:

Región facial	5	27,8 %
Región craneal	4	22,2 %
Abdomen	2	11,1 %
Craneo-costal	1	5,5 %
Tronco-parietal	1	5,5 %
Fronto-vertebral	1	5,5 %
Región cervical	1	5,5 %
Columna lumbar	1	5,5 %
Tibia	1	5,5 %
Pala iliaca	1	5,5 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	1	5,5 %
--------------------	---	-------

Solo quimioterapia	5	27,8 %
Solo radioterapia	2	11,1 %
Terapia combinada	7	38,9 %
No terapéutica electiva	3	16,7 %

4) Mapa óseo: De los 16 realizados, 5 presentaban imágenes compatibles con manifestaciones a distancia del foco primario (31,2 %).

LINFOMAS (TOTAL CASOS: 19)

1) Tipo histológico:

Dentro de la clasificación del M.D. Anderson Hospital (SULLIVAN, 1977)(72) y teniendo en cuenta que las formas nodulares, de variedades histológicas comunes a las formas difusas para RAPPAPORT (1966)(63), no se dan o son muy raras en niños (WOLLNER, 1976)(84) (SULLIVAN, 1977)(72), obtenemos los siguientes datos, con algunas modificaciones apuntadas en nuestro Hospital (Dr. González del Castillo):

Linfoma difuso linfocítico mal diferenciado ..	2	10,5 %
" " " bien diferenciado .	13	68,4 %
Linfoma difuso histiocítico	1	5,2 %
" " mixto	1	5,2 %
" " poco diferenciado tipo Burkitt .	1	5,2 %
Sarcoma de células reticulares	1	5,2 %

2) Localización:

Abdomen	14	73,7 %
Torax-cuello	1	5,2 %
Torax	2	10,5 %
Región cervical	1	5,2 %
Región submaxilar	1	5,2 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	-	-
Solo quimioterapia	2	10,5 %
Solo radioterapia	1	5,2 %

Terapia combinada	14	73,7 %
Ningún tratamiento electivo	2	10,5 %

4) Mapa óseo: Determinado en 16 ocasiones, se han observado imágenes compatibles con metástasis óseas en 1 enfermo (6,2 %).

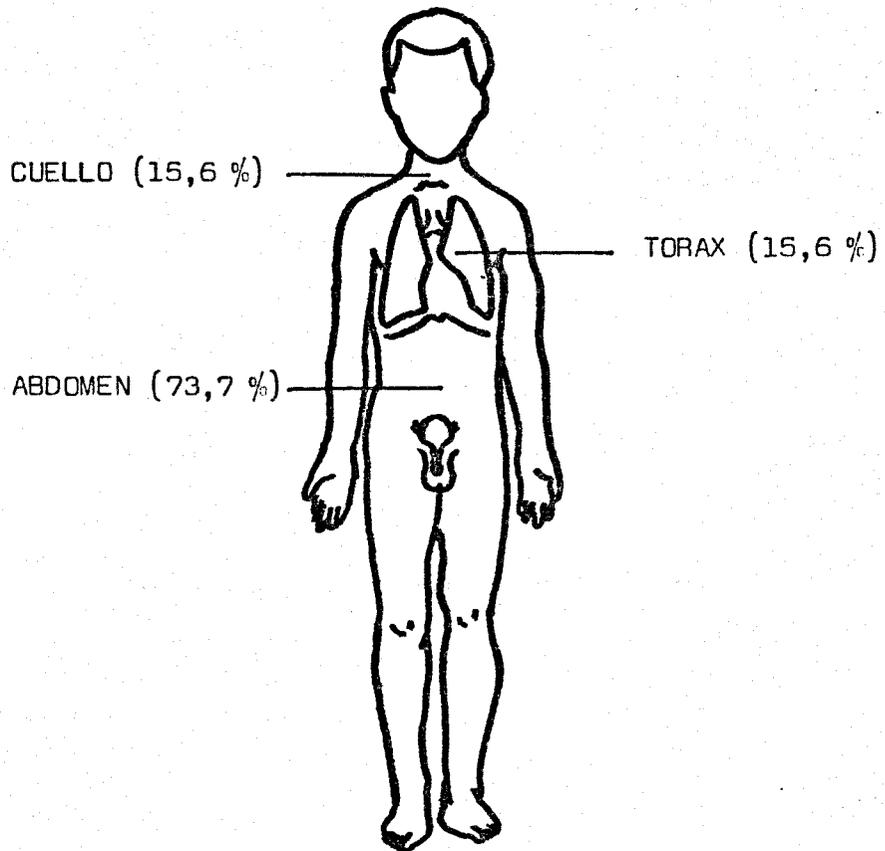


FIGURA 4.- LINFOMAS: LOCALIZACION

ENFERMEDAD DE HODGKIN (TOTAL CASOS: 6)

1) Tipo histológico:

Siguiendo la clasificación de LUKES y BUTLER (1966)(44) posteriormente modificada en el symposium de Rye (LUKES, CRAVER, HALL RAPPAPORT y RUBEN, 1966)(45) analizamos los diferentes tipos histológicos:

Predominio linfocitario (nodular o difuso) ..	-	-
Esclerosis nodular	-	-
Celularidad mixta	6	100 %
Depleción linfocitaria (fibrosis o reticular)	-	-

2) Localización:

Cuello	4	66,7 %
Torax	1	16,6 %
Abdomen	1	16,6 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	-	-
Solo quimioterapia	-	-
Solo radioterapia	1	16,7 %
Terapia combinada	5	83,3 %

4) Mapa óseo: No se han detectado imágenes compatibles con metástasis óseas en ninguna ocasión, habiendo sido realizado en todos los casos.

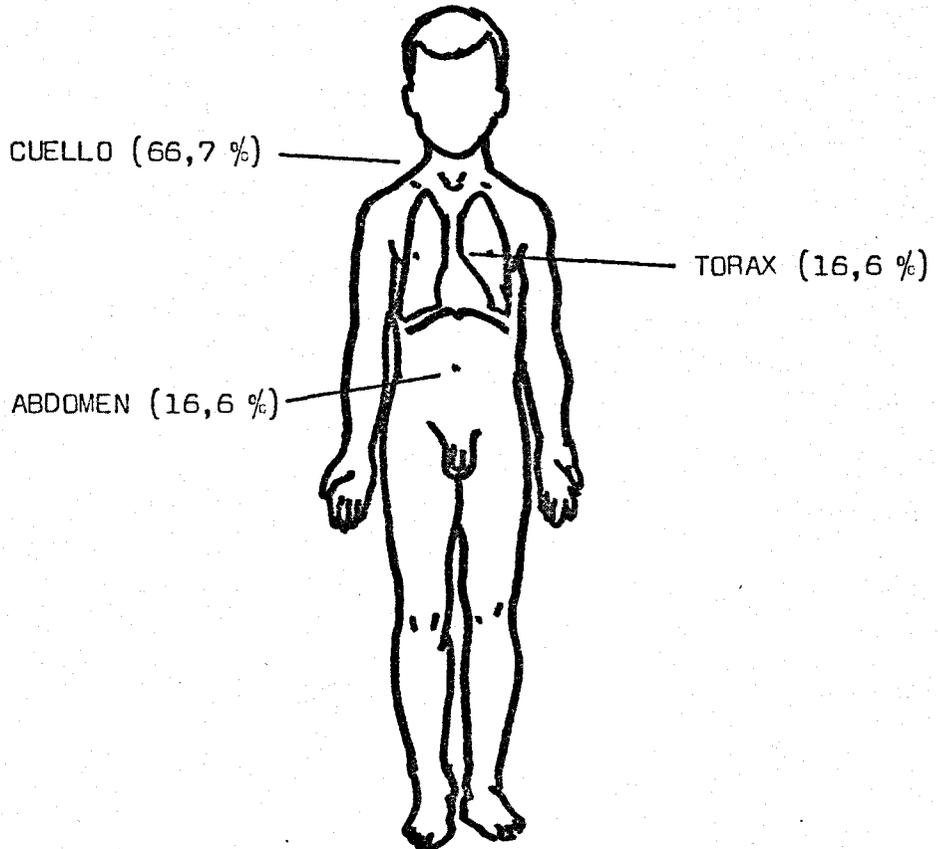


FIGURA 5.- ENFERMEDAD DE HODGKIN: LOCALIZACION

NEUROBLASTOMAS (TOTAL CASOS: 50)

1) Tipo histológico:

Con arreglo a los tipos señalados por WILLIAMS y DONALDSON (1977)(83) nuestros hallazgos son los siguientes:

Neuroblastomas	35	70 %
Ganglioneuroblastomas	14	28 %
Neurogangliomas	1	2 %

2) Localización:

Cuello	2	4 %
Retroperitoneo	2	4 %
Abdomen	17	34 %
Torax	13	26 %
Médula lumbar	1	2 %
Columna dorsal	1	2 %
Toracoabdominal	1	2 %
Mediastino	5	10 %
Cerebro	2	4 %
Sacrolumbar	1	2 %
Pelvis	1	2 %
Suprarrenales	2	4 %
Cervicotorácica	2	4 %

3) Tratamiento electivo:

Solo cirugía	6	12 %
Solo quimioterapia	4	8 %
Solo radioterapia	-	-

Terapia combinada 40 80 %

4) Mapa óseo: Realizado en 49 ocasiones, ha detectado imágenes compatibles con metástasis óseas en 10 enfermos (20,4 %).

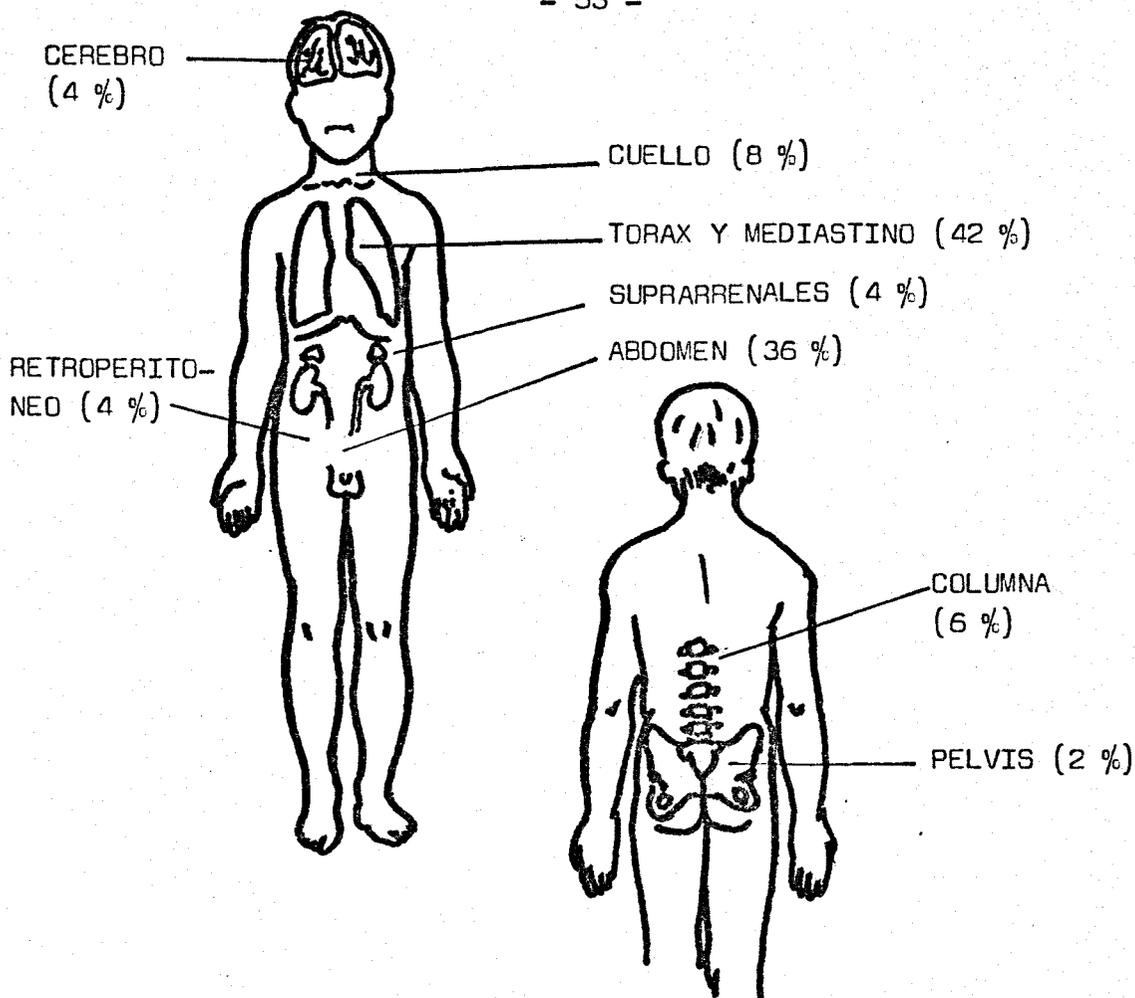
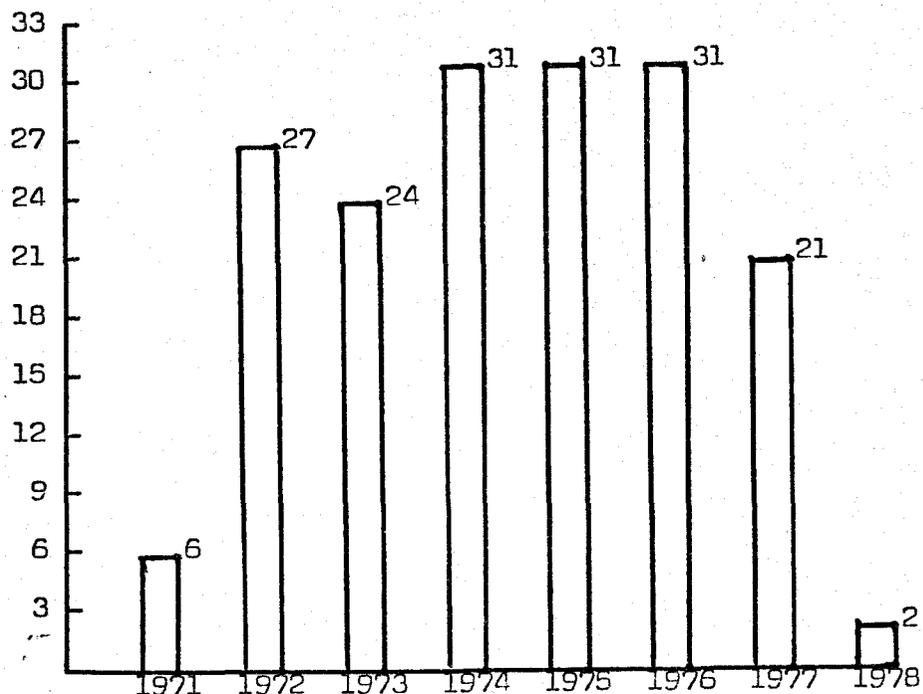


FIGURA 6.- NEUROBLASTOMAS: LOCALIZACION

Nº CASOS



FRECUENCIA ANUAL GENERAL DE LOS TUMORES

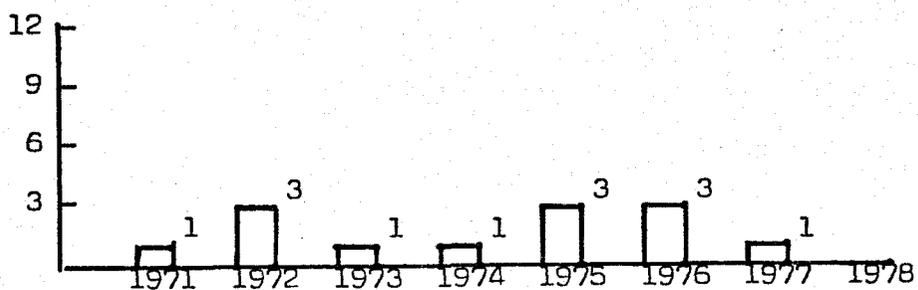
(CASOS NUEVOS POR AÑO)

(EN TODAS LAS TABLAS AÑOS 1971 Y 1978 NO COMPLETOS)

INCIDENCIA GENERAL

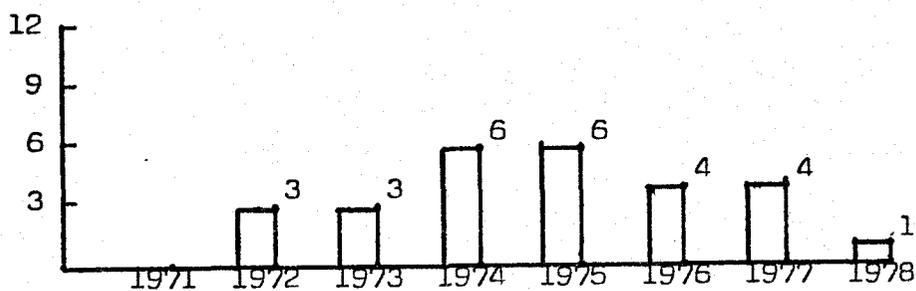
Nº HISTORIAS (FEBRERO 1978)	39550	
Nº TUMORES ESTUDIADOS	174	0,44 %
- Tumores sólidos (no óseos)	149	0,38 %
- Linfomas y E. de Hodgkin	25	0,06 %

Nº CASOS



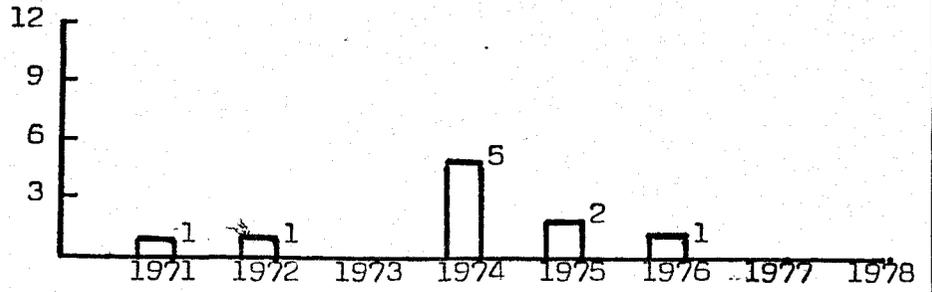
TERATOMAS: Frecuencia anual

Nº CASOS



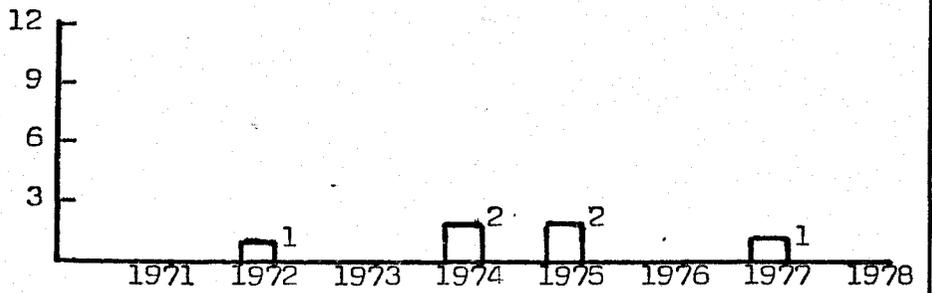
TUMOR DE WILMS: Frecuencia anual

Nº CASOS



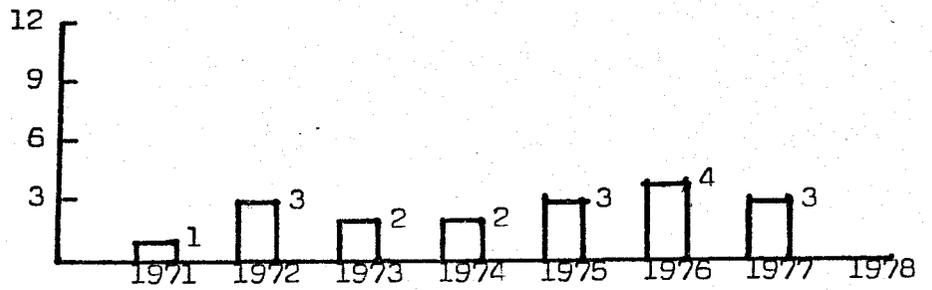
RABDOMIOSARCOMAS: Frecuencia anual

Nº CASOS



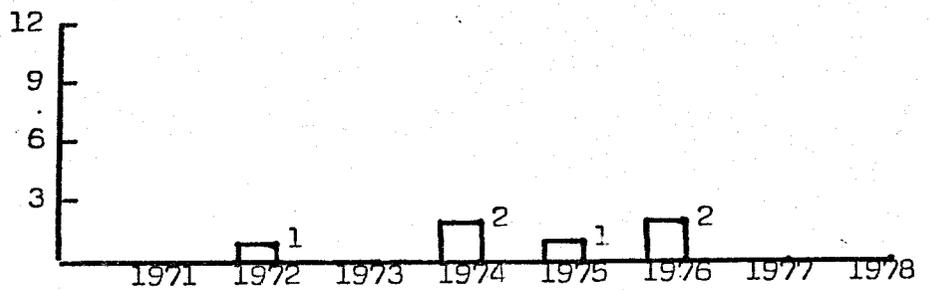
RETINOBLASTOMAS: Frecuencia anual

Nº CASOS



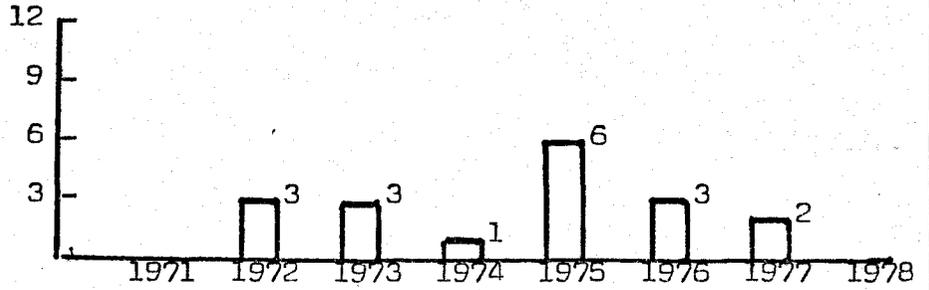
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Frecuencia anual

Nº CASOS



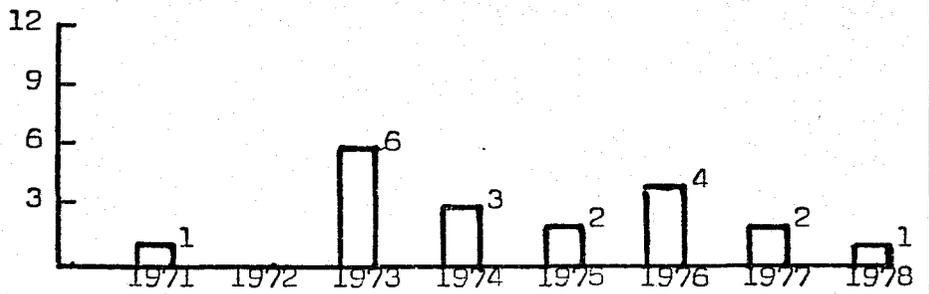
TUMORES HEPATICOS: Frecuencia anual

Nº CASOS



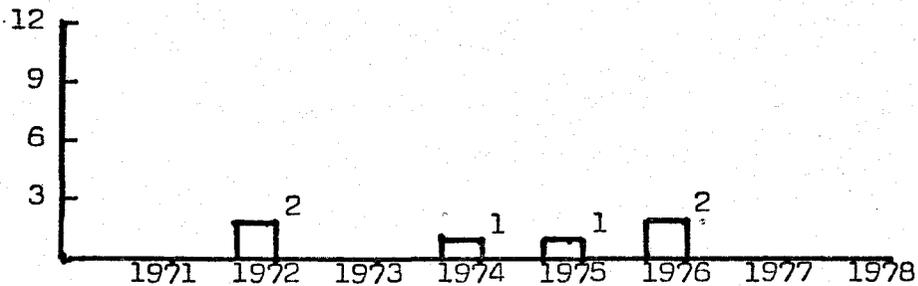
HISTIOCIDOSIS: Frecuencia anual

Nº CASOS



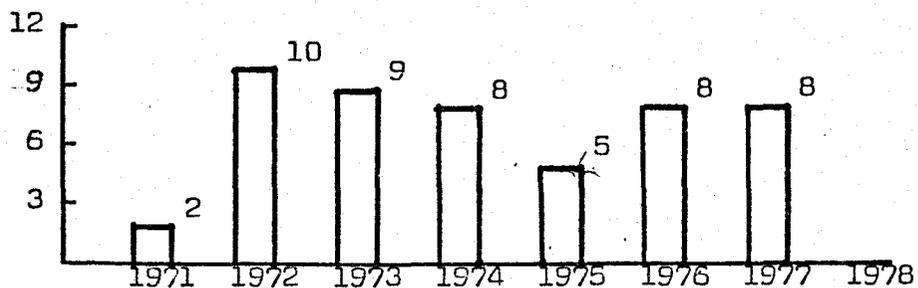
LINFOMAS: Frecuencia anual

Nº CASOS



ENFERMEDAD DE HODGKIN: Frecuencia anual

Nº CASOS



NEUROBLASTOMA: Frecuencia anual

INTERVALO CLINICO

El tiempo entre aparición de los síntomas y momento del diagnóstico se ha determinado con arreglo a la escala siguiente:

- A.- Hasta 1 mes
- B.- > 1 - 6 meses
- C.- > 6 - 12 meses
- D.- Más de 1 año
- E.- No determinado

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>		<u>E</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	8	66,6	2	16,6	2	16,6	-	-	1	13
T. de Wilms	15	57,7	7	26,9	3	11,5	1	3,8	1	27
Rabdomiosarcomas	4	40	6	60	-	-	-	-	-	10
Retinoblastomas	1	20	2	40	2	40	-	-	1	6
T. del SNC	7	38,9	10	55,5	1	5,5	-	-	-	18
T. hepáticos	2	33,3	4	66,7	-	-	-	-	-	6
Histiocitosis	5	27,7	7	38,9	3	16,6	3	16,6	-	18
Linfomas	5	26,3	11	57,9	1	5,2	2	10,5	-	19
E. de Hodgkin	2	33,3	1	16,6	1	16,6	2	33,3	-	6
Neuroblastomas	15	30	27	54	4	8	4	8	-	50
TOTAL	64	37,6	77	45,3	17	10	12	7,1	3	173

LUGAR DE RESIDENCIA

Estudiado con arreglo a la siguiente equivalencia:

A.- Medio urbano o ciudad

B.- Medio rural o pueblo

C.- No determinado

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	5	38,5	8	61,5	-	13
T. de Wilms	8	30,8	18	69,2	1	27
Rabdomiosarcomas	4	44,4	5	55,5	1	10
Retinoblastomas	4	66,7	2	33,3	-	6
T. del SNC	8	44,4	10	55,5	-	18
T. hepáticos	5	83,3	1	16,7	-	6
Histiocitosis	7	41,2	10	58,8	1	18
Linfomas	8	50	8	50	3	19
E. de Hodgkin	3	50	3	50	-	6
Neuroblastomas	<u>24</u>	<u>48</u>	<u>26</u>	<u>52</u>	<u>-</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>76</u>	<u>45,5</u>	<u>91</u>	<u>54,5</u>	<u>6</u>	<u>173</u>

CONDICIONES SOCIOECONOMICAS

Determinadas con arreglo a la siguiente escala:

A.- Buenas

B.- Regulares o aceptables

C.- Deficientes o malas

D.- No determinadas

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	5	38,5	1	7,7	7	53,8	-	13
T. de Wilms	8	30,8	6	23,1	12	43,1	1	27
Rabdomiosarcomas	3	33,3	2	22,2	4	44,4	1	10
Retinoblastomas	4	80	-	-	1	20	-	6
T. del SNC	7	38,9	5	27,8	6	33,3	-	18
T. hepáticos	4	66,6	1	16,7	1	16,7	-	6
Histiocitosis	9	52,9	1	5,9	7	41,2	1	18
Linfomas	4	25	6	37,5	6	37,5	3	19
E. de Hodgkin	4	66,6	1	16,7	1	16,7	-	6
Neuroblastomas	<u>32</u>	<u>64</u>	<u>7</u>	<u>14</u>	<u>11</u>	<u>22</u>	<u>-</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>80</u>	<u>48,2</u>	<u>30</u>	<u>18,1</u>	<u>56</u>	<u>33,7</u>	<u>7</u>	<u>173</u>

EDAD DEL PADRE

Investigada con arreglo a los siguientes grupos de edades:

A.- Hasta 30 años

B.- De 31 a 40 años

C.- Más de 40 años

D.- No determinada

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	8	61,5	4	30,8	1	7,7	-	13
T. de Wilms	7	26,9	15	57,7	4	15,4	1	27
Rabdomiosarcomas	2	22,2	7	77,8	-	-	1	10
Retinoblastomas	1	16,7	4	66,6	1	16,7	-	6
T. del SNC	2	11,1	15	83,3	1	5,5	-	18
T. hepáticos	1	16,7	4	66,6	1	16,7	-	6
Histiocitosis	3	17,6	9	52,9	5	29,4	1	18
Linfomas	3	20	7	46,7	3	33,3	4	19
E. de Hodgkin	-	-	6	100	-	-	-	6
Neuroblastomas	<u>20</u>	<u>40</u>	<u>23</u>	<u>46</u>	<u>7</u>	<u>14</u>	<u>-</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>47</u>	<u>28,3</u>	<u>94</u>	<u>56,6</u>	<u>25</u>	<u>15,1</u>	<u>7</u>	<u>173</u>

EDAD DE LA MADRE

Investigada con arreglo a los siguientes grupos de edades:

A.- Hasta 30 años

B.- De 31 a 40 años

C.- Más de 40 años

D.- No determinada

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	8	61,5	4	30,8	1	7,7	-	13
T. de Wilms	18	69,2	6	23,1	2	7,7	1	27
Rabdomiosarcomas	4	44,4	5	55,5	-	-	1	10
Retinoblastomas	2	33,3	3	50	1	16,7	-	6
T. del SNC	8	44,4	9	50	1	5,5	-	18
T. hepáticos	4	66,7	2	33,3	-	-	-	6
Histiocitosis	8	47,1	8	47,1	1	5,8	1	18
Linfomas	5	31,2	9	56,2	2	12,5	3	19
E. de Hodgkin	1	16,7	5	83,3	-	-	-	6
Neuroblastomas	<u>26</u>	<u>52</u>	<u>21</u>	<u>42</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>-</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>84</u>	<u>50,3</u>	<u>72</u>	<u>43,1</u>	<u>11</u>	<u>6,6</u>	<u>6</u>	<u>173</u>

ANTECEDENTES FAMILIARES

Hemos analizado los siguientes:

A.- Antecedentes de tbc

B.- " de diabetes

C.- " neoplásicos únicos en rama paterna o materna

D.- " " en ambas ramas o múltiples en una

<u>TUMORES</u>	<u>TOTAL</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>	
		<u>Nº</u>	<u>Nº %</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>
Teratomas	2	1	50	1	50	-	-	-	-
T. de Wilms	21	4	19,1	3	14,3	4	19,1	5	23,8
Rabdomiosarcomas	4	-	-	-	-	1	25	3	75
Retinoblastomas	2	1	50	-	-	-	-	-	-
T. del SNC	10	1	10	-	-	3	30	3	30
T. hepáticos	3	-	-	-	-	1	33,3	-	-
Histiocitosis	10	2	20	-	-	4	40 (x)	1	10
Linfomas	9	-	-	4	44,4	1	11,1	3	33,3
E. de Hodgkin	2	1	50	-	-	-	-	1	50
Neuroblastomas	<u>29</u>	<u>8</u>	<u>27,6</u>	<u>2</u>	<u>6,9</u>	<u>3</u>	<u>10,3</u>	<u>10</u>	<u>34,5</u>
<u>TOTAL</u>	<u>92</u>	<u>16</u>	<u>17,4</u>	<u>10</u>	<u>10,8</u>	<u>15</u>	<u>16,3</u>	<u>26</u>	<u>28,2</u>
<u>GRUPO CONTROL</u>	<u>53</u>	<u>12</u>	<u>22,6</u>	<u>22</u>	<u>41,5</u>	<u>16</u>	<u>30,2</u>	<u>6</u>	<u>11,3</u>

OTROS ANTECEDENTES FAMILIARES

T. de Wilms: 1 caso con consanguinidad.

Histiocitosis: 1 caso con consanguinidad. Histiocitosis en 1 hermano (x).

Enfermedad de Hodgkin: 2 casos de la serie general son hermanos.

EDAD NIÑO

Valorada bajo los siguientes apartados:

A.- Hasta 1 año

B.- Más de 1 año a 3 años

C.- De 4 y 5 años

D.- De 6 ó más años

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>		<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	9	69,2	2	15,4	-	-	2	15,4	13
T. de Wilms	5	18,5	18	66,6	3	11,1	1	3,7	27
Rabdomiosarcomas	-	-	5	50	3	30	2	20	10
Retinoblastomas	1	16,6	3	50	1	16,6	1	16,6	6
T. del SNC	1	5,5	7	38,9	2	11,1	8	44,4	18
T. hepáticos	3	50	3	50	-	-	-	-	6
Histiocitosis	4	22,2	7	38,9	5	27,7	2	11,1	18
Linfomas	1	5,2	5	26,3	9	47,3	4	21,1	19
E. de Hodgkin	-	-	1	16,6	2	33,3	3	50	6
Neuroblastomas	16	32	19	38	11	22	4	8	50
TOTAL	40	23,1	70	40,5	36	20,8	27	15,6	173

SEXO

Los parámetros habituales corresponden a los datos siguientes:

A.- Varones

B.- Hembras

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	4	30,8	9	69,2	13
T. de Wilms	13	48,1	14	51,9	27
Rabdomiosarcomas	6	60	4	40	10
Retinoblastomas	3	50	3	50	6
T. del SNC	15	83,3	3	16,7	18
T. hepáticos	2	33,3	4	66,7	6
Histiocitosis	8	44,4	10	55,5	18
Linfomas	13	68,4	6	31,6	19
E. de Hodgkin	4	66,7	2	33,3	6
Neuroblastomas	<u>22</u>	<u>44</u>	<u>28</u>	<u>56</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>90</u>	<u>52,1</u>	<u>83</u>	<u>47,9</u>	<u>173</u>

ORDEN EN EL N° DE HIJOS, DEL ENFERMO

Determinado con arreglo a la siguiente valoración:

A.- Primogénito

B.- No primogénito

C.- No determinado

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	4	30,8	9	69,2	-	13
T. de Wilms	10	38,5	16	61,5	1	27
Rabdomiosarcomas	3	33,3	6	66,7	1	10
Retinoblastomas	2	33,3	4	66,7	-	6
T. del SNC	6	35,3	11	64,7	1	18
T. hepáticos	2	33,3	4	66,7	-	6
Histiocitosis	5	29,4	12	70,6	1	18
Linfomas	8	50	8	50	3	19
E. de Hodgkin	-	-	6	100	-	6
Neuroblastomas	<u>16</u>	<u>32 x</u>	<u>34</u>	<u>68</u>	<u>-</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>56</u>	<u>33,7</u>	<u>110</u>	<u>66,3</u>	<u>7</u>	<u>173</u>

(x) 1 embarazo gemelar

PESO AL NACIMIENTO

Valorado con arreglo a los siguientes grupos:

A.- Menos de 2500 gr.

B.- Entre 2500 y 4000 gr.

C.- Más de 4000 gr.

D.- No determinado

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	1	7,7	12	92,3	-	-	-	13
T. de Wilms	1	3,8	19	73,1	6	23,1	1	27
Rabdomiosarcomas	-	-	8	88,9	1	11,1	1	10
Retinoblastomas	2	33,3	4	66,7	-	-	-	6
T. del SNC	-	-	14	82,3	3	17,6	1	18
T. hepáticos	-	-	6	100	-	-	-	6
Histiocitosis	-	-	16	94,1	1	5,9	1	18
Linfomas	-	-	14	87,5	2	12,5	3	19
E. de Hodgkin	-	-	6	100	-	-	-	6
Neuroblastomas	3	6	43	86	4	8	-	50
	<u>7</u>	<u>4,2</u>	<u>142</u>	<u>85,5</u>	<u>17</u>	<u>10,2</u>	<u>7</u>	<u>173</u>

MALFORMACIONES

Se refieren aquí diversas malformaciones externas o visibles o verificadas en el proceso diagnóstico del tumor, al cual se asocian.

En los diferentes tipos tumorales hemos hallado las siguientes:

A) TERATOMAS: NO

B) TUMORES DE WILMS: 2

- Raquisquisis vertebral 1

- Hipoplasia costal 1

C) RABDOMIOSARCOMAS: NO

D) RETINOBLASTOMAS: 1

- Hidrocefalia 1 (¿ congénita ?)

E) TUMORES DEL SNC: 1

- Raquisquisis vertebral 1

F) TUMORES HEPATICOS: NO

G) HISTIOCIDITIS: NO

H) LINFOMAS: NO. 1 asociado con leucemia.

I) ENFERMEDAD DE HODGKIN: NO

J) NEUROBLASTOMAS: 3

- Raquisquisis vertebral 2

- Asociación de cataratas, pterigium colli y agenesia del diploe 1

LACTANCIA

A.- Maternal o natural

B.- Artificial

C.- No determinada

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	5	45,5	6	54,5	2	13
T. de Wilms	20	76,9	6	23,1	1	27
Rabdomiosarcomas	9	100	-	-	1	10
Retinoblastomas	3	50	3	50	-	6
T. del SNC	16	88,9	2	11,1	-	18
T. hepáticos	6	100	-	-	-	6
Histiocitosis	13	76,5	4	23,5	1	18
Linfomas	14	87,5	2	12,5	3	19
E. de Hodgkin	6	100	-	-	-	6
Neuroblastomas	<u>39</u>	<u>79,6</u>	<u>10</u>	<u>20,4</u>	<u>1</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>131</u>	<u>79,9</u>	<u>33</u>	<u>20,1</u>	<u>9</u>	<u>173</u>

COMIENZO ALIMENTACION SOLIDA

A.- Hasta el 3º mes

B.- De 4 a 6 meses

C.- Más del 6º mes

D.- No determinado

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>		<u>D</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	3	42,8	3	42,8	1	14,3	6	13
T. de Wilms	10	38,5	11	42,3	5	19,2	1	27
Rabdomiosarcomas	5	55,5	4	44,4	-	-	1	10
Retinoblastomas	1	20	4	80	-	-	1	6
T. del SNC	2	11,1	14	77,8	2	11,1	-	18
T. hepáticos	1	16,7	5	83,3	-	-	-	6
Histiocitosis	9	52,9	4	23,5	4	23,5	1	18
Linfomas	7	43,7	6	37,5	3	18,7	3	19
E. de Hodgkin	3	50	2	33,3	1	16,7	-	6
Neuroblastoma	<u>17</u>	<u>37,8</u>	<u>25</u>	<u>55,5</u>	<u>3</u>	<u>6,7</u>	<u>5</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>58</u>	<u>37,4</u>	<u>78</u>	<u>50,3</u>	<u>19</u>	<u>12,2</u>	<u>18</u>	<u>173</u>

CARACTER Y DESARROLLO PSICOMOTOR

Comprenden los siguientes apartados:

A.- Normal

B.- Anormal (cambios importantes en el carácter o desarrollo psicomotor)

C.- No determinado

<u>TUMORES</u>	<u>A</u>		<u>B</u>		<u>C</u>	<u>TOTAL</u>
	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>	<u>Nº</u>	<u>Nº</u>
Teratomas	8	100	-	-	5	13
T. de Wilms	25	96,2	1	3,8	1	27
Rabdomiosarcomas	9	100	-	-	1	10
Retinoblastomas	5	100	-	-	1	6
T. del SNC	18	100	-	-	-	18
T. hepáticos	6	100	-	-	-	6
Histiocitosis	15	88,2	2	11,7	1	18
Linfomas	16	100	-	-	3	19
E. de Hodgkin	6	100	-	-	-	6
Neuroblastomas	<u>49</u>	<u>100</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>1</u>	<u>50</u>
TOTAL	<u>157</u>	<u>88,1</u>	<u>3</u>	<u>1,9</u>	<u>13</u>	<u>173</u>

COMENTARIOS

Nuestra serie de tumores nos permite realizar unas consideraciones, ya sean generales o específicas para cada grupo tumoral.

A) GENERALES: Los tumores estudiados representan el 0,44 % del total de enfermos hospitalarios, con una relación tumores sólidos/linfomas de 6/1. Extrapolando estos resultados y teniendo en cuenta que la proporción entre tumores sólidos y linfomas, con las leu-cemias sería de 3/2 (TRUJILLO ET AL., 1976)(77), podemos decir que junto con otros tumores no recogidos al ser casos aislados o competencia de otros servicios, el índice de neoplasias en nuestro medio sería alrededor de 7-8 por mil de enfermos hospitalarios pediátricos, cifras incluidas dentro de los límites de 6 y 20 por mil señalados por los autores antes citados.

Los tumores más frecuentemente hallados son neuroblastomas, tumores de Wilms, tumores del SNC e histiocitosis, corroborando los obtenidos en otras revisiones. El neuroblastoma sería quizás el tumor sólido más frecuente en la infancia (BODIAN, 1959)(5) (DARGEON 1962)(14), hecho constatado en nuestro estudio. Agrupados linfomas y casos de enfermedad de Hodgkin, son de incidencia similar a los tumores de Wilms en nuestra investigación.

Queremos destacar aquí que el 15,2 % (23 de los 151 casos determinados) presentaba metástasis o localizaciones a distancia del foco primario (histiocitosis) óseas en el momento del diagnóstico lo que en nuestra opinión justifica el empleo de esta técnica en el proceso diagnóstico de estos enfermos.

La terapia de tipo multidisciplinario o combinada, realizada en el 46,4 % de los casos (79 enfermos), unida al empleo exclusivo

de la quimioterapia en 12 pacientes (6,9 %), lo que conlleva un tratamiento reglado oncológico en más del 52 % de los enfermos, permite afirmar la conveniencia de una Sección Oncológica en un Hospital Pediátrico, no solo a los efectos terapéuticos reseñados, sino también con objeto de desarrollar un control evolutivo adecuado en toda esta patología.

Contrariamente a la opinión de AREY (1965)(1), no hemos observado un aumento paulatino del índice tumoral, sino una cierta tendencia regresiva desde su máxima incidencia en 1974-76, posterior al estudio señalado.

Son raras las malformaciones asociadas, siendo la raquisquisis vertebral la más hallada en nuestra serie.

Desde el comienzo de la clínica hasta el momento del diagnóstico oncológico, no existe un predominio de determinado periodo de tiempo, aunque puede afirmarse que la inmensa mayoría de pacientes oncológicos son diagnosticados dentro de los 6 primeros meses de clínica, en nuestro estudio. El 84,3 % de los niños presentaban una edad dentro de los 5 primeros años de vida, corroborando los hallazgos de otras series (TRUJILLO ET AL., 1976)(77) (JONES Y CAMPBELL, 1976)(37), con una máxima incidencia entre 1 y 3 años de edad (40,8 %), datos ellos a favor de un origen embrionario. Se presenta casi como en todas las revisiones, un ligero predominio del sexo masculino (51,7 %).

La prematuridad, tan frecuente en otros procesos congénitos es muy escasa en estos pacientes oncológicos, a excepción del retinoblastoma, como posteriormente comentaremos. La primogenitura más frecuente en otras afecciones, solo existe de forma importante pa-

ra los linfomas, siendo para el resto de neoplasias alrededor del 30 %. No hemos observado influencia significativa del grado de desarrollo psicomotor en la presencia de estos tumores, ya que el 98,1% podían considerarse normales en estos parámetros.

Hemos encontrado un predominio general de la lactancia materna entre los antecedentes de estos enfermos, con la sola excepción de los teratomas, que quizás por su precocidad diagnóstica obliga a un tratamiento hospitalario desde los comienzos de su vida en muchos de ellos. Considerando como habitual el comienzo de la alimentación sólida hasta el 6º mes, el 87,7 % lo realizó de esta forma por lo que no la hemos considerado como factor influyente.

La edad avanzada de los padres, por encima de los 40 años, tan relacionada con algunas cromosomopatías e igualmente ligadas éstas a algunos tumores, no la hemos constatado de forma significativa en nuestra serie, donde las edades medias por debajo de los 40 años están presentes en más del 80 %.

A excepción de los tumores hepáticos, más frecuentes en medio urbano, no hemos constatado ningún predominio significativo en general, del lugar de residencia, como factor influyente en estas neoplasias, hecho igualmente apreciado para las condiciones familiares socioeconómicas.

B) TERATOMAS: El teratoma sacrocoxígeo es especialmente importante porque es el tumor sólido más frecuente en el recién nacido (HAGGARD, 1977)(30). De hecho, en nuestro estudio, el 69,2 % fue diagnosticado antes del primer año. La localización sacrocoxígea (46,1 %) sería la más frecuente (GROSS, CLATWORTHY y MEEKER, 1951) (27), seguida de la localización en gónadas (23,1 %).

Generalmente son tumores benignos, aunque el 25 % pueden ser formas malignas (CONKLIN y ABELL, 1967)(12), pudiendo dar metástasis a distancia como las óseas, presentes en el 16,7 % de nuestra serie.

El hecho de ser frecuentemente tumores externos, condiciona que el 66,6 % consultara dentro del primer mes de evolución clínica habiéndose sometido a terapia multidisciplinaria el 15,4 % de los pacientes.

Aunque se han relacionado con algunas malformaciones del intestino caudal, la realidad es que no existen series lo suficientemente grandes para poderlos relacionar con algunas malformaciones congénitas (MILLER, 1977)(55); no habiendo apreciado ninguna por nuestra parte. Se han observado con mayor frecuencia en el medio rural (61,5 %). La mayor incidencia del sexo femenino en estos tumores (69,2 %) puede estar en relación con el menor tiempo para hacerse ectópicas de las células genitales en el hombre (BROWN y LANGLEY, 1976)(7).

C) TUMOR DE WILMS: No hemos encontrado predominio neto en el riñón de cada lado, y solo presencia de bilateralidad en el 3,7 %, inferior al 5 % observado por JENKIN (1976)(35). El uso de la terapia multidisciplinaria, empleada en el 92,6 % de nuestros casos, ha cambiado sustancialmente el pronóstico de estos tumores, con aumentos evidentes de la supervivencia, incluso hasta del 90 % (SULLIVAN, HUSSEY y AYALA, 1977)(73). Hemos observado un descenso en la incidencia de estas neoplasias, desde su máxima cota en el periodo 1974-75.

El 85,1 % de los niños que consultaron tenían hasta 3 años, cifras superiores a las halladas de próximas al 50 % en otras series (SULLIVAN ET AL., 1977)(73). Aunque no hemos constatado predominio

en cuanto al sexo de los pacientes, se señala un ligero aumento (1,2 : 1) en el sexo masculino (SULLIVAN ET AL., 1977)(73).

El 57,7 % de los niños fueron diagnosticados dentro del 1º mes de evolución clínica, con metástasis óseas en el 4 % en el momento del diagnóstico. Hemos observado una mayor incidencia en medio rural (69,2 %), así como una importante presencia de antecedentes de peso elevado al nacimiento, superior a los 4000 gr (23,1 %).

Las anomalías congénitas del desarrollo, anteriormente comentadas y relacionadas con el tumor de Wilms, incluso con fines preventivos, no han sido constatadas en nuestra serie donde tan solo en 2 casos (7,4 %) aparecieron las malformaciones descritas, entre ellas la raquisquisis vertebral. La aparición de este tumor a edades tempranas no hablaría sino a favor de su origen embrionario.

Localizaciones extrarrenales del tumor de Wilms, descritas en otros estudios (MARDEN y STEWARD, 1976)(46) no han sido halladas en nuestra investigación.

D) RABDOMIOSARCOMA: Es el tumor o sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia, donde los demás de estas características son muy raros en niños (RAGAB, VIETTI, PEREZ y BERRY, 1977)(61). Su frecuencia es solo superada por neuroblastomas, tumores de Wilms y tumores del SNC (BAILEY, HOLADAY, KONTRAS y CLATWORTHY, 1961)(3) aunque también por teratomas e histiocitosis en nuestro estudio. Representa el 13 % de tumores sólidos en niños (SUTOW, SULLIVAN, RIED TAYLOR y GRIFFITH, 1970)(74).

Se ha pensado en un origen embrionario de estos tumores al ser frecuente a edades tempranas, antes del año e incluso con menos de 1 mes de vida; pero en todos nuestros casos la edad era superior

al año, con un 50 % entre 1 y 3 años, aunque todos consultaron dentro de los 6 primeros meses de clínica, si bien con metástasis óseas en el 33,3 %. Aunque nosotros hemos encontrado un predominio en varones la frecuencia es prácticamente igual para ambos sexos (RAGAB ET AL., 1977)(61).

De diversas series se deduce que la localización más frecuente es en la región de cabeza y cuello (RAGAB ET AL., 1977)(61); estando situado en cabeza el 60 % de nuestros casos.

En el rhabdomyosarcoma, considerado neoplasia de máxima incidencia por debajo de los 5 años y por ello de posible origen embrionario, no se han detectado anomalías congénitas asociadas (MILLER, 1977)(55), igualmente observado en nuestra serie.

La introducción de la terapia combinada, empleada en el 60 % de nuestros casos, ha cambiado significativamente el pronóstico de estos tumores (MARSDEN y STEWARD, 1976)(47), y ha permitido incluso que más de la mitad de los niños con sarcomas de partes blandas puedan estar vivos cinco años después de iniciado el tratamiento (WILBUR, 1976)(81).

E)RETINOBLASTOMAS: En nuestro estudio este tumor se ha presentado con escasa frecuencia, aunque mantenida a lo largo de los años. De intervalo clínico variable, suele diagnosticarse antes de los 2 años de edad (TAPLEY y TRETTER, 1977)(76), con un 66,6 % de la serie con edad de hasta 3 años. Todos nuestros casos eran unilaterales con predominio neto del ojo derecho (83,3 %), y sin preferencia alguna en cuanto al sexo.

Se ha señalado el retinoblastoma como un tumor con carácter familiar, habiéndose apuntado diversos casos en una misma familia, lo

que ha sugerido una transmisión de tipo hereditario, ya sea por un gen defectuoso o por una mutación celular somática espontánea; sobre todo en presencia de afectación bilateral. Se ha relacionado con mutaciones germinales o precigóticas, mientras que los casos esporádicos se cree estarían ligados con fenómenos psicigóticos (MILLER, 1977)(55) (TAPLEY y TRETTER, 1977)(76).

Tan solo 1 caso con hidrocefalia hemos observado como alteración asociada, sin que hayamos encontrado un aumento en la incidencia de retraso mental, como se ha apuntado (MILLER, 1977)(55).

No hemos encontrado predominio en cuanto al tipo de lactancia pero si una frecuente prematuridad en sus antecedentes (33,3 %) practicamente el único tumor, quizás en relación con lo anteriormente comentado.

Por lo demás, es de mayor incidencia en medio urbano (66,6 %) y en mejores condiciones económicas (80 %).

Presentaron metástasis óseas en el momento del diagnóstico el 50 %, y todos ellos fueron sometidos a terapia no combinada (cirugía). Ningún otro cáncer se ha asociado a los casos presentados, habiéndose comunicado esta posibilidad por SMITH y BEDFORD (1976)(67).

F) TUMORES DEL SNC: Con excepción de las leucemias, es quizás el tumor que produce mayor mortalidad en la infancia, pudiendo aparecer a cualquier edad. El 44,4 % de nuestra serie estaba comprendido en los 3 primeros años, mientras que es el único tumor estudiado con una alta incidencia por encima de los 6 años (44,4 %) a lo que contribuyen diversos casos por encima de los 7 años de edad.

De frecuencia mantenida, con una preferencia clara del sexo masculino (83,3 %), al igual que en el estudio de WALKER (1976)(80).

A diferencia de los tumores similares del adulto son más frecuentemente infratentoriales (60 %) (WALKER, 1976)(80) (WILBUR, 1977)(82).

Se consideran el meduloblastoma y el astrocitoma los tumores más frecuentes, al igual que nuestros hallazgos (57,1 % y 21,4 % respectivamente), resaltando en contraste con otras series la escasez de ependimomas. Su localización más habitual en nuestra casuística fué cerebelo, fosa posterior y tronco cerebral (66,7 %), y por ello frecuentemente en relación con el sistema ventricular, tal como señala WALKER (1976)(80).

El 94,4 % ha sido diagnosticado dentro de los 6 primeros meses de evolución clínica, aunque ningún caso presentaba metástasis óseas. Fueron sometidos a terapia combinada el 72,2 % de los casos.

Se ha discutido un posible origen congénito de este tumor, dadas sus manifestaciones ocasionales en los primeros momentos de la vida (WILBUR, 1977)(82). Tan solo en 1 ocasión hemos encontrado malformación asociada (raquisquisis vertebral).

G) TUMORES HEPATICOS: En nuestra investigación de los distintos tipos tumorales, hepatocarcinoma y hepatoblastoma, hemos hallado un predominio del segundo (66,6 %). Es un tumor raro, con todos nuestros casos hasta 3 años de edad, contrastando en relación al hepatocarcinoma que suele aparecer por encima de los 5 años (LANE y LONSDALE, 1977)(40). Son tumores de mayor incidencia en Asia y Africa (EL-DOMEIRI, HUVOS, GOLDSMITH y FOOTE, 1971)(17) por causas desconocidas. En nuestro estudio se ha presentado con una mayor incidencia en medio urbano (83,3 %) y en familias de buenas condiciones socioeconómicas (66,6 %).

Han presentado una frecuencia baja, pero mantenida en el tiempo

po. No metástasis óseas en el momento del diagnóstico, realizado en todos los casos dentro de los 6 primeros meses de evolución clínica. Hemos hallado un predominio en hembras (66,6 %). Tras su diagnóstico se sometieron a terapia combinada en el 50 %.

La observación de estos tumores en las primeras edades, junto a su asociación con algunas malformaciones ya comentadas, ha sugerido una etiología prenatal (MARDEN y STEWARD, 1976)(48). En nuestra serie no hemos hallado ningún caso de malformación asociada, aunque sí aparición en edades precoces.

H) HISTIOCITOSIS: Comprende en su presentación habitual, un grupo de diversas formas clínicas de variable patología y pronóstico (Letter-Siwe, Granuloma Eosinófilo, S. de Hand-Schuller-Christian) que pueden presentarse en cualquier lugar del cuerpo, con frecuente lesión ósea (STARLING y FERNBACH, 1977)(69). En nuestro estudio hemos observado distintas formas histológicas, con una mayor localización cráneo-facial (50 %), y con localizaciones óseas a distancia en el 31,2 % en el momento del diagnóstico.

Por la descripción de casos perinatales, patrones familiares y disgammaglobulinemias, se han señalado factores etiológicos genéticos y congénitos (STARLING y FERNBACH, 1977)(69), sin que hayamos encontrado malformaciones asociadas, Su incidencia es decreciente desde 1975, máxima cota.

Aparecen a cualquier edad, aunque el 61,1 % de nuestros casos tenía hasta 3 años, con un ligero predominio del sexo femenino (55,5 %) en general.

La existencia de trastornos de carácter y desarrollo psicomotor (11,7 %), así como la relativa frecuencia de edad avanzada en

los padres (29,4 %), puede apuntar hacia la etiología antes considerada.

El 38,9 % fué sometido a terapia de tipo multidisciplinario. Cabe destacar en estos pacientes un comienzo de alimentación sólida tardío en el 23,5 %.

I) LINFOMAS: Como ya vimos anteriormente estos tumores pueden aparecer tras síndromes de inmunodeficiencias hereditarias, sin especificidad, lo que evidentemente sugiere un factor genético o hereditario. En nuestro estudio son neoplasias de incidencia disminuida desde la máxima cuantía en 1973, aunque su real frecuencia es difícil de evaluar dadas las dificultades diagnósticas que en ocasiones plantea con las leucemias y la enfermedad de Hodgkin (WOLLNER, 1976) (84). Dentro de la clasificación histológica apuntada, la forma de linfoma linfocítico difuso bien o mal diferenciado ha sido la más frecuente (78,9 %), siendo su localización casi habitual abdomen (73,7 %) o torax (15,7 %). El predominio del sexo masculino hallado (68,4 %), es igualmente frecuente en otras series.

El 89,4 % de los niños consultaron dentro del 1º año de comienzo de la clínica, cifra similar al 80 % referida por WOLLNER (1976) (84). Aunque se considera que estos tumores alcanzan su máxima incidencia después de los 5 años (MILLER, 1977) (55), en nuestra serie tan solo el 21,1 % rebasaba esta edad, si bien existían en todos los grupos de edades estudiadas.

La coincidencia de un relativo alto índice de primogenitura (50 %) y de un 33,3 % de padres de edad superior a los 40 años, son datos que abogan a favor del factor hereditario o congénito de estos tumores, pese a su más tardía aparición clínica en relación a

otros tumores de posible origen embrionario.

Sin embargo, no aparecieron malformaciones asociadas en este grupo, pero si 1 caso de leucemia concomitante, que puede quizás explicarse por la tendencia a la transformación leucémica que sufren estos tumores (SULLIVAN, 1977)(72).

La mayoría de estas neoplasias son tributarias de terapia combinada, 73,7 % en nuestra serie. Las metástasis óseas han estado presentes al diagnóstico en el 6,2 % de nuestros casos.

J) ENFERMEDAD DE HODGKIN: De características etiológicas similares a los anteriores, suelen localizarse más frecuentemente en cuello (MARSDEN y STEWARD, 1976)(49), 66,7 % de nuestros casos. Su baja incidencia se encuentra mantenida en los últimos años de nuestra serie. Generalmente se ha presentado más en varones (66,7 %) y en familias de mejores condiciones socioeconómicas (66,6 %). Su aparición es tardía, al igual que los linfomas, con un 50 % por encima de los 5 años, y sin ningún caso antes del 1º año de edad. Su intervalo clínico hasta el momento del diagnóstico ha sido muy variable. La forma histológica de celularidad múltiple, de peor pronóstico junto a la de escaso componente linfocitario, ha sido la única observada.

Son tumores susceptibles en muchos de ellos de terapia combinada, realizada en el 83,3 % de nuestros casos; con ausencia de metástasis óseas en el momento del diagnóstico.

Los hallazgos diferentes para distintas comunidades económicas han permitido apuntar en estos tumores, posibles factores etiológicos ambientales.

K) NEUROBLASTOMA: Al ser el tumor sólido más frecuente de la

infancia, como antes señalábamos, ha sido objeto de estudios exhaustivos. Las 3/4 partes de los casos aparecen en los primeros 4 años de vida (WILLIAMS y DONALDSON, 1977)(83), corroborando este hecho nuestros hallazgos con un 70 % hasta los 3 años. Su frecuencia se encuentra estabilizada tras tendencia regresiva, desde 1972, en nuestra investigación, si bien su incidencia real es difícil de determinar dado que estos tumores tienen descrita la posible regresión espontánea "in situ" (WILLIAMS y DONALDSON, 1977)(83).

El neuroblastoma (70 %) y el ganglioneuroblastoma (28 %) serían las formas histológicas más frecuentes, confirmando los hallazgos de otras revisiones. Aunque ya el 70 % parece tener metástasis en el momento del diagnóstico (GROSS, FARBER y MARTIN, 1959)(28) las de localización ósea se presentaron solo en el 20,4 % de nuestros estudios.

Las variaciones estacionales (LEE, 1967)(41) o las anuales (MILLER ET AL., 1968)(50), han sugerido una etiología virásica en estos tumores, no comprobada.

Aunque hemos hallado malformaciones asociadas, en la forma descrita, en el 6 % de estos tumores, no parecen existir defectos que excedan de su habitual incidencia en estos tumores.(MILLER ET AL., 1968)(50).

El abdomen y torax (más del 60 % entre ambos) serían las localizaciones más frecuentes, como en otros estudios. Aparecen más en hembras (56 %) y en mejores condiciones socioeconómicas familiares (64 %).

Aunque el tratamiento multidisciplinario o combinado es muy empleado, 80 % de nuestros casos, no parece haber conseguido las

mejorías espectaculares obtenidas para otras neoplasias como los tumores de Wilms o rhabdomyosarcomas (EVANS, D'ANGIO y KOOP, 1976) (20).

L) ANTECEDENTES FAMILIARES: Observando los valores obtenidos en comparación con el grupo testigo, tan solo rhabdomyosarcomas, tumores del SNC y neuroblastomas alcanzan incidencias superiores, especialmente en lo referente a antecedentes múltiples, que igualmente son más elevados en otras neoplasias como tumores de Wilms y linfomas. Estos datos nos hablarían a favor de un factor hereditario o embrionario en estos tumores, no tanto quizás con un sentido de especificidad, sino como una susceptibilidad a la acción cancerígena, y que explicaría la presencia de enfermedades preneoplásicas como sucede con neurofibromatosis y esclerosis tuberosa en relación a gliomas (MILLER, 1977)(55).

No hemos considerado significativos los resultados en cuanto a la valoración de los antecedentes de tuberculosis o diabetes. Otros antecedentes como consanguinidad o coexistencia en varios hermanos tienen solo carácter aislado en su aparición.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El cáncer infantil aunque mucho menos frecuente que en la edad adulta, es sin embargo, una importante fuente de mortalidad en los primeros 15 años de vida.

Sus diferentes características en relación a otras edades tales como el momento de aparición, habitualmente por debajo de los 5 años; su naturaleza histológica derivada de su frecuente carácter embrionario; su especial período de riesgo en la presentación de recidivas, su distinta clínica, así como la respuesta terapéutica a los distintos métodos empleados, han hecho que su estudio ofrezca numerosos puntos de interés.

Es indudable que el diagnóstico y tratamiento están basados en muchas ocasiones en los aspectos etiopatogénicos y clínicos conocidos del tumor. Es por ello que numerosos estudios, pese a las dificultades de obtener conclusiones siempre aprovechables, han tratado estos problemas. La observación de numerosos casos, a lo que ha contribuido de forma significativa el Registro de Tumores, ha permitido conocer la fenomenología de presentación de las diferentes neoplasias, y en consecuencia las circunstancias que puedan haber condicionado la aparición de los mismos, sugiriendo una serie de hipótesis etiológicas.

Se han analizado así, factores ambientales (radiaciones, medicamentos, virus, etc...), factores familiares o del huésped (genética, inmunología, coincidencia de malformaciones congénitas, aparición simultánea o sucesiva de varios casos familiares de una misma o distinta neoplasia...); con diferente resultado en cuanto a las conclusiones obtenidas, pero que han ofrecido numerosas posibi-

lidades de investigación en este sentido.

Por tanto, considerando la observación clínica como una importante fuente de conocimiento etiopatogénico, contribuimos al mismo con el presente trabajo, estudiando una serie de 173 tumores en un medio hospitalario pediátrico, bajo diferentes aspectos que puedan haber participado o coexistido en la presentación de los mismos.

Se ha procedido a un estudio epidemiológico de tipo descriptivo en relación al tumor (naturaleza histológica, frecuencia, localización, recurrencias óseas...), al tiempo (intervalo clínico, incidencia...), al entorno familiar (habitat, antecedentes familiares.) y en relación al huésped afecto de la neoplasia (edad, sexo, primogenitura, peso al nacer, alimentación, carácter y desarrollo psicomotor, etc...).

Estas circunstancias, anteriormente comentadas y contrastadas a la luz de otras experiencias, nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

- 1.- Los tumores infantiles representan alrededor del 7-8 por mil de los enfermos hospitalarios.
- 2.- En nuestro medio, el neuroblastoma es el tumor sólido más frecuente en la infancia, seguido en orden de frecuencia por tumores de Wilms, tumores del SNC e histiocitosis.
- 3.- La relación tumores sólidos/linfomas es aproximadamente de 6/1.
- 4.- La presencia de metástasis o localizaciones óseas a distancia en un número importante de enfermos, justifica el empleo del mapa óseo en el momento del diagnóstico de los mismos.
- 5.- El uso frecuente de terapia específica o multidisciplinaria

ria en estos tumores, así como su control diagnóstico y evolutivo confiere una gran importancia a la existencia de una Sección Oncológica en un Hospital Pediátrico.

6.- No encontramos un aumento de la incidencia tumoral en los últimos años, con una cierta tendencia a la estabilización.

7.- Las malformaciones asociadas a los tumores son raras en nuestro estudio.

8.- La gran mayoría de los pacientes consultaron dentro de los 6 primeros meses de evolución clínica.

9.- Más del 80 % de los niños con tumores tienen 5 o menos años de edad, con un ligero predominio del sexo masculino.

10.- En general, la primogenitura, prematuridad en su incidencia y el carácter o desarrollo psicomotor del niño, no influyen en la aparición de estos tumores, al igual que la alimentación seguida en los comienzos de la vida.

11.- La edad de los padres y las condiciones familiares de residencia y socioeconómicas, no han mostrado influencia significativa, por regla general.

12.- Los teratomas son tumores muy frecuentes en el primer año de vida, especialmente en su localización sacrocoxígea o en gónadas como habituales. No se han relacionado con malformaciones congénitas y son más frecuentes en el sexo femenino y en medio rural.

13.- Los tumores de Wilms aparecen generalmente en los 3 primeros años de edad, sin predominio en cuanto al sexo, son escasamente bilaterales y son susceptibles en gran mayoría de terapia multidisciplinaria. No hemos encontrado asociadas a él muchas malformaciones, y en ningún caso las consideradas como características, siendo

frecuente entre sus antecedentes, en relación a otras neoplasias el peso elevado al nacer.

14.- El rhabdomyosarcoma, tumor considerado embrionario, no ha sido objetivado por nosotros antes del 1º año de edad y tampoco se han observado malformaciones asociadas. De predominio en varones no ha sido de aparición demasiado frecuente, siendo sometido a terapia multidisciplinaria en un gran porcentaje.

15.- El retinoblastoma se ha relacionado en nuestra serie con un relativo porcentaje importante de prematuridad, aunque sin anomalías destacables o tumores asociados. Ha aparecido con mayor frecuencia en medio urbano y familias de mejores condiciones socioeconómicas. No hemos observado ningún caso de bilateralidad.

16.- Los tumores del SNC se han presentado más en varones, con un importante grupo de edad más tardía. Sus formas histológicas más frecuentes son meduloblastomas y astrocitomas, contrastando la escasez de ependimomas en nuestra serie. La presencia de malformaciones asociadas ha sido rara, y su localización más habitual en tronco cerebral, fosa posterior y cerebelo.

17.- Los tumores hepáticos son más frecuentes en medio urbano y en familias de mejores condiciones socioeconómicas, sin que hayamos encontrado datos a favor del origen congénito, a excepción de su aparición en edades precoces, lo que contrasta en relación al hepatocarcinoma, tumor más raro en nuestra serie.

18.- La histiocitosis, comprendiendo un grupo de enfermedades sistémicas, se sitúan primariamente en región cráneo-facial con más frecuencia en nuestro estudio. Su incidencia es de tendencia regresiva y existen datos que apuntan hacia factores etiológicos

genéticos o congénitos.

19.- Los linfomas, con la forma histológica de linfoma linfocítico difuso como más frecuente y localización casi habitual en abdomen o torax, son tumores generalmente diagnosticados dentro del 1º año de evolución clínica, y con bastantes casos de presentación tardía. Se aprecian igualmente datos a favor de un origen hereditario o congénito en estas neoplasias.

20.- La enfermedad de Hodgkin aparece más en varones, y en familias de buenas condiciones socioeconómicas. De mayor localización cervical. Son frecuentemente de presentación a edades evanzadas, al igual que los linfomas, y como estos, susceptibles en gran medida de terapia multidisciplinaria. En nuestra serie la forma de celularidad múltiple ha sido la única existente.

21.- El neuroblastoma, como tumor sólido más frecuente, suele presentarse antes de los 4 años de edad, con formas de neuroblastoma y ganglioneuroblastoma en orden de frecuencia, y localizaciones de abdomen y torax como más habituales.

22.- La alta incidencia, por encima de los valores controles de antecedentes neoplásicos familiares, especialmente múltiples, en neuroblastomas, rhabdomyosarcomas y tumores del SNC, y en menor cuantía (solo antecedentes múltiples) para tumores de Wilms y linfomas sugiere un factor hereditario en estos tumores, particularmente en el sentido de susceptibilidad genética a la carcinogénesis.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AREY J.B.: Neoplasias y lesiones de aspecto neoplásico. En Tra-
tado de Pediatría. W.E. Nelson y cols. Tomo II, pág. 1776. Sal-
vat Ed. Barcelona. 1965

- 2.- ARTOLA W.M.de y RODRIGUEZ-BURGOS A.: El complejo mayor de histo
compatibilidad HLA.
Farmaes XXIII: 107, 1978

- 3.- BAILEY W.C., HOLADAY W.J., KONTRAS S.B. y CLATWORTHY W.W.Jr.:
Rhabdomyosarcomas in childhood.
Arch.Surg. 82: 943, 1961

- 4.- BERNSTEIN I.D. y WRIGHT P.W.: Inmunología e inmunoterapia de
las neoplasias infantiles.
Clin.Ped.Nort.(ed. esp.) 23: 93, 1976

- 5.- BODIAN M.: Neuroblastoma.
Pediat.Clin.North.Am. 6: 449, 1959

- 6.- BROSS I.D.J. y NATARAJAN N.: Leukaemia from low level radiation
identification of susceptible children.
New Engl. J. Med. 287: 107, 1972

- 7.- BROWN N.J. y LANGLEY F.A.: Teratomas and other genital tumours.
En Tumours in children. Ed. by H.B. Marsden y J.K. Steward. Cap
11, pág. 362. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1976

- 8.- CAVDAR A.O., ARCASOY A., GOZDASOGLU S. y DEMIRAG B.: Chloroma-like ocular manifestations in Turkish children with acute myelomonocytic leukaemia.
Lancet I: 680, 1971
- 9.- CLARKSON B.D. y BOYSE E.A.: Possible explanation of the high concordance for acute leukaemia in monozygotic twins.
Lancet I: 669, 1971
- 10.- CLEMMESSEN J.: Contributions of cancer registries to epidemiological research. Cancer Registry. Ed. by E. Grundmann and E. Pedersen. Pág. 119. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1975
- 11.- COLLINS V.P.: Wilms's tumor, its behavior and prognosis.
J. Louisiana Med. Soc. 107: 474, 1955
- 12.- CONKLIN J. y ABELL M.R.: Germ cell neoplasms of sacrococcygeal region.
Cáncer 20: 2105, 1967
- 13.- D'ANGIO G.J., MEADOWS A., MIKE V., HARRIS C., EWANS A., JAFFE N., NEWTON W., SCHWEISGUTH O., SUTOW W. y MORRIS-JONES P.: Decreased risk of radiation associated second malignant neoplasms in actinomycin-D treated patients.
Cáncer 37: 1177, 1976
- 14.- DARGEON H.W.: Neuroblastoma.

J. Pediat. 61: 456, 1962

- 15.- DAVIES J.N.P.: Some variations in childhood cancers throughout the world. Tumours in children. Ed. by H.B. Marsden y J.K. Stewart. Cap. 3, pág. 28. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1976
- 16.- EDITORIAL: Chromosomes and cancer.
Lancet II: 227, 1977
- 17.- EL-DOMEIRI A.A., HUVOS A.G., GOLDSMITH H.S. y FOOTE F.W.Jr.: Primary malignant tumours of the liver.
Cáncer 27: 7, 1971
- 18.- ESTAPE J.: Los registros de tumores: ¿quimera o realidad plausible?.
Rev. Quir. Esp. 2: 341, 1975
- 19.- EVANS A.E., D'ANGIO G.J. y KOOP C.E.: Cáncer infantil. Consideraciones básicas de diagnóstico y tratamiento.
Clin. Pediat. Nort. (ed. esp.) 23: 3, 1976
- 20.- EVANS A.E., D'ANGIO G.J. y KOOP C.E.: Diagnóstico y tratamiento del neuroblastoma.
Clin. Pediat. Nort. (ed. esp.) 23: 161, 1976

- 21.- FEDRICK J. y ALBERMAN E.D.: Reported influenza in pregnancy and subsequent cancer in the child.
Brit. Med. J. 2: 485, 1972
- 22.- FELMAN A., GLAZER N., MCSWEENEY W., NORTWAY W., SWISCHUK L. y GROSSMAN H.: Irradiación de la mujer embarazada.
Pediatrics (ed. esp.) 5: 61, 1978
- 23.- FRAUMENI J.F. Jr. y GLASS A.G.: Wilms's tumor and congenital aniridia.
JAMA 206: 825, 1968
- 24.- FRAUMENI J.F. Jr.: Genetic factors in the etiology of cancer. Cit. por R.W. Miller en Tumours in children. Ed. by H.B. Marsden y J.K. Steward. Cap. 2, pág. 14. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1976
- 25.- GATTI R.A. y GOOD R.A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency disease. A literature review.
Cáncer 28: 89, 1971
- 26.- GELBOIN H.V.: Cancer susceptibility and carcinogen metabolism.
New Engl. J. Med. 297: 384, 1977
- 27.- GROSS R.E., CLATWORTHY H.W. y MEEKER J.A.: Sacrococcygeal teratomas in infants and children.
Surg. Gynec. Obstet. 92: 341, 1951

- 28.- GROSS R.E., FARBER S. y MARTIN L.W.: Neuroblastoma sympatheticum: a study and report of 217 cases.
Pediatrics 23: 1179, 1959
- 29.- GRUNDMANN E.: The pros and cons of cancer registration. Cancer Registry. Ed. by E. Grundmann and E. Pedersen. Pág. 1. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1975
- 30.- HAGGARD M.E.: Otros tumores de la infancia: Teratoma. En Oncología Clínica Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 28, pág. 707. Ed. Labor.Barcelona. 1977
- 31.- HARDY P.C. y NESBIT M.E. Jr.: Familial neuroblastoma: report of a kindred with a high incidence of infantile tumours.
J. Pediat. 80: 74, 1972
- 32.- HERBST A.L., UFIELDER H. y POSKANZER D.C.: Adenocarcinoma of the vagin: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.
New Engl. J. Med. 248: 878, 1971
- 33.- ISHAK K.G. y GLUNZ P.K.: Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood.
Cáncer 20: 396, 1967
- 34.- JAFFE N.: Efectos colaterales tardíos del tratamiento (en el cán

cer infantil): esqueléticos, genéticos, del sistema nervioso central y oncógenos.

Clin. Pediat. Nort. (ed. esp.) 23: 233, 1976

35.- JENKIN R.D.T.: Tratamiento del tumor de Wilms.

Clin. Pediat. Nort. (ed. esp.) 23: 147, 1976

36.- JENSEN R.D. y MILLER R.W.: Retinoblastoma: epidemiologic characteristics.

New Engl. J. Med. 285: 307, 1971

37.- JONES P.G. y CAMPBELL P.E.: Malignant disease in childhood. Tumours of infancy and childhood. Pág. 1. Blackwell scientific publications. EE. UU. 1976

38.- JONES P.G. y CAMPBELL P.E.: Paediatric neoplasia. Tumours of infancy and childhood. Cap. 2, pág. 35. Blackwell scientific publications. EE. UU. 1976

39.- KURITA S. y KAMAI Y.: Genetics of familial leukaemia.

Jap. J. Hum. Genet. 14: 163, 1969

40.- LANE D.M. y LONSDALE D.: Tumores del tubo digestivo. Oncología Clínica Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 27, pág. 695. Ed. Labor. Barcelona. 1977

41.- LEE J.A.H.: Summer and death from neuroblastoma.

Brit. Med. J. 2: 404, 1967

42.- LI F.P. y FRAUMENI J.F. Jr.: Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome?.

Ann. Int. Med. 71: 747, 1969

43.- LI F.P.: Clinical studies of cancer etiology.

Cáncer 40: 445, 1977

44.- LUKES R.J. y BUTLER J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.

Cancer Res. 26: 1063, 1966

45.- LUKES R.J., CRAVER L.F., HALL T.C., RAPPAPORT H. y RUBEN P.: Report of the nomenclature committee.

Cancer Res. 26: 1311, 1966

46.- MARSDEN H.B. y STEWARD J.K.: Renal tumours. Tumours in children. Cap. 10, pág. 327. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 1976

47.- MARSDEN H.B. y STEWARD J.K.: Connective tissue tumours. Tumours in children. Cap. 9, pág. 282. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 1976

48.- MARSDEN H.B. y STEWARD J.K.: Epithelial and other rare tumours. Tumours in children. Cap. 12, pág. 408. Springer-Verlag. Berlin

Heidelberg-New York. 1976

- 49.- MARSDEN H.B. y STEWARD J.K.: Non-Leukaemic Reticuloendothelial tumours and leucosarcomas. Tumours in children. Cap. 5, pág. 98 Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1976
- 50.- MILLER R.W., FRAUMENI J.F. Jr. e HILL J.A.: Neuroblastoma: epidemiologic approach to its origins. Am. J. Dis. Child 115: 253, 1968
- 51.- MILLER R.W.: Fifty-two forms of childhood cancer: United States mortality experience. 1960-66. J. Pediat. 75: 685, 1969
- 52.- MILLER R.W.: Neoplasia and Down's syndrome. Ann. N. Y. Acad. Sci. 171: 637, 1970
- 53.- MILLER R.W.: Deaths from childhood leukaemia and solid tumours among twins and other sibs in the United States 1960-67. J. Nat. Cancer Inst. 46: 203, 1971
- 54.- MILLER R.W.: Aetiology of childhood cancer. Epidemiological approach. Tumours in children. Ed. by H.B. Marsden and J.K. Steward. Cap. 2, pág. 14. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1976
- 55.- MILLER R.W.: Etiología del cáncer en la infancia. Oncología Clí

nica Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols
Cap. 2, pág. 10. Ed. Labor. Barcelona. 1977

56.- MODAN B., BAIDATZ D., MART H., STEINITZ R. y LEVIN S.G.: Radia
tion induced head and neck tumours.

Lancet I: 277, 1974

57.- MONTGOMERY B.J.: La libertad de elección se extiende a los can
cerígenos.

JAMA (Ed. Esp.) 4: 423, 1978

58.- PENN I. y STARZI T.E.: A summary of the status of de novo can
cer in trasplant recipients.

Transplant. Proc. 4: 723, 1972

59.- PIKE M.C., WILLIAMS E.H. y WRIGHT B.: Burkitt's tumour in the
West Nile District of Uganda, 1961-5.

Brit. Med. J. 2: 395, 1967

60.- PLATT B.B. y LINDEN G.: Wilms's tumor: a comparison of 2 crite
ria for survival.

Cáncer 17: 1573, 1964

61.- RAGAB A.H., VIETTI T.J., PEREZ C.A. y BARRY D.H.: Tumores ma
lignos de las partes blandas. Oncología Clínica Pediátrica. W.
W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 29, pág. 555
Ed. Labor. Barcelona. 1977

- 62.- RAPP F. y REED C.L.: The viral etiology of cancer. A realistic approach.
Cáncer 40: 419, 1977
- 63.- RAPPAPORT : Cit. por N. Wollner
Clin. Pediat. Nort. (Ed. Esp.) 23: 371, 1976
- 64.- REY J. DEL: Concepto general de epidemiología y métodos epidemiológicos. Medicina Preventiva y Social. Higiene. G. Piédrola y otros. Cap. 2, pág. 19. Amaro Ed. Madrid. 1971
- 65.- SCHWARTZ R.S.: Another look at immunologic surveillance.
New Engl. J. Med. 293: 181, 1975
- 66.- SINKS L.F.: Tratamiento de muchas modalidades en las neoplasias pediátricas.
Clin. Pediat. Nort. (Ed. Esp.) 23: 111, 1976
- 67.- SMITH J.L.S. y BEDFORD M.A.: Retinoblastomas. Tumours in children. Ed. by H.B. Marsden y J.K. Steward. Cap. 8, pág. 245. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York. 1976
- 68.- SORBSBY A.: Bilateral retinoblastoma: a dominantly inherited affection.
Brit. Med. J. 2: 580, 1972
- 69.- STARLING K.A. y FERNBACH D.J.: Histiocitosis. Oncología Clínica

Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap: 15, pág. 413. Ed. Labor. Barcelona. 1977

70.- STEWART A. y BARBER R.: Epidemiological importance of childhood cancer.

Brit. Med. Bull. 27: 64, 1971

71.- STRONG L.C.: Genetic etiology of cancer.

Cáncer 40: 438, 1977

72.- SULLIVAN M.P.: Linfoma no hodgkiniano de la infancia. Oncología Clínica Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 14, pág. 383. Ed. Labor. Barcelona. 1977

73.- SULLIVAN M.P., HUSSEY D.H. y AYALA A.G.: Tumor de Wilms. Oncología Clínica Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 16, pág. 439. Ed. Labor. Barcelona. 1977

74.- SUTOW W.W., SULLIVAN M.P., RIED H.L., TAYLOR H.G. y GRIFFITH K.M.: Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma.

Cáncer 25: 1384, 1970

75.- SUTOW W.W.: Aspectos generales del cáncer en la infancia, Oncología Clínica Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 1, pág. 1. Ed. Labor. Barcelona. 1977

76.- TAPLEY N. duV. y TRETTER P.: Retinoblastoma. Oncología Clínica

- Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols.
Cap. 18, pág. 505. Ed. Labor. Barcelona. 1977
- 77.- TRUJILLO R., CORTABARRIA C., PEREZ J. y BUENO M.: Nuestra experiencia en oncología pediátrica. Primer estudio estadístico.
An. Esp. Pediat. 37: 37, 1976
- 78.- VALLETEAU M., GANANSIA R., HORS J., LEBEXIER A. y MORIN M.:
Cancer du rein familial et système H.L.A. Quatre cancers du rein gauche dans une fratrie.
Nouv.Press. Med. 24: 1539, 1974
- 79.- VIANNA N.J., GREENWALD P. y DAVIES J.N.P.: Extended epidemic of Hodgkin's disease in high school students.
Lancet I: 1209, 1971
- 80.- WALKER M.D.: Diagnóstico y tratamiento de los tumores cerebrales.
Clin. Pediat. Nort. (Ed. Esp.) 23: 131, 1976
- 81.- WILBUR J.R.: Tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos.
Clin. Pediat. Nort. (Ed. Esp.) 23: 171, 1976
- 82.- WILBUR J.R.: Tumores malignos del SNC. Oncología Clínica Pediátrica. W. W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols. Cap. 19 pág. 529. Ed. Labor. Barcelona. 1977
- 83.- WILLIAMS T.E. y DONALDSON M.H.: Neuroblastoma. Oncología Clíni-

- ca Pediátrica. W.W. Sutow, T.J. Vietti, D.J. Fernbach y cols.
Cap. 17, pág. 471. Ed. Labor. Barcelona. 1977
- 84.- WOLLNER N.: Linfoma de tipo distinto al Hodgkin, en niños.
Clin. Pediat. Nort. (Ed. Esp.) 23: 371, 1976
- 85.- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Datos de 1972 citados por P.G. Jones y P.E. Campbell. Malignant disease in childhood. Tumours of infancy and childhood. Pág. 1. Blackwell scientific publications. EE. UU. 1976
- 86.- YOUNG J.L.Jr y MILLER R.W.: Incidence of malignant tumors in U.S. children.
J. Pediat. 86: 254, 1975
- 87.- ZUELZER W.W. y COX D.E.: Genetic aspects of leukaemia.
Sem. Hemat. 6: 218, 1969