
Cáncer. Panorámica general. Aspectos básicos de la epidemiología, etiología, genética y diagnóstico

A. Cervera Bravo

Doctora en Medicina

Servicio de Pediatría, Hospital de Móstoles. Madrid

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7:423-439

Aurea Cervera Bravo, acerverab@mi.madridtel.es

Resumen

El cáncer infantil es raro, representando menos del 1% de todas las enfermedades malignas diagnosticadas anualmente, pero es la enfermedad que origina más muertes entre los 0 y los 14 años de edad, con una incidencia de 140/1.000.000 niños. La supervivencia global actual ha sobrepasado el 75%. Los principales avances en la investigación del cáncer han tenido lugar en los campos de la Genética y la Biología Molecular, en el conocimiento de los mecanismos moleculares que dan origen al cáncer a nivel celular. Eso ha contribuido a un mejor diagnóstico y tratamiento. Se comentan las bases epidemiológicas de los diferentes tipos de cáncer infantil, su etiología tanto en sus aspectos genético como medioambiental, así como las enfermedades familiares hereditarias que predisponen al cáncer. Finalmente se comentan aspectos prácticos sobre el diagnóstico del cáncer infantil en Atención Primaria.

Palabras clave: Cáncer, Niños, Epidemiología, Etiología, Carcinogénesis, Salud medioambiental.

Abstract

Childhood cancer is rare, comprising less than 1% of all malignancies diagnosed each year, but it is the disease that originates more deaths in children 0-14 years of age, with an annual incidence of 140/1,000,000 children. Actual survival has surpassed 75%. The principal advances in cancer research have taken place in Genetics and Molecular Biology, in the knowledge of the molecular mechanisms that originate cancer at the cellular level. This has contributed to a better diagnosis and treatment. The epidemiological bases of the different types of childhood cancer, its etiology both in its genetic and environmental aspects and the familial hereditary cancer predisposing syndromes are discussed. Finally, practical clues about childhood cancer diagnosis in paediatric primary care are commented.

Key words: Cancer, Children, Epidemiology, Etiology, Carcinogenesis, Environmental health.

Introducción

El cáncer en la infancia es una entidad muy rara que sólo representa el 0,5-1% del total de los cánceres^{1,2}. Sin embargo, sigue siendo la primera causa de mortalidad en niños de 1 a 19 años después de los accidentes³. De ahí la importancia de tratar esta entidad en una revista de Atención Primaria. En las últimas cuatro décadas ha pasado de ser una enfermedad prácticamente mortal a tener una supervivencia del 75% a los 5 años^{4,7}. A ello ha contribuido el hecho de que los tratamientos se realizan en el seno de ensayos clínicos dirigidos por grupos colaborativos pediátricos^{4,8}.

La incidencia anual oscila entre los diferentes países entre 1/6.000-1/14.000 en menores de 15 años^{2,7}. Esto supone que un pediatra general sólo verá de 2 a 4 niños con cáncer en su consulta a lo largo de su vida profesional. Sin embargo, sigue siendo importante el diagnóstico precoz⁹, por lo que siempre habrá que tenerlo en mente ante un niño con síntomas de origen incierto.

A diferencia del cáncer del adulto, en la mayoría de carcinomas en el niño la histología es muy diversa, por lo que los tumores se clasifican atendiendo a su histología y no a su lugar de origen, como se hace en el adulto. Además, el cáncer infantil tiene diferente origen y

comportamiento clínico (es de crecimiento rápido, agresivo e invasor, y más sensible a la quimioterapia¹⁰).

Los principales avances de los últimos años en el cáncer infantil se han dado en el campo de la genética, tanto en el descubrimiento de alteraciones genéticas que predisponen al cáncer^{2,11,12}, como en el de las alteraciones genotípicas que aparecen en ciertos tumores, que modifican el comportamiento celular (crecimiento, diferenciación y apoptosis o muerte celular programada). Eso ha permitido mejorar el diagnóstico, con el desarrollo de la biología molecular¹³ y el tratamiento, pues a la quimioterapia convencional se ha sumado la terapia dirigida a la célula diana, bien potenciando la inmunidad frente a las células cancerosas, o a través de la intervención molecular, diseñando agentes que interfieren a nivel molecular de forma específica con el proceso celular aberrante implicado en los diferentes tumores, lo que aumenta la eficacia y disminuye la toxicidad del tratamiento¹⁴. Así pues, en el futuro, el reto será seguir mejorando la supervivencia pero disminuyendo los efectos secundarios a largo plazo.

Epidemiología

La incidencia anual de cáncer infantil en Europa, según datos del proyecto ACCIS

(Automated Childhood Cancer Information System), es de 140/1.000.000 de niños de 0-14 años y de 157/1.000.000 de 0-19 años⁷. La incidencia parece que ha aumentado en las tres últimas décadas en un 1% anual en niños y en un 1,5% en adolescentes (15-19 años)⁷.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, un tercio del cáncer infantil corresponde a leucemias. De ellas, el 80% son leucemias linfoblásticas agudas (LLA) –la principal o común con inmunofenotipo pre-B precoz–, un 15% son leucemias mieloides agudas (LMA) y sólo un 5% leucemias crónicas^{2,7}. Detrás le siguen, por orden de frecuencia, los tumores del sistema nervioso central, los linfomas, el neuroblastoma, el nefroblastoma o tumor de Wilms, los sarcomas de tejidos blandos (el más frecuente el rhabdomyosarcoma), los tumores óseos (el osteosarcoma y el tumor de Ewing), el retinoblastoma, los tumores germinales y posteriormente los demás². Entre los tumores del SNC, la mitad corresponden a astrocitomas y el 20% son tumores primitivos neuroectodérmicos/meduloblastomas^{2,15}. Son los tumores del SNC los que tienen mayor mortalidad en el cáncer infantil¹⁵.

Existen diferencias en la incidencia de los diferentes tumores según los países¹⁶.

Así, por ejemplo, la incidencia más alta, casi un 20-30% más de LLA, corresponde a algunas poblaciones hispanas de Estados Unidos y a Costa Rica. Los linfomas de Hodgkin son más frecuentes en el este asiático y en el norte de África, donde se implica la contribución del virus de Epstein-Barr (VEB)^{2,16}. En África tropical y en Papúa Nueva Guinea, el tumor más frecuente es el linfoma de Burkitt y en prácticamente todos los casos se asocia con el VEB y la malaria como cofactor². El hepatocarcinoma en niños está asociado a la infección crónica por el virus de la hepatitis B, y por tanto es raro en Europa y EE.UU., y más frecuente en países de Asia y África².

El tipo de tumor varía según la edad. Los tumores embrionarios, como el retinoblastoma, el nefroblastoma y el hepatoblastoma, prácticamente desaparecen a partir de los 10 años, mientras que otros cánceres se hacen más frecuentes como los linfomas, los carcinomas, los tumores germinales y los de origen óseo. En los adolescentes los linfomas representan el 25% y los carcinomas el 20% del total. Las leucemias son especialmente frecuentes en la franja de 1 a 4 años (41%) y los tumores del SNC en los niños de 5 a 9 años (28%)⁷ (Figura 1). Los tumores neonatales son muy raros; sólo representan el 2% del total

Figura 1. Distribución de los diferentes tipos de cáncer infantil por grupos de edad. (Fuente: proyecto ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System.²⁾)

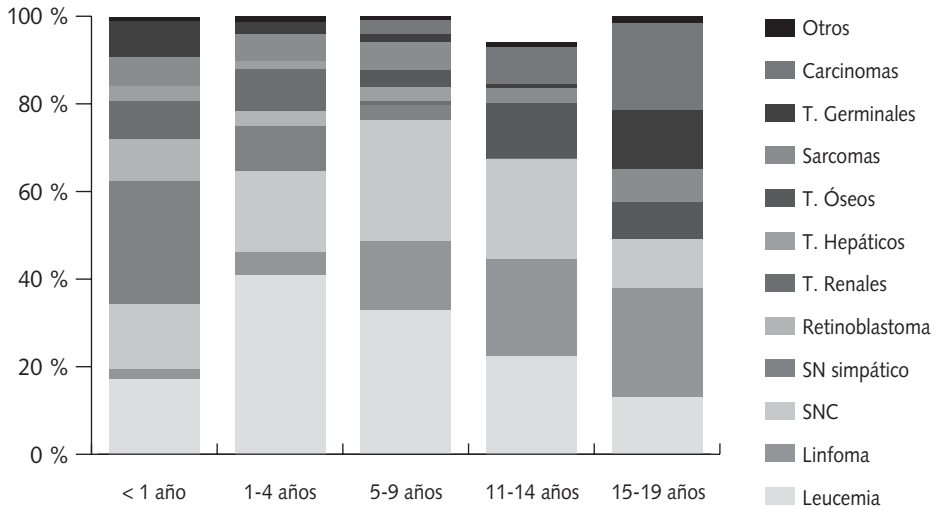
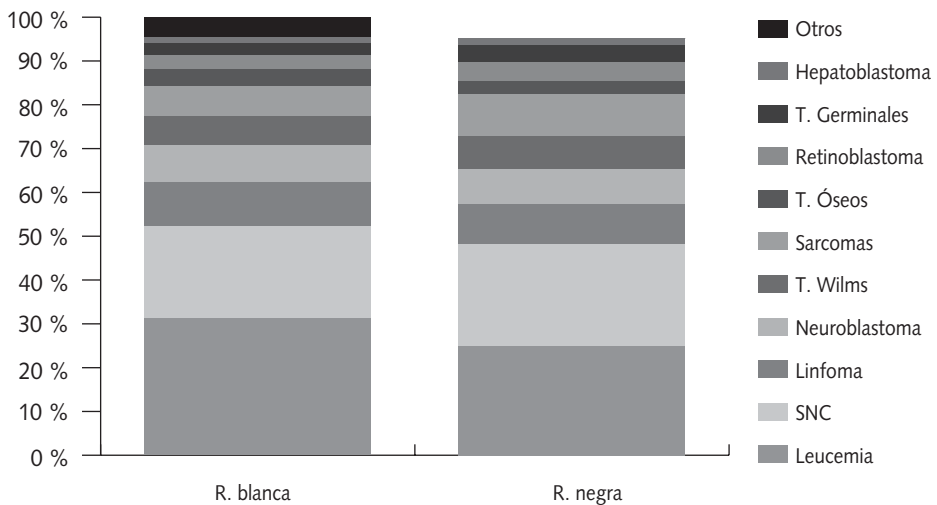


Figura 2. Incidencia de los diferentes tipos de cáncer infantil en las razas blanca y negra. (Fuente: Stiller.²⁾)



de las enfermedades malignas infantiles, se presentan como una masa al nacimiento y los dos tumores principales son el neuroblastoma y el teratoma¹⁷.

Además, existen diferencias por raza, de manera que en la raza negra las leucemias son menos frecuentes, el tumor de Ewing es excepcional, y en cambio es más frecuente el tumor de Wilms y el rhabdomyosarcoma (Figura 2). También existen diferencias por sexos, siendo las enfermedades hematológicas malignas más frecuentes en los niños, especialmente los linfomas, donde de dos tercios a tres cuartos de los pacientes son varones¹⁸.

Etiología

La etiología del cáncer sigue siendo en gran parte desconocida. En niños, una mayor proporción de los cánceres se asocia a enfermedades familiares, pero para la mayoría de ellos su origen es multifactorial, combinándose por un lado una especial susceptibilidad del huésped –ligado a veces a trastornos congénitos que provocan anomalías genéticas– y, por otro, una exposición ambiental a carcinógenos¹⁹. Los factores de riesgo conocidos, como son las dosis terapéuticas de radiación ionizante junto con los trastornos genéticos heredados, contribuyen juntos al 5-

10% de los cánceres infantiles²⁰. En general se considera que el cáncer tiene una base genética: células normales sufren una transformación progresiva, tras la adquisición multiseccional de mutaciones en su genoma, provocando finalmente la proliferación incontrolada de un clon celular en un determinado tejido, que escapa a los procesos naturales de senescencia (apoptosis o muerte celular programada) por lo que se inmortaliza ese clon y su crecimiento se hace indefinido. Finalmente, puede aparecer la capacidad de invasión de tejidos anexos y distantes (metástasis)²¹.

La alteración genómica puede afectar a los oncogenes, a los genes supresores, a los genes reparadores y a los interruptores²¹ (los que regulan las cascadas de señales intracelulares, como las quinasas, fosforilasas y factores de transcripción, aunque algunos autores los incluyen dentro del grupo de los oncogenes²²). Se origina por factores intrínsecos o extrínsecos. Los factores intrínsecos pueden incluir errores congénitos en la replicación del ADN o daño producido por radicales libres generados por procesos metabólicos. Los factores extrínsecos son las radiaciones ionizantes, la radiación ultravioleta, los carcinógenos químicos y los agentes biológicos (virus, bacterias y hongos)^{8,21-23}.

En el niño, los distintos tipos de células tumorales que dan origen al cáncer y su edad de aparición orientan hacia un posible comienzo intra-útero¹². Esto se ha confirmado con algunas formas de leucemia, gracias a la concordancia de ésta en gemelos homocigotos que comparten la circulación fetal²⁴. Así, el riesgo de desencadenar leucemia en el gemelo sano es muy alta (alrededor del 100%) si aparece la leucemia (una LLA) en el primer año de vida y del 10-15% si lo hace entre 1-5 años (y muy raro, en cambio, si aparece después de los 6 años). En el caso de la LLA del lactante, las células leucémicas concordantes en gemelos tienen generalmente un gen de fusión *MLL* en *11q23* con otro gen, que desencadena la enfermedad rápidamente. En la LLA en niños de 2-5 años, el gen de fusión es el *TEL/AML1*, que es el más corriente en la LLA común y con mejor pronóstico. Este gen anormal ya está probablemente presente en algunas células sanguíneas al nacimiento en ambos gemelos, aunque se necesita una mutación adicional, que justifique la discordancia del 85-90%²⁴.

Mecanismos de la oncogénesis

Genes supresores

Su función primordial es la de frenar la proliferación celular. Se conocen una

veintena de genes; unos regulan de forma negativa la transcripción (reproducción del ADN en ARNm) y el ciclo celular, siendo los más conocidos los genes del retinoblastoma (*Rb*), el *p53* y el gen *WT1* (principal gen del tumor de Wilms), todos ellos asociados con tumores infantiles. Los productos proteicos de esos genes se localizan en el núcleo, interaccionan con el ADN y actúan como factores inhibitorios de la transcripción^{21,22}. Otros genes inhiben el crecimiento celular por medio de factores solubles que inhiben receptores de superficie (como el *BRCA-1*, secretado por el epitelio de la mama que se une a receptores de células vecinas) o a través de moléculas de superficie que contribuyen a las interacciones intercelulares o con la matriz (como el *DCC*, *deleted in colon cancer*), perdiéndose la regulación de la proliferación celular. Otros actúan regulando las vías transductoras de la señal, como el *NF-1* (gen implicado en la neurofibromatosis tipo 1)²².

El concepto de genes supresores de tumores apareció tras los estudios epidemiológicos de Knudson, que llevaron al modelo de oncogénesis de "doble impacto". La alteración aislada de una de las dos copias del gen supresor (primer impacto) es insuficiente para la transformación maligna, pues el alelo

normal garantiza el correcto funcionamiento de la proteína codificada. Se necesita el "segundo impacto" (segunda mutación) para la pérdida completa del gen funcional restante. Muchos de estos genes supresores están implicados en la aparición de los síndromes hereditarios de cáncer (Tabla I). En ellos la pérdida de la primera copia del gen supresor aparece ya de forma constitutiva en la línea germinal, y la segunda mutación es adquirida en la célula somática²².

Oncogenes

Su función normal es la regulación positiva de las rutas de señalización de la proliferación y diferenciación celulares, denominándose entonces proto-oncogenes. Al transformarse en oncogenes, la señal mitogénica se mantiene permanentemente activa, escapando a la regulación inhibitoria de factores o señales externas. Se han identificado más de 50 oncogenes que actúan a diferentes niveles: como factores de crecimiento, o sus receptores, como proteínas transductoras de la señal o como factores de transcripción²¹. Aquí una sola copia del proto-oncogén puede ser suficiente para la transformación maligna²². Como ejemplo está la traslocación conocida como cromosoma de Filadel-

fia, t(9;22) –presente en la leucemia mieloide crónica y en algunas LLA con muy mal pronóstico– que produce la proteína de fusión bcr-abl con mucha mayor actividad tirosín-quinasa que el c-abl normal (la actividad tirosín-quinasa transmite dentro del citoplasma la señal generada en la superficie celular desde el receptor activado). Otro ejemplo son los factores de transcripción, como el oncogén N-myc, sobre-expresado en neuroblastomas de mal pronóstico, etc.

Errores en la replicación y reparación del ADN (genes reparadores)

Muchos factores ambientales provocan daño en el ADN, produciéndose mutaciones espontáneas, pero son reparadas por la existencia de una sofisticada maquinaria molecular encargada de esa función. Cuando faltan o están alterados estos genes reparadores, los errores pueden acumularse en el genoma y si se afectan los genes supresores de tumores o los oncogenes, se puede desarrollar el cáncer²².

Hay enfermedades hereditarias que producen una alteración de estos genes y predisponen al cáncer, como la xerodermia pigmentosa, la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia o el Síndrome de Bloom. En estos casos, como

en los tumores supresores, se necesita que ambos alelos de los genes reparadores del ADN estén afectados^{21,22}.

Anomalías cromosómicas

Las mutaciones en los genes pueden ser puntuales, cambios en un solo nucleótido, o groseras, afectando a los cromosomas. Esta alteración puede darse como traslocaciones, inversiones, deleciones o amplificaciones, pero también puede producirse la pérdida o la ganancia de un cromosoma completo. Se conocen múltiples traslocaciones asociadas a diferentes tipos de leucemias infantiles y linfomas^{18,22}. Estas traslocaciones pueden producir proteínas de fusión que activan la señal de transducción como el cromosoma Filadelfia, o crean genes de fusión como el *TEL-AML1* [t(12;22)] de la LLA activándose la transcripción o el *PML-RAR α* [t(15;17)] de la leucemia promielocítica, que produce una parada en la diferenciación celular²⁵, o activan factores de transcripción como el *c-myc* [t(8;14)] en el linfoma de Burkitt, o bloquean la apoptosis por la activación del *bcl-2* [t(14;18)], en el linfoma de células-B^{4,25}. Con menor frecuencia, aparecen traslocaciones en tumores sólidos, como la t(11;22) del tumor de Ewing. Las deleciones pueden suprimir un gen supresor (por ejemplo el Rb en 13q14

del retinoblastoma y osteosarcoma o el *WT1* en 11p13 del tumor de Wilms). Por último, la amplificación genética produce un aumento en el número de copias de un gen, generalmente un oncogen. Esto se observa en la amplificación del gen *N-myc* en el neuroblastoma: un número superior a 10 copias se asocia a mal pronóstico²².

Síndromes hereditarios de cáncer

La presencia de oncogenes o la ausencia de genes supresores de tumores, heredadas, incrementan el riesgo de desarrollar cáncer y además favorece la aparición precoz del mismo. La Tabla I muestra las enfermedades hereditarias más frecuentes que predisponen al cáncer. En el caso de la pérdida de un gen supresor (el primero de los dos "impactos" de Knudson), el riesgo de perder el segundo alelo y, por tanto, de desarrollar un tumor, es mucho más alto. Por ello se comportan con carácter autosómico dominante. También, como se ha comentado, hay alteraciones heredadas que sin afectar a genes cancerosos, incrementan el riesgo de padecer cáncer, por alterarse los mecanismos de reparación del ADN, como la ataxia-telangiectasia, el S. de Bloom, la anemia de Fanconi y la xerodermia pigmentosa (Tabla II)¹². Aquí es necesaria la ausen-

Tabla I. Genes afectados en los síndromes hereditarios de cáncer (todos con carácter autosómico dominante)

Gen	Locus	Tipo gen	Tumores	Síndromes hereditarios de cáncer
p53	17p13	Gen supresor	Carcinoma adrenocortical	S. de Li-Fraumeni
CHK2	22q12	Gen supresor	Sarcoma de tejidos blandos	
SNF5	22q11	Gen supresor	Osteosarcoma, tumores del SNC	
Rb	13q14	Gen supresor	Retinoblastoma, osteosarcoma, tumor pineal	Retinoblastoma familiar
FWT-1	17q12-21	Gen supresor	Tumor de Wilms	S. Familiar de T. de Wilms
FWT-2	19q13	Gen supresor	Tumor de Wilms	S. Familiar de T. de Wilms-2
NF-1	17q11	Gen supresor	T. de Wilms, tumores neurales, leucemia, t. de tejido blando	Neurofibromatosis-1
NF-2	22q12	Gen supresor	Neuroma acústico, meningioma	Neurofibromatosis-2
MSH2	2p22	Gen supresor	LLA, LNH, glioma	Múltiples manchas café con leche
MLH1	3p21			Múltiples manchas café con leche
BRCA-1	17q21	Gen supresor	Ca. de mama, Ca. de ovario	S. familiar de Ca de mama y ovario
BRCA-2	13q12.3	Gen supresor	Cáncer de mama	S. familiar de Ca. mama
VHL	11q13, 3p26-p25	Gen supresor	Ca. de células renales, tumores vasculares	S. von Hippel-Lindau
APC	5q21	Gen supresor	Carcinoma colorectal, meduloblastoma, hepatoblastoma	Poliposis adenomatosa familiar
p16	9p21	Gen supresor	Melanoma	Melanoma familiar
PTCH	9q31	Gen supresor	Ca. de células basales, meduloblastoma, fibroma ovárico	S. de Gorlin
RET	10q11	Oncogen	Ca. de tiroides y paratiroides, feocromocitoma	MEN tipo 2

cia de los dos alelos del gen para que se manifiesten clínicamente. Por ello se comportan como autosómicas recesivas. Y por último, varios síndromes de

inmunodeficiencia también se asocian a una mayor susceptibilidad para desarrollar linfomas y leucemias (Tabla III)^{2,11,22}.

Tabla II. Principales enfermedades con trastornos en la reparación del DNA

Síndrome	Herencia Incidencia	Tipo cáncer	Clínica asociada	Locus	Gen	Función del gen	Laboratorio
Ataxia-telangiectasia	AR, 1/40.000- 100.000	Linfoma, leucemia	Telangiectasia, inmunodeficiencia, ataxia, radio- sensibilidad	11q22	ATM	Respuesta al daño del DNA	↑ de αfetoproteína, hipersensib. a radiación ionizante con roturas cromos.
Anemia de Fanconi	AR, 1/300.000	LMA Ca. epidermoid	Pancitopenia, talla baja, anomalías cong. (piel, óseas,...)	16q24.3 9q22.3 3p25.3 6p21-22 11p15 9p13 2p16	FANCA FANCB FANCC FANCD1 FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCL	Todos envueltos en la reparación del ADN. FANCD1: ha descu- bierto ser reciente- mente BRCA2	Hipersensib. a agentes alquilant. (Diepoxibutano y Mitomicina C) inducen roturas cromosómicas
S. de Bloom	AR, Algunos cientos descritos; ↑ judíos askenazis	Leucemia, linfoma. Ca. piel	Talla baja, lesiones eritematosas por sensibilid. a luz solar	15q26.1	BLM	ADN helicasa	↑ intercambio de cromátides hermanas
Xerodermia pigmentosa	AR, 1/ 1.000.000 ↑ en japoneses	Ca. piel	Pigmentación cutánea, queratosis, queratitis, conjuntivitis	9q34 2q21 3p25 19q13.2 11 16p13.3 13q32	XPA XPB XPC XPD XPE XPF XPG	Reparación en la excisión de nucleótidos	Ensayo en la síntesis de ADN no programado

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante; LMA: leucemia mieloide aguda. (Modificado de Tischkowitz.¹²)

Tabla III. Síndromes de inmunodeficiencia y otros (miscelánea) que predisponen al cáncer

Síndrome	Herencia	Locus	Gen	Tipo de cáncer
<i>Inmunodeficiencias:</i>				
S. de Wiskott-Aldrich	Ligado al X	Xp11	WAS	Linfoma no-Hodgkin (LNH)
Inmunodeficiencia variable común	Variada	Varios	Varios	Linfoma
Agammaglobulinemia lig.-X	Ligada al X	Xq21-22	BTK	Linfoma
Déficit de IgA	AD	6p21	IGAD1	Linfoma
Inmunodeficiencia combinada severa	Ligada al X	Xq13	IL2RG	Linfoma
Enfermedad de Duncan	Ligada al X	Xq25	Varios	Linfoma
<i>Miscelánea:</i>				
Anemia de Blackfan-Diamond	Variada	Varios	Varios	LMA, osteosarcoma
S. de Shwachman-Diamond	AR	7q11	SBDS	Mielodisplasia, LMA
S. de Sotos	Esporádico	5q35	NSD1	Variados
Esclerosis tuberosa	AD	9q34	TSC1	Astrocitoma
		16p13	TSC2	subependimario de células gigantes
Tirosinemia	AR	15q23-25	FAH	Carcinoma hepatocelular

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante. (Modificado de Stiller.²)

Predisposición genética al cáncer, no heredada

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el prototipo de tumor por alteración de un gen supresor, el gen del RB1, a través del cual Knudson estableció su teoría del doble impacto. Este gen juega un papel importante en la regulación del ciclo celular²². La primera

mutación en los casos genéticos puede aparecer al nacimiento, originada en las células germinales (y, por tanto, presente en todas las células del organismo), y la segunda aparece de forma adquirida más tardía, en las células tumorales. El 40% del los retinoblastomas son constitucionales, por mutaciones en la línea germinal del gen RB1¹¹. La mayoría de ellos son mutaciones *de novo*, no here-

dadas, aunque una vez aparecidas se transmiten a las siguientes generaciones. Estos pacientes desarrollan tumores bilaterales (30%) o unilaterales (10-15%) antes de los 5-6 años de edad. Las formas unilaterales constitucionales suelen ser multifocales, aunque un 2% de casos unilaterales unifocales también son genéticos². El riesgo de aparición de tumores en la siguiente generación para los pacientes con la mutación en el gen del RB1 es del 45%, consistente con una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 90%. Por ello se reco-

mienda la exploración oftalmológica regular bajo anestesia general hasta los 5 años de edad. El 60% de los retinoblastomas restantes son esporádicos. Los supervivientes de las formas constitucionales tienen una gran riesgo de desarrollar tumores secundarios (riesgo relativo, RR=60), generalmente osteosarcomas, melanomas o tumores cerebrales².

Tumor de Wilms

El riesgo de tumor de Wilms es mayor en ciertos síndromes congénitos, la mayoría de ellos esporádicos, no familiares,

Tabla IV. Genes asociados con predisposición a tumor de Wilms

Nombre	Riesgo de Tumor de Wilms	Clínica	Genes afectados
T. de Wilms-aniridia, anomalías genitourinarias-mentales	30-50%	Aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental	Delección d WT1 (t. de Wilms) y del PAX6 (aniridia) del 11p13
S. de WAGR (retraso mental)			
S. de Beckwith Wiedeman	< 10%	Exonfalos, macroglosia, hiperinsulinismo, hemihipertrofia	Posiblemente más de un gen en 11p15 inactivados por mutación o anomalías de "imprinting"
S. de Denys Drash	30-50%	Esclerosis mesangial difusa, genitales ambiguos	Mutaciones "missense" en WT1
Hemihipertrofia aislada	<2%	Hemihipertrofia	
T. de Wilms familiar	15-30%	<1% de todos los t. de Wilms	FWT1 17p, FWT2 19q13
<i>No-sindrómicos</i>			
WT1	5-10% casos esporádicos		WT1

(Obtenido de Tiskowitz¹³)

y a diferencia de lo que ocurre en el retinoblastoma, aquí están implicados diferentes genes (Tabla IV) y el riesgo degenerativo maligno sólo aparece en el riñón. Se asocia con el síndrome de WAGR (aniridia, genitales ambiguos, retraso mental) y el de Denys-Drash (anomalías del sistema urogenital) en donde se afecta el gen WT1 (locus 11p13) y en ambos casos el riesgo de tumor de Wilms es de un 30-50%^{11,12,22}. Dicho gen codifica una proteína que actúa como factor de transcripción para elementos reguladores del crecimiento²². En estos casos se recomienda un seguimiento estrecho, realizando ecografías cada 3-4 meses hasta los 6-7 años de edad¹². En el síndrome de Beckwith-Wiedemann (macrosomía, hemihipertrofia, onfalocéle, hiperinsulinismo y otras manifestaciones de hiperplasia somática) o en la hemihipertrofia, el locus parece ser diferente y el riesgo de tumor es menor. Los casos familiares de tumor de Wilms suponen sólo el 1%¹¹ y afectan a 2 locus diferentes² (Tabla I).

Causas ambientales de cáncer

Se conoce realmente muy poco sobre los factores medioambientales que inducen la aparición de cáncer. La investigación en estos últimos 20 años ha revelado algunas asociaciones consistentes

que han llevado al reconocimiento de nuevos riesgos. El estudio de las variaciones epidemiológicas del cáncer en los diferentes países también ha contribuido a ello, porque esos cambios se atribuyen a factores ambientales^{16,20}. Así, por ejemplo, se achaca la mayor incidencia de LLA en países desarrollados a las infecciones virales aparecidas después del periodo de lactancia por una mejor higiene. La proliferación de células B y sus precursores desarrollada durante las infecciones en este periodo, aumentaría la posibilidad de mutaciones y, por tanto, de desarrollo de LLA. En cambio, la posibilidad de infecciones precoces (como ocurre en países en desarrollo o por acudir a guarderías) disminuiría su incidencia^{20,26}. El supuesto efecto protector de la lactancia materna en este contexto es controvertido^{26,27}.

La radiación ionizante terapéutica aumenta el riesgo de cáncer cerebral y osteosarcomas y menos de otros tumores^{15,16,28}. Si es intraútero incrementa el riesgo de leucemia (tanto LLA como LMA) y menos el de tumor cerebral^{18,20,29}.

Los pesticidas también se han relacionado con LLA y LMA²⁰, tumor cerebral¹⁵ y otros tumores²⁰. La exposición a tabaco paterno^{15,20} o materno durante el embarazo^{18,30} también aumenta el riesgo de tumor cerebral o leucemia res-

pectivamente. La exposición paterna pre-concepcional parece tener un impacto mayor dado que sus células germinales están en constante proceso de espermatogénesis y por tanto replicando ADN y son más vulnerables a mutaciones, mientras que los ovocitos ya están formados al nacimiento²⁹. Otros agentes químicos como la exposición profesional a pintura o derivados del petróleo o los compuestos N-nitrosos (como los producidos con la ingesta en embarazadas de carne quemada o ahumados), también se han implicado en el desarrollo de diversos tipos de tumores infantiles^{15,20}. En contraposición, parece que la ingesta materna de antioxidantes como las vitaminas C y E, el ácido fólico y los vegetales y frutas actúa como factor protector^{15,18}.

La medicación citotóxica, a su vez, incrementa el riesgo de cáncer: las epipodofilotoxinas (como el etopóxido) lo hacen sobre la aparición de la LMA (con reagrupamiento del gen MLL) y los alquilantes sobre las leucemias con pérdidas de los cromosomas 5 y 7 y los osteosarcomas¹⁸⁻²⁰. El efecto de los contraceptivos orales pre-concepcionales o durante el embarazo o las terapias hormonales para la reproducción asistida aumentando el riesgo de cáncer infantil es controvertido^{18,31}.

En cuanto a las infecciones, parecen contribuir en un 15% a la aparición de cáncer en el hombre²⁹. Entre los virus, el poliomavirus se ha asociado a tumores cerebrales, el papilomavirus al retinoblastoma –además del cáncer cervical–, el VEB al linfoma de Hodgkin y al linfoma de Burkitt (sobre este último, se ha implicado en prácticamente la totalidad de los casos africanos y en el 30% de los de Occidente²⁰), los virus de la hepatitis B y C al hepatocarcinoma, el HTLV-1 a la leucemia/linfoma de linfocitos T, y el HHV-8 y HIV al sarcoma de Kaposi^{18,20,29}; el *Helicobacter pylori* se asocia al cáncer gástrico y el *Schistosoma haematobium* al cáncer de vejiga¹⁵.

El parto prematuro (con peso inferior a 1.500 g) se ha asociado a hepatoblastoma, por lo que se piensa que alguna exposición tóxica relacionada con la prematuridad extrema aumente a su vez el riesgo²⁰.

Diagnóstico del cáncer infantil en Atención Primaria

Para mayor profundidad en el estado actual del diagnóstico del cáncer infantil, donde tiene gran importancia todo el desarrollo de las técnicas de biología molecular, dado el carácter genético del mismo, se puede recurrir a revisiones

recientes^{13,32,33}. Evidentemente, todo ello está fuera del ámbito de acción de la Atención Primaria. Pero sí es importante la sospecha inicial para poder realizar un diagnóstico precoz, que se asocia a un mejor pronóstico⁹, y es aquí donde reside la responsabilidad del pediatra de cabecera.

Desgraciadamente, dada la rareza del cáncer infantil y la inespecificidad de los síntomas iniciales, existe un bajo índice de sospecha y esos síntomas pueden ser atribuidos a otros procesos banales mucho más frecuentes, demorando el diagnóstico^{34,35}. Es importante descartar tumores antes de achacar un síntoma a un origen psiquiátrico (como algún caso vivido por la autora) y tener en cuenta la opinión de los padres cuando ven a su hijo "distinto" durante algún tiempo (especialmente en niños pequeños), desde el punto de vista afectivo o de comportamiento, refiriendo observaciones como "está más apagado", "menos alegre y juguetón", "ya no parece interesarle nada de lo que antes le gustaba", etc.³⁴ o presentan síntomas variables e inespecíficos como dolor abdominal, óseo o en otras localizaciones, cefaleas, vómitos, pérdida de peso, tortícolis, debilidad, cojera, etc. pero son persistentes y no se encuentra una explicación para ellos.

Igualmente, hay que realizar una cuidadosa exploración del paciente asintomático en los exámenes de salud para descartar masas abdominales, hepatoesplenomegalia, asimetría en el tamaño de los testículos, leucocoria, presencia de adenopatías sospechosas por su tamaño, consistencia o localización, palpar el tiroides en adolescentes, etc., pues todos esos signos anormales pueden ser el primer dato de sospecha de un cáncer. La exploración de los pacientes sintomáticos debe ser todavía más cuidadosa, haciendo hincapié en la importancia de desnudar totalmente al paciente, algo que a veces no se realiza por la presión asistencial (valga como ejemplo el caso de un niño con fiebre intermitente, al que no se desabrochó totalmente la camisa, y no se exploró el cuello, y dos semanas después se hizo evidente un plastrón adenopático cervical que resultó ser un linfoma de Hodgkin).

Es importante escuchar a los padres. Dixon-Woods et al.³⁴ señalan que los padres pueden identificar algunos problemas antes que los profesionales y la importancia de prestar atención a su percepción de que algo anda mal con su hijo. Además, las experiencias durante este tiempo (desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico) pueden afectar a su adaptación posterior³⁴.

Bibliografía

1. Little J. Epidemiology of childhood cancer (IARC Scientific Publications No 149). International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1999.
2. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004;23:6429-6444.
3. Reis LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute. SEER Program; 1999 (Report No. NIH Pub. No.99-4649).
4. Reaman GH. Pediatric oncology: current views and outcomes. *Pediatr Clin N Am*. 2002; 49:1305-1318.
5. Brenner H. Up-to-date survival curves of children with cancer by period analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:1693-1697.
6. Gatta G, Corazziari I, Magnani C, et al., and the EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v119-127.
7. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the AC-CIS project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-2105.
8. Cole C. Registering childhood cancers. *Lancet*. 2004;364:2074-2076.
9. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34:343-347.
10. Miller RW, Young JL. Childhood cancer. *Cancer*. 1995;75:395-405.
11. Pakakasama S, Tomlinson GE. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin N Am*. 2002;49:1393-1413.
12. Tischkowitz M, Rosser E. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. *Eur J Cancer*. 2004;40:2459-2470.
13. Rowland JM. Molecular genetic diagnosis of pediatric cancer: current and emerging methods. *Pediatr Clin N Am*. 2002;49:1415-1435.
14. Arceci RJ, Cripe TP. Emerging cancer-targeted therapies. *Pediatr Clin N Am*. 2002;49: 1339-1368.
15. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood- a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199:118-131.
16. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, Mauyer E, Michaelis J, Neglia JP, Quereshi S, Stiller CA, editors. *International Incidence of Childhood Cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1998.
17. Moore SW, Satgé D, Sasco AJ, Zimmermann A, Plaschkes J. The epidemiology of neonatal tumours. *Pediatr Surg Int*. 2003;19:509-519.
18. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199:104-117.
19. Ross JA. Genetics and childhood cancer. Commentary on: inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. *Eur J Cancer*. 2004;40:241-242.
20. Bunin GR. Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factors studies. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199:91-103.
21. Carnero A, Embade N, Lacal JC. Tumores infantiles: bases genéticas y moleculares. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. *Hematología y oncología pediátricas*. Madrid: Ergon; 1997. p. 207-220.
22. Ganjavi H, Malkin D. Genetics of childhood cancer. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;401:75-87.

23. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med.* 2000;21:167-223.
24. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood.* 2003;102:2321-2333.
25. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;51:1-28.
26. Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, et al. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer.* 2002;86:1064-1069.
27. Lancashire RJ, Sorahan T. Breast feeding and childhood cancer risks: OSCC data. *Br J Cancer.* 2003;88:1035-1037.
28. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991;325:1330-1336.
29. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiologic studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Suppl 3):573-595.
30. De la Chica RA, Ribas I, Giraldo J, Egozcue J, Fuster C. Chromosomal instability in amniocytes from fetuses of mothers who smoke. *JAMA.* 2005;293:1212-1222.
31. Ayhan A, Salman MC, Celik H, et al. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer and childhood cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1104-1111.
32. López Almaraz R, Montesdeoca Melián A, Rodríguez Luis J. El papel de la genética molecular en el cáncer infantil. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:334-344.
33. Reddy KS, Perkins SL. Advances in the diagnostic approach to childhood lymphoblastic malignant neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(Suppl):S3-18.
34. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet.* 2001;357:670-674.
35. Feltbower RG, Lewis IJ, Picton S, et al. Diagnosing childhood cancer in primary care- a realistic expectation? *Br J Cancer.* 2004;90:1882-1884.

