

11237

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

159  
209

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSTGRADO**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE GINECOGNECOPEDIATRIA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NORDESTE**  
**CD. OBREGON, SON.**

**"FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS**



**IMSS**

**DE LA**  
**INFANCIA'**

**TESIS**



**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:**  
**PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA**  
**DR. VICTOR MARTIN QUEZADA TRASVINA**

**CD. OBREGON, SON.**

**FEBRERO 1991**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1 - 36
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37-37
MATERIAL Y METODO.....	38-38
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	39-39
RESULTADOS.....	40-43
GRAFICAS.....	44-53
CONCLUSIONES.....	54-57
BIBLIOGRAFIA.....	58-59

## INTRODUCCION

A través de algunos datos informados por los primeros investigadores del cáncer sabemos que la enfermedad neoplásica ya aparece registrada en los papiros egipcios, 16 siglos antes de la era cristiana. Se considera que fué Hipócrates el primero en intentar colocar la biología del cáncer dentro de un contexto racional, cuatro siglos antes de Cristo, al sugerir que dicha enfermedad representaba la pérdida de la proporción entre los cuatro humores cardinales de los antiguos. Este médico griego, conocido como el Padre de la Medicina, fué también el primero en establecer la analogía anatómica de la forma de progresión del tumor con el aspecto de un cangrejo, de donde deriva el nombre de cáncer como término general para las neoplasias malignas. Ya en el siglo segundo de nuestra era, Galeno especuló sobre la conveniencia de considerar al cáncer una enfermedad sistématica y no local, concepto que más tarde se abandonó y nuevamente se reconoció con el advenimiento de la quimioterapia. Durante la Edad Media y el Renacimiento el pensamiento biológico y la interpretación mística estuvieron sometidos a grandes oscilaciones como explicación del fenómeno patológico, y el racionalismo sucedió lentamente al empirismo. Sin embargo poca o ninguna idea se tenía de los mecanismos del desarrollo o producción de las neoplasias hasta el descubrimiento de la naturaleza celular de todos los organismos y la formulación de la patología microscópica como base explicativa del fenómeno anatomopatológico. Más tarde, con base en el postulado de que toda célula procede de otra célula, se consideró que el

cáncer refleja una predisposición constitucional y una causa estimulante, a la vez que se estableció la noción del proceso metastático, aunque no sobre una base celular sino humoral.

Ya en el estudio de las causas del cáncer, la información que vincula las radiaciones ionizantes con las neoplasias malignas se remonta varios siglos en el pasado, desde la aparición de la enfermedad conocida como "mal de la montaña" en algunas regiones mineras de Europa Central, en las cuales los productos minerales extraídos contenían sustancias radiactivas. Posteriormente, el descubrimiento de los rayos X nos legó, en los pioneros de la radiología, la triste experiencia de la propensión irregular al cáncer de la piel y a la leucemia por el uso de los rayos X sin la protección adecuada del operador. Asimismo, en el pasado se ha reconocido la enfermedad neoplásica como complicación tardía del empleo de radiaciones para enfermedades no malignas, como la tifa del cuero cabelludo, y el uso de nuevos radioisótopos como el I para el estudio del tiroides, el Th como medio de contraste y el Ra para el tratamiento de la tuberculosis diseminada ha tenido efectos semejantes. Del mismo modo, la radiación total del organismo, como aconteció con motivo de la precipitación radiactiva en la atmósfera resultante de las explosiones atómicas en Hiroshima y Nagasaki, ha producido cáncer en varios tejidos de la economía y los efectos a largo plazo han demostrado que existe acción carcinógena general. Cabe hacer notar que los niños generalmente son más susceptibles que los adultos a los tumores radiógenos, incluidos los tumores benignos y malignos, en múltiples tejidos del organismo. Por otro lado, aunque el cáncer de la piel rara vez

ocurre en los niños, representa el 14% de todos los cánceres de la niñez en Túnez. La posible explicación del fenómeno se relaciona con la intensa radiación solar a esa latitud, aunada a la frecuencia de xerodema pigmentoso en una población de muchos matrimonios consanguíneos.

La historia de la carcinogénesis química tiene también antigüedad respetable, toda vez que desde finales del siglo XVIII se reconocía una alta frecuencia del cáncer escrotal y se le asociaba con los aceites de las manchas de hollín que cubrían la piel de los deshollinadores durante la mayor parte de su vida de trabajo. Posteriormente se han reconocido nuevos carcinógenos, como en el caso del uso de etilestilbestrol a dosis altas al principio del embarazo con el propósito de evitar el aborto, lo que elevó la incidencia de adenocarcinoma vaginal y cervical en las hijas de las madres así tratadas. También se ha señalado el riesgo potencial de cáncer por el uso excesivo de alcohol asociado con la costumbre de fumar, con el resultado de lesiones neoplásicas en boca, faringe y laringe. Es así como a través de nuevas observaciones y experimentos se ha ido formando una larga lista de sustancias químicas, elementales y compuestas, como principales causas de enfermedad neoplásica o carcinógenos.

A principios del segundo decenio del presente siglo tomó un nuevo curso el estudio sobre la enfermedad neoplásica mediante la transmisión del cáncer de aves de corral, enfermas normales, por inyección de filtrado del tumor original libre de células. Sin embargo, a pesar de los muchos modelos murinos, pocas neoplasias humanas se han considerado resultantes de la interacción de un

virus posiblemente oncógeno con un genoma susceptible. Dentro de este último grupo, el virus de Epstein-Barr ha estado asociado con el linfoma endémico de Burkitt debido a la detección del genoma viral en las células tumorales, la aparición cada vez mayor de anticuerpos virales antes del desarrollo del tumor, la transformación in vitro de linfocitos B humanos por virus de Epstein-Barr y la aparición de un linfoma parecido al de Burkitt en antropoides, inducido por virus de Epstein-Barr.

La descripción de los agentes carcinógenos hasta aquí considerados (radiaciones ionizantes, radiaciones solares, sustancias químicas y virus) parece ser en gran parte responsable de la idea muy generalizada de que el 80% de los cánceres se deben a factores ambientales. Si bien esta idea es correcta para las neoplasias malignas del adulto, no soporta el examen crítico cuando se aplica a los procesos malignos que ocurren en los niños, ya que para muchas de las neoplasias de la niñez las determinantes genéticas, congénitas y familiares son notables. En cuanto a los factores genéticos, el retinoblastoma sigue siendo el modelo de estudio para el conocimiento de los orígenes del cáncer de la niñez.

El tipo bilateral de esta neoplasia tiene muchas más probabilidades de ser familiar que el unilateral; además, el retinoblastoma bilateral suele diagnosticarse durante el primer año de la vida, mientras que el unilateral se reconoce durante los tres primeros años de la vida del paciente. Asimismo, el estudio de los gemelos se considera una fuente adecuada de información para delinear los factores genéticos, aunque resulta poco informativo en la investigación del cáncer.

Sin embargo, este último aspecto ocasionalmente proporciona datos importantes, como cuando un gemelo monocigoto sufre leucemia durante la lactancia y el riesgo de esta enfermedad en el otro gemelo es casi del 100%. Del mismo modo, algunas revisiones epidemiológicas han proporcionado pruebas de determinantes hereditarias en el cáncer de la niñez, así, el diagnóstico a temprana edad del renitoblastoma, el nefroblastoma y varias otras neoplasias de células embrionarias sugieren su origen prenatal, mientras que otras observaciones dan a entender la presencia de factores de mutación. Finalmente, la prueba más fuerte de la intervención de factores genéticos procede del estudio de grupos pequeños de pacientes con defectos congénitos asociados, anomalías de laboratorio de marcadores genéticos y antecedentes familiares positivos. De esta manera, la hipótesis de que la neoplasia maligna se debe a desequilibrio cromosómico se confirma cada vez más a medida que mejoran las técnicas para el estudio de los cromosomas.

Las diferencias epidemiológicas entre las neoplasias que ocurren en los niños y las que se presentan en el resto de la población se han dilucidado a través del estudio del cáncer en grupos por edades con control de casos; en dichos estudios se han comparado grupos de pacientes con tumor específico con grupos de control que carecen del tumor.

De esta manera se ha establecido el concepto general de que las neoplasias malignas de la niñez representan del 1 a 2% de las que ocurren en la población total. Asimismo, las neoplasias malignas de la niñez difieren notablemente de las del adulto, tanto en su comportamiento clínico como en su carácter histológico y lugar de origen. De esta for-

ma, algunas neoplasias son casi exclusivas de la niñez mientras que casi son desconocidas en el adulto, y al contrario, la mayor parte de los casos de cáncer en el adulto por lo general no se observan en el niño.

Por último, en lo que se refiere al proceso evolutivo de la terapéutica del cáncer, la cirugía de los tumores es el método más antiguo; hasta el siglo XVIII las técnicas quirúrgicas aplicadas a los pacientes cancerosos reflejaban las limitaciones de la anatomía descriptiva y la fisiología. El concepto de resección amplia, si no es que radical, fue la piedra angular de la cirugía para el tratamiento del cáncer, hasta que la radioterapia y la quimioterapia vinieron a limitar la necesidad de las operaciones radicales. Por otra parte, la cirugía oncológica moderna ha hecho hincapié, particularmente en los casos de pacientes pediátricos, en la necesidad de conservar la función y el crecimiento normales del organismo mediante una diversidad de prótesis de alta tecnología.

Con el descubrimiento de los rayos X aparece un nuevo método para el tratamiento del cáncer. Además, las nuevas sustancias radiactivas enriquecen la radioterapia. Sin embargo, los primeros radioterapeutas hicieron uso de este tratamiento en la forma de exposiciones masivas únicas, tratando de imitar en cierto modo la extirpación quirúrgica radical, con lo que los beneficios a menudo se volvieron nugatorios como resultado de complicaciones mayores, a la vez de que se comprendía poco la naturaleza física de la radiación. Con la modalidad de las dosis fraccionadas pronto se informaron supervivencias duraderas, libres de recaídas, en pacientes con tumores que nuncia antes habían curado.

Por último, con los nuevos equipos se hizo relativamente fácil liberar dosis tumorocidas para neoplasias profundas, a la vez que fué posible el tratamiento de grandes campos con limitación y aún prevención de graves reacciones de la piel. En todo caso, en la mayor parte de las circunstancias la utilidad esencial de la cirugía y la radioterapia está supeditada a su combinación con la quimioterapia, procedimiento en el que queda implícito el concepto de enfermedad sistémica aplicado al cáncer, como lo concibiera hace tanto tiempo Galeno.

El uso de fármacos con fines de curación de las neoplasias malignas en el hombre se ha convertido en una forma de tratamiento total del cáncer; este método tiende a extenderse con rapidez, particularmente en los últimos años. Mientras que en el pasado la mira fundamental de la quimioterapia era la paliación y el retardo del avance de la enfermedad, la combinación de quimioterapia con radioterapia y cirugía tiene ahora como propósito primordial la erradicación del proceso patológico. Asimismo, las neoplasias malignas que ocurren en los niños han resultado hasta ahora el campo de ensayo más fértil para la acción de nuevos anticancerosos, así como para la creación de regímenes terapéuticos combinados. La mayor parte de los agentes quimioterápicos que se conocen hasta ahora ha tenido como principal objetivo la inhibición del proceso de división celular entre la mitosis y la síntesis, y comunmente estos fármacos son más eficaces conforme mayor es la rapidez con que se dividen las células. Otras consideraciones en el uso de los agentes anticancerosos de naturaleza química, así como el diseño de los regímenes terapéuticos, son las aparición de células

resistentes, la presencia de sitios inaccesibles al efecto del fármaco y la distribución relativa de los efectos biológicos entre las células neoplásicas y las normales; esta última consideración determina el equilibrio entre los efectos tóxicos y los terapéuticos del agente químico.

En los últimos años se ha podido confirmar la función que el sistema inmunitario puede desempeñar en la historia natural y el tratamiento de la enfermedad neoplásica maligna. En su expresión más sencilla, se considera que la respuesta inmunitaria se inicia cuando un antígeno, al reaccionar con células del huésped inmunocompetente, se producen anticuerpos o se gestan células sensibilizadas, ambos elementos con capacidad para neutralizar de manera exclusiva el antígeno que específicamente les da origen. En consecuencia para que en el organismo de un huésped haya reacción inmunitaria contra un tumor, debe reconocerlo como entidad extraña, y para que esto suceda el tumor debe contener una sustancia especial no encontrada dentro o sobre las células del huésped (antígenos específicos tumorales).

Es del conocimiento común para los investigadores del campo de la pediatría que las manifestaciones clínicas, las alteraciones patológicas y la conducta biológica de las neoplasias difieren en los niños y los adultos. Estas ideas generales han podido surgir y fortalecerse a través de la experiencia y el esfuerzo común de internistas, cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos, genetistas y otros grupos más de estudiosos interesados en el problema del cáncer.

La identificación de las neoplasias en los niños, sobre todo durante los primeros años

de la vida, en ocasiones en difícil. Pueden estar presentes desde el nacimiento grupos celulares o masas de tejidos normales desde el punto de vista histológico, pero cuyo ritmo de crecimiento puede ser diferente al del resto de los tejidos del organismo. Reconociendo estos grados intermedios entre crecimiento histológico normal y proliferación neoplásica verdadera se han creado ciertas categorías de lesiones tumorales, entre las que cabe mencionar el coristoma, nombre que se aplica a masas de tejidos microscópicamente normales pero que se encuentran en situaciones anormales; un sinónimo es el de restos aberrantes o tejidos heterotópicos. Tales lesiones se encuentran ejemplificadas en los nódulos de tejido suprarrenal dentro de los riñones, pulmones o hígado; en las masas de tejido pancreático dentro de la pared del tubo gastrointestinal; es los cúmulos de células tiroideas dentro del timo o de tejido tímico dentro del tiroides; en la presencia de tejido esplénico en el páncreas, etc. Estas lesiones, aunque suelen ser pequeñas, pueden crecer hasta producir verdaderas masas tumorales dentro del órgano en que se desarrollan. Otra lesión tumoral intermedia es el hamartoma, término que designa una proliferación focal excesiva de elementos celulares o histológicos normales dentro de un órgano o tejido del mismo tipo estructural; es decir, se trata de una masa celular encapsulada con arreglo diferente al del órgano afectado. Estas lesiones, aunque pueden presentarse en cualquier órgano, son más comunes en hígado, riñones, pulmones y páncreas.

Otro problema que a veces puede surgir es la diferenciación microscópica entre crecimiento histológico neoplásico y no neoplásico. En ocasiones es imposible decidir por el

exámen microscópico de un tejido tomado poco después del nacimiento, si las células han estado creciendo con la falta de restricción característica de la malignidad o si su crecimiento, aunque morfológicamente anormal, está sujeto a las mismas influencias restrictivas que el del resto de los tejidos orgánicos. Parece tratarse en estos casos de restos de tejidos que conservan parte de su morfología embrionaria y en los que solo su evolución posterior decidirá si se comportan o no como verdaderas neoplasias. Sobre todo en los primeros periodos del desarrollo, las células embrionarias tienen muchas de las características de las células neoplásicas; es a menudo sólo por el conocimiento del curso posnatal de un tumor como puede obtenerse una prueba definitiva de su malignidad.

Es bien sabido que en virtud del mejor conocimiento de la biología de los microorganismos infectantes, junto con la aplicación de dicho conocimiento en términos de higiene, ha sido posible el control de la salud pública a través de medidas higiénicas y de inmunización; y esto, aunado al uso relativamente creciente de potentes quimioterápicos y antibióticos, ha permitido restringir la enfermedad infecciosa dentro de ciertos límites. Este fenómeno ha puesto de relieve la importancia relativa de otras enfermedades, antes en cierto modo subestimadas por su baja frecuencia, comparada con la preponderancia de los procesos infecciosos. De esta manera, entre los procesos patológicos que por su importancia empiezan a destacar como problemas de salud pública están las neoplasias. Desde el punto de vista general, las neoplasias no parecen ser tan raras como suele suponerse. Cuando se examina un individuo cualquiera es relativamente fácil ob-

servar una o más proliferaciones anormales de tejidos como pequeños excrescencias de la piel y manchas de células pigmentadas en la epidermis; además, al estudio postmortem no es raro encontrar nódulos irregulares de células en la glándula suprarrenal, el riñón y otros órganos. Con criterio estricto podrían clasificarse estos tumores como neoformaciones benignas. En el otro extremo de la escala están los tumores rápidamente progresivos, que crecen, se infiltran y metastatizan con manifestaciones trágicas de crecimiento celular incontrolable y cuyo diagnóstico, pronóstico y tratamiento dependerán del conocimiento del proceso biológico de la enfermedad neoplásica; en circunstancias fisiológicas, el tamaño de un órgano y el número de células que lo forman permanecen aproximadamente constantes, gracias a los mecanismos de control que regulan el ciclo de división de las células que integran los tejidos. Aunque estos mecanismos de control no se conocen de manera completa, su existencia parece obvia cuando se considera la capacidad del organismo para crecer y detener su crecimiento, para cicatrizar y detener la cicatrización y para reemplazar las células percederas, de tal manera que se mantenga el estado normal de los tejidos. En el caso contrario, la multiplicación incontrolada en teoría avanzada cada vez más rápido con cada generación celular, sin embargo, el crecimiento neoplásico es un fenómeno biológico muy complejo que depende de varios factores, como el tipo específico del tumor y su tasa de crecimiento, así como los mecanismos de defensa del organismo.

Las neoplasias malignas en los niños difieren notablemente de las de los adultos, tanto respecto a los tejidos donde se originan como en cuanto a la imagen histológica que

presentan y al sitio anatómico en que se desarrollan. Las neoplasias malignas de los adultos por lo general ocurren en la piel, las mamas, los pulmones, el aparato digestivo y el aparato genital femenino, estructuras que proceden de ectodermo y endodermo, mientras que las neoplasias malignas de los niños comúnmente se originan en tejidos derivados del mesodermo, como el sistema hematopoyético, el riñón y los tejidos somáticos blandos. Las primeras neoplasias se conocen como carcinomas y las segundas como sarcomas y blastomas; esta última denominación toma en cuenta la semejanza de los tejidos neoplásicos con tejidos embrionarios en algunas etapas de su desarrollo. Además, el cáncer no ocurre como un fenómeno al azar en la niñez, como lo demuestran las variaciones de los diversos tipos de neoplasias malignas en cuanto a raza, distribución geográfica y edad de los pequeños pacientes.

Asimismo, se conoce la asociación de diversos trastornos patológicos, con incidencia relativamente alta de neoplasias malignas en los niños. Así, en el síndrome del carcinoma basocelular nevoide los hamartomas cutáneos tienden a transformarse en carcinomas basocelulares antes de los 15 años de edad, cuando se sabe que el carcinoma basocelular ordinario no aparece sino hasta después de los 50 años de la vida. En el caso del xeroderma pigmentoso, característico de la niñez temprana, se pueden desarrollar en las lesiones cutáneas carcinomas epidermoides y basocelulares, lo mismo que melanomas, durante los primeros años de la vida. Entre los síndromes neurocutáneos acompañados de susceptibilidad a neoplasias malignas se encuentra la neurofibromatosis, en la que del 10 al 20% de los pacientes experimentan transformación sarcomatosa en algunas de las

lesiones primarias. Asimismo, la poliposis congénita del colon presenta un riesgo de suficiente magnitud hacia la transformación de algunas de sus lesiones en adenocarcinoma, lo que ha permitido aconsejar la colectomía profiláctica en la niñez tardía. Además, el síndrome de ataxiatelangiectasia, caracterizado por un estado de inmunodeficiencia, presenta una incidencia aproximada del 10% de asociación en neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas y ciertos defectos congénitos ocurren juntos más a menudo de lo que podría atribuirse a la casualidad. Así, los niños con nefroblastoma muestran asociación notable con anomalías congénitas; por ejemplo, se ha señalado la coexistencia de esta neoplasia con aniridia, hemihipertrofia y malformaciones del aparato genitourinario. Asimismo, en el testículo criptorquídico hay 30 a 50 veces más probabilidad de que aparezca una neoplasia maligna que en una gónada normal. Finalmente, entre los síndromes cromosómicos relacionados con susceptibilidad a las neoplasias, uno de los mejor conocidos es el síndrome de Down; la frecuencia de la asociación es 15 veces mayor a la de la tasa normal.

Por otro lado, varios estudios sugieren un elemento familiar en la etiología del cáncer de la niñez, algunos de estos tumores están claramente asociados con un patrón hereditario, mientras que otros lo están con ciertos síndromes premalignos hereditarios. "En general los síndromes de cáncer familiar se caracterizan por : 1) mayor frecuencia de neoplasias malignas en determinadas familias que en la población general; 2) ocurrencia de neoplasias malignas en generaciones consecutivas; 3) apari-

ción de los tumores varios años antes de la época en que ordinariamente ocurre la misma neoplasia en la población general; 4) tendencia a la aparición de tumores en múltiples sitios del mismo órgano o en forma bilateral si se trata de órganos pares; 5) extensión limitada de la expresión fenotípica, y 6) transmisión vertical del cáncer con patrón hereditario dominante".

Como ya se dijo en otro lugar, con un mejor conocimiento de la biología de los microorganismos infectantes y la aplicación de este conocimiento en términos de higiene, control de salud pública, prevención de las enfermedades infecciosas por inmunización y tratamiento específico con quimioterapias potentes y antibióticos, se ha logrado controlar dentro de ciertos límites la enfermedad infecciosa, a la vez que se ha hecho obvia la relativa preponderancia de la enfermedad neoplásica.

en todo caso el cáncer es una enfermedad rara en los niños, aunque para el pediatra es conocido el tremendo impacto que produce en la familia y en la sociedad el carácter angustiosamente alarmante del padecimiento, así como lo prolongado y costoso que resulta.

Se estima que la incidencia del cáncer en la edad pediátrica es de 168 por 100,000, en donde se sigue que la posibilidad de que los niños presenten la enfermedad neoplásica es de 1 por 695, conforme algunos estudios estadísticos. Sin embargo, las cifras de incidencia no son fáciles de precisar, ya que en general el cáncer no es una enfermedad de declaración obligatoria ante las autoridades sanitarias; además cuando se desea hacer cálculos a partir de los certificados de de-

función se tiene el inconveniente de la falta de estimación adecuada y simultanea de la tasa de supervivencia en los casos tratados. Por otra parte, los certificados de defunción no siempre son exactos. Si se parte del hecho de que menos del 1% del total de neoplasias malignas corresponden a los niños, como se señala en algunos estudios al respecto, se aplica dicho dato a la población infantil de los Estados Unidos Mexicanos, calculada en aproximadamente el 50% de la población total, se tendrá entonces que más de 99% de los casos de cáncer ocurren en la mitad de la población y menos del 1% en la otra mitad de la población total.

Asimismo, la neoplasia maligna de la niñez difieren notablemente de las propias de los adultos, tanto en su comportamiento clínico como en su carácter histológico y lugar de origen. Respecto al origen embriológico, las neoplasias malignas en los adultos por lo general derivan del ectodermo o el endodermo mientras que las de los niños con frecuencia se originan del mesodermo. Por lo demás, mientras que la mayor parte de las neoplasias malignas de los adultos parecen surgir a través de un proceso de diferenciación retrógrada del tejido maduro hacia otro más primitivo, los tumores de los niños a menudo se caracterizan por rasgos celulares que sugieren su procedencia a partir de embriogénesis anormal.

Las formas principales de cáncer también difieren mucho en los niños respecto al adulto. De esta manera el carcinoma incluido el adenocarcinoma representa más de las cuatro quintas partes de las neoplasias malignas en el adulto mientras que en el niño constituyen menos del 10%; además, el carcinoma en el niño en gran parte corresponde al tipo

embrionario. Y en especial, la distribución de los tipos histológicos de las neoplasias malignas en los niños difieren de manera sorprendente de la frecuencia relativa de las mismas categorías microscópicas en los adultos. Así las leucemias y linfomas contribuyen aproximadamente la mitad de las neoplasias malignas en el niño, mientras que en el adulto representan alrededor del 5% de los procesos proliferativos malignos; asimismo, las leucemias en el niño casi siempre son de tipo linfoblástico y de evolución aguda, mientras que en el adulto suele ser de evolución crónica y de tipo mielocítico. Del mismo modo las neoplasias del sistema nervioso llegan a formar hasta la quinta parte del grupo total de neoplasias malignas en los niños, de conformidad con algunos estudios pertinentes, mientras que en adulto escazamente representan el 1.5% para este grupo de edad.

Aunque en el mismo órgano pueden desarrollarse distintos tipos de neoplasias malignas, el estudio anatómico específico proporciona información útil. Así, por ejemplo prácticamente todas las neoplasias primarias malignas del riñón en los niños corresponden a nefroblastoma, mientras que dicha neoplasia es casi desconocida en el adulto, por el contrario el tumor primario maligno del riñón en el adulto pertenece al carcinoma renal, entidad patológica casi ignorada en el niño. Otra neoplasia es esencialmente de la niñez es el retinoblastoma, que pueden detectarse desde el nacimiento inclusive observarse en el feto, la aparición de esta neoplasia solo de manera ocasional se ha informado en el adulto, además esta neoplasia prácticamente el único tumor maligno del globo ocular en el niño, en contraste con el melanoma maligno de la úvea, considerado la

neoplasia maligna intraocular más común en el adulto, a la vez que muy rara en el niño. Otro ejemplo de neoplasia casi exclusiva en la niñez es el hepatoblastoma, considerando un tumor embrionario que contiene parénquima epitelial hepático y que ocurre sobre todo en los tres primeros años de la vida y a veces se observa desde el nacimiento; en cambio, el carcinoma hepatocelular del adulto, que se asocia a veces con cirrosis, en los raros casos que ocurre durante la niñez, casi siempre acontece a los niños mayores de 5 años en su mayoría en el tercer quinquenio y con frecuencia se acompaña también de cirrosis, otra de las neoplasias malignas esenciales de la niñez es el neuroblastoma, de naturaleza embrionaria y derivado del sistema nervioso simpático; solo de manera ocasional se ha informado en el adulto, por último, el meduloblastoma, tumor muy maligno de rápido crecimiento, es otra de las neoplasias casi exclusiva de la niñez.

Aunque las distintas fuentes de información guardan diferencias, a veces considerables, existen partes del organismo en las que ocurren comúnmente las neoplasias malignas en los niños, como el sistema hemolinfopoyético, el sistema nervioso central, el sistema nervioso simpático, el ojo y la órbita, el riñón y los tejidos de sostén. Por otro lado, los órganos y estructuras que con frecuencia son sitios de cáncer en los adultos (como mama, útero y ovario de la mujer y esófago, estómago intestinos y próstata en el hombre) por lo general no forman parte del problema del cáncer en los niños. Asimismo, el cáncer del pulmón y el melanoma maligno son extraordinariamente raros durante la niñez. En lo que se refiere a las neoplasias primarias del encéfalo, su localización más frecuente en niños se observa abajo

de la tienda del cerebelo alrededor del 75% de estas neoplasias ocurren en la fosa posterior. Por el contrario, en el adulto las neoplasias intracraneales se observan con mayor frecuencia arriba del tentorium; cerca del 75% se encuentran en esta situación. Además, el neurinoma del acústico y el adenoma de la hipófisis, que juntos representan aproximadamente el 25% de las neoplasias primarias del encéfalo en el adulto, en el niño son casi desconocidos; de igual modo, los meningiomas en los niños tienen alrededor de la tercera parte de la frecuencia con que se observan en los adultos. Por otra parte, los tumores localizados a lo largo del eje neural (bulbo, protuberancia y tercer ventrículo) son muchos más comunes en los niños que en el adulto. En resumen, no sólo hay una notable predilección respecto al lugar de aparición de las neoplasias intracraneales en los niños, sino que además algunos de los tumores encéfalicos de la vida adulta casi no se presentan en los niños.

Considerando el fenómeno de otra forma, las neoplasias del sistema endocrino con efectos hormonales constituyen un problema relativamente pequeño en la niñez, pero cuando ocurren pueden afectar el crecimiento del esqueleto y de algunos órganos, así como la maduración sexual. El conocimiento de los diversos síndromes asociados a la intensa actividad hormonal en estos casos puede ser útil para el reconocimiento de una neoplasia no identificable o ayudar en el diagnóstico clínico de una masa anormal.

En cuanto a la edad, ningún periodo de la niñez está libre del cáncer; algunos tumores ya están presentes y aun provocado metástasis al nacimiento. Los linfomas y neoplasias

malignas del esqueleto aumentan relativamente en frecuencia con la edad de los niños; en cambio las del riñón, del globo ocular y del sistema nervioso simpático, lo mismo que las leucemias, disminuyen relativamente a medida que los niños crecen. Las neoplasias malignas del sistema nervioso central, y las de los tejidos somáticos blandos, tienen su máximo de frecuencia a la edad de cinco a nueve años. Después de la pubertad, el retinoblastoma y el neuroblastoma son neoplasias extremadamente raras.

Con respecto al sexo, la tasa total de incidencia para todos los sitios es más en el grupo de edad de cero a cuatro años para ambos sexos. En prácticamente todas las categorías de tumores y en grupos de edad comparable, la frecuencia es mayor en el sexo masculino. En general, la incidencia en el sexo femenino descende en el grupo de edad de 5 a 9 años y nuevamente asciende en el grupo de edad de 10 a 14 años.

Finalmente, las tasas de cáncer en la niñez varían en algunos países a otros y entre algunos grupos étnicos. Así, la incidencia de leucemia es elevada en Israel, Dinamarca, Japón y en la población blanca de Estados Unidos, mientras que dicha tasa es baja en Nigeria, India, y la población negra de Estados Unidos. Otro ejemplo de esta distribución geográfica diferente de las neoplasias malignas en los niños es el caso del linfoma de Burkitt; Más de la mitad de las neoplasias de la niñez están representadas por este linfoma en Areas de Africa en la que es endémico. Un ejemplo más es el carcinoma primario del hígado, que constituye la tercera parte del cáncer abdominal en los niños Japoneses, con una incidencia mucho mayor en Japón que en otros países.

En resumen, existen diferencias sorprendentes en cuanto a tipo y distribución de las neoplasias malignas en los niños respecto a los adultos; algunas son casi exclusivas de la niñez mientras que en otras pertenecen fundamentalmente al adulto. Sin embargo, hay un periodo de transición que conserva algunos rasgos del patrón de la niñez al mismo tiempo que se empiezan a introducir los cambios de la edad adulta.

Aunque estadísticamente el cáncer tiene importancia limitada durante la edad pediátrica, su principio incidioso, la naturaleza siempre mortal de su evolución propia, el impacto emocional que produce en el ambiente familiar y la perspectiva cada vez más alentadora respecto a su curación, hacen del cáncer de la niñez uno de los mayores desafíos a la habilidad de la clínica pediátrica. Se considera que la etiología del cáncer es compleja y difícil de comprender completamente por ahora; sin embargo, es posible que algunos factores etiológicos sean comunes a todas las formas de cáncer. El número de factores ambientales que intervienen en el desarrollo del cáncer aumenta a medida que se le investiga, aunque su identificación no resulta fácil, dada la complejidad de la condición humana respecto a dietas, hábitos sociales, ocupación y particularmente debido al largo periodo de latencia entre la exposición al carcinógeno y el desarrollo del tumor.

Se conocen diversas exposiciones ambientales que provocan cáncer en el ser humano; sin embargo, uno de los factores oncógenos merece atención especial por su capacidad de inducir cáncer en el niño: se trata de las radiaciones ionizantes. El interés especial

por estas radiaciones como causa de cáncer en el niño se debe en parte a las circunstancias de que exposiciones mucho más leves que las del adulto bastan para desencadenar el proceso neoplásico maligno durante la niñez.

**Radiaciones Ionizantes.-** La información que vincula las radiaciones ionizantes con el cáncer se remontan varios ciclos atrás. Como ya se mencionó, desde el siglo XVI se conoce la "enfermedad de la montaña" en ciertas comunidades mineras de Alemania y Checoslovaquia. Este padecimiento se reconoció como cáncer del pulmón a fines del siglo XIX y posteriormente se relacionó con la presencia de un elemento gaseoso radiactivo en el aire de las minas, El radón, que era inhalado durante periodos prolongados por los trabajadores. Los pioneros en el uso de los rayos X sin la protección adecuada, nos legaron la triste experiencia de su propensión irregular al cáncer de la piel y la leucemia. Asimismo, cabe mencionar que el uso descuidado de los rayos X por el personal que interviene en su manejo sigue siendo un factor de alto riesgo. Además, se sabe ahora que altas dosis de rayos X con fines terapéuticos también constituyen un riesgo de cáncer.

Aunque se sabe poco respecto a la forma de actuar de los factores externos en el ambiente intrauterino, la radiación total del producto con fines diagnósticos ha sido considerada recientemente como causa del aumento en la incidencia de la leucemia y otras neoplasias malignas en los niños, las que aparecen en los primeros siete u ocho años de la vida.

Se supone que en estos casos el peligro de cáncer es directamente proporcional a la do-

sis de radiación y que tal vez no hay un umbral de seguridad. El riesgo parece ser en particular grande cuando la exposición a la radiación ocurre durante la fase embrionaria del desarrollo, en el primer trimestre del embarazo. Dicho peligro también aumenta con la cantidad de radiación, en una relación lineal dosis-respuesta. En cuanto a este mismo fenómeno resulta pertinente recordar que la radiosensibilidad de los tejidos fetales es aproximadamente mayor que la de muchos tejidos adultos.

Aunque el cáncer del tiroides rara vez es causa de muerte en los niños, las radiaciones del cuello como procedimiento terapéutico para la "hiperplasia del timo", tratamiento de moda en una época, ha sido causa del aumento de la incidencia de dicha neoplasia en la edad pediátrica, hasta de 700 veces la incidencia normal. La incidencia acumulativa a largo plazo de cáncer de la glándula tiroides es la más alta hasta ahora conocida, del 7% y se ha confirmado en una serie de niños radiados a la edad de 4 a 5 años, examinados nuevamente 24 a 25 años más tarde.

Después de la asociación del cáncer del tiroides con el ejemplo de los rayos, nuevamente apareció esta neoplasia con motivo de la precipitación radiactiva en la atmósfera después de las explosiones atómicas en Japón. Se ha informado la observación continuada de 15,000 supervivientes de Hiroshima y Nagasaki con 21 casos de carcinoma del tiroides, una incidencia de 140 por 100,000 comparada con la de 0.7 por 100,000 para la población general de Japón. En realidad, la radiación total del organismo en estas circunstancias ha producido cáncer en varios de

los tejidos de la economía, y los efectos a largo plazo han demostrado acción carcinógena general.

El empleo de isótopos radiactivos en el estudio de pacientes, y en la investigación ha proporcionado mayor información que sugiere la necesidad de vigilancia cuidadosa en el uso de estas técnicas. Se considera que el nucléido ideal debe tener un periodo corto de semidesintegración, eliminarse rápidamente del organismo y, en la cantidad requerida para la exploración, liberar un mínimo de radiación, no mayor de la cantidad recibida en muchos de los procedimientos radiológicos comunes.

Radiaciones Solares. Con base en el conocimiento de que todas las formas de cáncer de la piel, incluido el melanoma maligno, ocurren con mayor frecuencia en áreas geográficas en que la luz solar es más intensa y brillante, y de que dichas lesiones se observan principalmente en individuos de piel clara, con especial predilección por las partes del organismo más comúnmente expuestas a los rayos solares, se ha tratado de relacionar las radiaciones del sol con la aparición de cáncer en la piel. En los niños, las radiaciones solares tienen especial interés en el caso de xeroderma pigmentoso, por la hipersensibilidad de aquéllos a la energía radiante y el desarrollo subsecuente de lesiones con potencialidad de transformación en neoplasia maligna.

Irritación crónica prolongada. La reacción a la lesión orgánica entraña la multiplicación celular para reparar el daño producido; en estas circunstancias, el aumento de la actividad mitótica en las células regenerativas las vuelve un tanto susceptibles a sufrir

mutaciones que pueden alcanzar el efecto de cambios neoplásico. Sin embargo hay pocos ejemplos en que la neoplasia se asocia a traumatismo específico continuado por mucho tiempo. Se relata la costumbre de algunos grupos del norte de la India que solían llevar bajo la ropa un pequeño brasero con carbón de leña encendido para neutralizar el frío extremo del invierno, y en algunos casos, aparecía el carcinoma escamoso en la piel abdominal adyacente al brasero como resultado del estímulo térmico local prolongado sobre las epidermis. La asociación de la irritación prolongada de la piel vecina a las úlceras de la osteomielitis crónica con el carcinoma escamoso en estas regiones, entidad clínica bien conocida, representa otro tipo de irritación muy prolongada, y un mecanismo similar se ha propuesto para explicar la frecuencia de cáncer del colon en los casos de colitis úlcerosas. Finalmente la infección parasitaria de la vejiga por huevos de esquistosoma, con irritación prolongada de la mucosa vesical, propicia algunas veces el desarrollo del proceso neoplásico.

Agentes químicos.-La historia de la carcinogénesis química tiene también antigüedad respetable, pues como ya se dijo desde finales del siglo XVIII se reconoció la alta frecuencia del cáncer escrotal y se le asoció con los aceites de las manchas de hollín que cubrían la piel de los deshollinadores durante la mayor parte de su vida de trabajo. Ya desde principio de este siglo se demostró que alquitrán untado sobre la piel de los conejos provocaba cáncer en el sitio de aplicación y para 1915 se había logrado aislar productos químicos carcinógenos puros. A partir de entonces se ha ido formando una lista muy grande de sustancias químicas, elementales y compuestas, las que conforme a

su actividad carcinógena se han agrupado en: 1) productos que en estado puro pueden originar todos los cambios necesarios para la transformación de las células del estado normal al neoplásico; 2) productos con acción inicial, promotora o ambas a la vez para inducir cambios tempranos o tardíos durante el proceso carcinógeno, 3) por último, sustancias que funcionan como cocarcinógenos al actuar sinérgicamente con otros factores carcinógenos para inducir el desarrollo de tumores.

De esta manera, la búsqueda de sustancias carcinógenas en diversos materiales, así como la elaboración de compuestos sintéticos productores de cáncer, ha llevado al descubrimiento de gran número de hidrocarburos policíclicos como agentes causantes de enfermedad neoplásica. Estudios recientes han sugerido la asociación del cloruro de vinilo, extensamente usado en la industria plástica, con el angiosarcoma del hígado. Asimismo estudios epidemiológicos en el humano señalan que la costumbre de fumar es capaz de producir carcinoma del pulmón, fenómeno que se relaciona con la presencia de hidrocarburos carcinógenos en los alquitranes que se producen a medida que se quema el cigarro y con el efecto de estos compuestos sobre la mucosa de los bronquios. También hay relación entre el tabaquismo y el cáncer de la vejiga, probablemente por la absorción y excreción de productos carcinógenos.

Virus.- Los virus son los microorganismos vivientes más pequeños conocidos. Requieren para su multiplicación estar dentro de una célula viva, de la que aprovechan sus sistemas enzimáticos para la reduplicación del material genético y para la formación de la capa de proteína que envuelve a la partícula

viral. La relación entre un virus y la célula en que se multiplica constituye una asociación biológica particularmente íntima y específica: Un virus puede crecer solo en un tipo especial de células; puede ser inofensivo en un animal y oncógeno en otro. Mediante estudios de la enfermedad neoplásica en animales se ha demostrado que en circunstancias adecuadas la infección viral puede conducir al desarrollo de tejido nuevo de cáncer tumoral. Las mayores contribuciones al estudio de los virus en asociación con la enfermedad neoplásica se han logrado con animales de laboratorio; es así como se ha podido identificar el sarcoma venéreo de los perros como probablemente ocasionado por virus. Este puede actuar por sí solo en la producción de la neoplasia, como acontece con el virus del sarcoma de Rous; otras veces puede intervenir sinérgicamente, como en el caso del virus del papiloma de Shope, al combinarse con agentes carcinógenos químicos; en condiciones especiales el virus se asocia con el desarrollo del tejido huésped, lo que a su vez se relaciona con un factor hormonal, como en el caso de cáncer mamario en algunos grupos de ratones; por último, en algunos casos las lesiones pueden ser potenciadas ya sea por oncógenos químicos o por radiaciones usualmente demasiado pequeñas para ser carcinógenas por sí solas.

La única neoplasia humana en la que se aprecia una etiología viral clara es la verruga común, lesión benigna de la piel que se observa principalmente en las manos y las plantas de los pies de los niños; los cambios malignos en esta lesión son muy raros. Algunos estudios epidemiológicos sugieren la asociación entre la infección viral de las madres durante el embarazo y la aparición subsecuente de cáncer en los hijos. Asimismo-

mo, se ha encontrado que niños africanos con linfoma de Burkitt siempre tienen anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr, y que en las áreas geográficas en que ocurre el tumor las infecciones por el virus se adquieren en la vida temprana y del 80 al 90% de los sujetos normales tienen anticuerpos, aunque los títulos de estos últimos son mucho más bajos en sujetos testigo que en pacientes con el tumor. Además, el suero de aproximadamente el 70% de los pacientes tiene anticuerpo único dirigido contra el llamado antígeno temprano del virus de Epstein-Barr. Este último anticuerpo se encuentra en todos los pacientes que tienen la enfermedad de curso corto y mortal, pero sólo en el 43% de los que sobreviven más de dos años. Sin embargo, a pesar del acopio de pruebas serológicas de que el virus de Epstein-Barr tiene una participación etiológica en la aparición del linfoma de Burkitt africano, del 15 al 50% de los niños estadounidenses con tumor histológicamente similar no tienen anticuerpos y cuando los tienen sus niveles son normales. Se pretende atribuir a estos hallazgos el hecho de que el linfoma de Burkitt americano y el africano tienen etiología diferente o de que el virus de Epstein-Barr no es el agente causal del linfoma de Burkitt en África o en América. En resumen, no parecen existir por ahora pruebas que demuestren sin lugar a dudas que los virus causan cáncer humano, a pesar de los numerosos estudios que revelan asociaciones frecuentes entre el cáncer y los virus; sin embargo, es muy probable que dichos agentes biológicos participen en el desarrollo del cáncer humano.

**Factores Genéticos.** Se han informado asociaciones peculiares de neoplasias en miembros de una misma familia, no explicables por la

casualidad. Asimismo, se conocen poblaciones de alto riesgo para tipos específicos de neoplasias, contingencia que persiste a pesar de emigraciones y cambios en las costumbres sociales. Por otra parte, el conocimiento del carácter familiar en cierto tipo de neoplasias permitirá reconocer oportunamente la enfermedad en otros miembros de la familia, cuando se investiga el fenómeno. Sin embargo, aunque la predisposición hereditaria es muy sugerente en casos familiares de neoplasias, debe hacerse hincapié en que no hay que aceptar indefectiblemente que la recurrencia de las neoplasias en una familia sea de naturaleza hereditaria sin que exista buena prueba de ello, ya que poco se sabe sobre los factores oncógenos accesorios que conducen al desarrollo de la neoplasia en algunos individuos portadores del gen mutante, mientras que a otros no los afecta.

En los niños se encuentran algunos trastornos premalignos y malignos reconocidos, con influencia hereditaria lo suficientemente obvia para sugerir la necesidad de consejo genético a los padres respecto a los hijos futuros. En el retinoblastoma, aunque la mayor parte de los casos registrados en la literatura pertenecen al tipo esporádico, el carácter familiar de la neoplasia ha ido en aumento en los últimos años. La ocurrencia familiar de la neurofibromatosis se conoce desde hace mucho tiempo; el registro de gran número de historias de familias que indican la transmisión de la enfermedad por varias generaciones sucesivas es bien conocido. Por lo demás, existe una pequeña incidencia, aunque definitiva, de transformación maligna de las lesiones de esta entidad. El reconocimiento de un factor hereditario en la aparición de la exostosis osteocartilaginosa múltiple data de hace más de un siglo, y uno

de los peligros posteriores de este proceso patológico es la transformación maligna de algunas de sus lesiones, la que puede ocurrir en 5 a 7% de los casos. La poliposis familiar múltiple del colon se conoce desde hace mucho tiempo, el estudio genético de algunas familias ha permitido reconocer la enfermedad hasta en tres y aún cuatro generaciones. En muchas familias esta enfermedad se transmite con carácter autosómico dominante, con alta penetrancia y expresión variable, aunque a veces el carácter es recesivo e incluso puede no mostrar relación familiar. La transformación maligna del pólipo es relativamente elevada, aunque rara vez se produce antes de la edad adulta. En el síndrome de Peutz-Jeghers los pólipos ocurren sobre todo en el intestino delgado, pocas veces se observa el síndrome en los niños y cuando esto ocurre siempre se aprecia después de los 10 años de edad. El carácter familiar de este trastorno se conoce desde antes que se integrara el síndrome, el cual ahora se considera que se transmite con carácter autosómico dominante, aunque la mutación espontánea no parece ser despreciable. Un pequeño número de casos han experimentado transformación maligna. El xeroderma pigmentoso, enfermedad rara que comúnmente ocurre en la niñez temprana, se caracteriza por hipersensibilidad de la piel a la energía radiante, con desarrollo subsecuente de lesiones con potencialidad de transformación maligna. la enfermedad se transmite con carácter mendeliano recesivo.

**Factores Endocrinos.**— En la mayor parte de los tumores de los niños pueden excluirse las influencias hormonales; solo un pequeño número se origina en las glándulas endocrinas y en algunos casos pueden producirse trastornos importantes asociados con la des-

trucción de la glándula o con la producción excesiva de hormonas consecutiva al tumor. Tales cambios funcionales afectan el crecimiento del sistema esquelético y de las vísceras, así como la maduración sexual. En estos procesos neoplásicos quedan incluidos ciertos tumores de glándula pineal, hipófisis, glándulas suprarrenales, tejido intersticial del testículo y células de la granulosa del ovario. El llamado hamartoma astrocítico del piso de tercer ventrículo puede actuar de la misma manera al distorsionar mucho la arquitectura del hipotálamo.

Vigilancia Inmunológica.- La hipótesis de la vigilancia inmunológica postula que el sistema inmunitario vigila constantemente en el organismo la aparición de células "extrañas", y que cuando se deteriora este sistema de control del huésped contra la neoplasia, aparece el cáncer. De la anterior consideración se deduce que debe haber un aumento en la incidencia de las neoplasias en el estado de inmunodeficiencia del huésped. En el humano existen por lo menos cuatro circunstancias en la que la inmunodeficiencia se asocia con aumento en la incidencia de neoplasias malignas: Enfermedades por inmunodeficiencia primaria, quimioterapia, inmunodepresora, enfermedades autoinmunitarias y extremos de la vida.

En el caso de de enfermedades por inmunodeficiencia primaria, se estima que la tasa de mortalidad por cáncer en los niños con este trastorno es aproximadamente cien veces mayor de la observada en la población general de edad pediátrica. Las alteraciones inmunitarias de naturaleza yatrógena que surgen durante el tratamiento de varias enfermedades también se asocian en la incidencia de neoplasias malignas. Estas alteraciones se

observan en receptores de trasplantes de órganos, en pacientes con enfermedades no cancerosas tratados con agentes inmunosupresores, y en personas con neoplasias malignas tratadas con quimioterapia anticancerosa. Se ha informado un aumento en la incidencia de neoplasias malignas en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, particularmente la dermatomiositis. Por último en la población general las neoplasias malignas tienen mayor incidencia después de los cuarenta años de edad, fenómeno que ha tratado de relacionarse en parte con el deterioro de la reacción inmunitaria, en particular la celular. En el caso especial de los niños, la gran preponderancia de las neoplasias malignas durante los primeros cinco años de la vida se atribuye, cuando menos en parte, a inmadurez o incompetencia parcial de los mecanismos que vigilan la inmunidad, al permitir el establecimiento y desarrollo de clones de células malignas.

Malformaciones congénitas esporádicas asociadas con susceptibilidad a la aparición de neoplasias. La asociación de neoplasias con malformaciones es una preocupación muy antigua, y ha sido explorada desde diversos puntos de vista. Teratólogos, patólogos, genetistas y epidemiólogos se encuentran entre los grupos de especialistas que más han tratado de encontrar raíces comunes en dichos procesos patológicos. Aunque existen situaciones en las que resulta difícil decidir si la neoplasia o las malformaciones asociadas fueron el defecto primario., estudios epidemiológicos han revelado que la coexistencia de neoplasias específicas y malformaciones son especialmente significativas.

Neoplasias malignas y ciertos defectos esporádicos ocurren juntos más a menudo de lo

que podría atribuirse a la casualidad. De esta manera, se ha descrito la asociación de hemihipertrofia con nefroblastoma, carcinoma de la corteza suprarrenal, y hepatoma. Entre los procesos leucémicos, el síndrome de Down es el agregado mejor conocido de malformaciones congénitas. Los testículos criptorquídicos presentan alto riesgo de cáncer, que aumenta entre menor sea el descenso del testículo; así, es cuatro veces mayor en los testículos abdominales que en los inguinales. La disgenesia gonadal tiene incidencia de 25% de gonadoblastoma, lo que explicaría algunos casos que ocurren en los niños. Se han informado otros ejemplos.

**Tumores embrionarios.** Los tumores embrionarios revisten especial interés en el estudio de las neoplasias en los niños debido a la casi exclusividad de dichos tumores en este periodo de la vida. El tumor embrionario surge durante el periodo embrionario, fetal o posnatal temprano, a partir de rudimento orgánico particular o de tejido aún inmaduro. Este tumor difiere fundamentalmente del más común que se origina de tejidos adultos, tanto desde el punto de vista etiológico como del estructura. En cuanto a la etiología, mientras que la mayor parte de los tumores adultos son el resultado de la acción de factores físicos o químicos externos, los tumores embrionarios casi siempre se relacionan con trastornos intrínsecos del desarrollo. En cuanto a su estructura los tumores embrionarios continúan proliferando a nivel embrionario a través de la producción de masas de tejidos con grados variables de diferenciación. Algunos tumores embrionarios presentan diferenciación divergente y desarrollan tejidos ajenos al lugar donde aparecen, por lo que se le clasifica como tumores embrionarios mixtos. Además, los tumores em-

brionarios tienen caracter simultáneo de neoplasia y malformación; Es decir, se desarrollan durante el periodo de formación de los tejidos afectados. Desde el punto de vista patogénico, en el caso de los tumores embrionarios deben tomarse en consideración alteraciones en la química embrionaria, tal vez expresadas como trastornos en el metabolismo de la organización y diferenciación de los tejidos. Asimismo, se considera que el concepto de "tumor embrionario" puede extenderse a otros tumores compuestos de tejidos en los cuales la diferenciación no termina sino hasta mucho tiempo después del nacimiento. Del mismo modo los teratomas corresponden también a tumores embrionarios porque se derivan de tejidos inmaduros durante el desarrollo, aunque difieren de estos tumores por cáncer de especificidad orgánica o histológica.

Por último, aunque la transmisión intrauterina de neoplasias malignas de la madre al feto parece ser un fenómeno raro, no por eso deja de ser un hecho plenamente comprobado. Así, se informó un caso de carcinomatosis generalizada de la madre, probablemente consecutiva a carcinoma broncogénico, con metástasis en la piel de la rodilla del producto, ligeramente prematura; un caso de linfosarcoma de la madre, con metástasis sarcomatosas miliares en el hígado del niño, y dos casos de melanoma maligno de las madres, con metástasis generalizadas en los hijos a los diez meses de nacidos. En el caso del carcinoma no estaba invadida la placenta, y en el caso del linfosarcoma no se indicó si ocurrió dicha invasión, pero en ambos casos de melanoma maligno la placenta presentaba numerosos nódulos metastásicos. En otro caso más de melanoma maligno de la madre, que invadió la barrera placentaria, ocurrió el na-

cimiento de un niño vivo con melanoma maligno que se diseminó por todo el organismo. Recientemente se publicó el primer caso de leucemia en un niño de nueve meses cuya madre tenía dicha enfermedad desde el embarazo. Por otra parte, se han publicado casos de metástasis a la placenta sin que afecten al feto. En resumen, la placenta parece ser una barrera eficaz para el feto en la inmensa mayor parte de los procesos neoplásico malignos de la madre. Por otro lado, se considera que los tumores propios de la placenta son neoplasias esencialmente prenatales, aunque parece imposible precisar cuántos de los coriopiteliomas empiezan como crecimientos malignos antes de terminar el embarazo y cuántos adquieren la propiedad maligna a partir de residuos dejados después del alumbramiento. A este respecto, se tiene registrado un caso de corioepitelioma en un feto de seis meses de gestación, nacido vivo. Sin embargo, si se toma en cuenta la propiedad de las células placentarias de penetrar en los vasos sanguíneos, llama la atención la extrema rareza del fenómeno patológico.

Resumen. Se considera que la etiología del cáncer es compleja y difícil de comprender por ahora de manera integral; sin embargo, es posible que algunos factores etiológicos sean comunes a todas las formas de cáncer. El interés general de las radiaciones ionizantes como causa del cáncer en el niño se debe en parte a la circunstancia de que bastan exposiciones mucho menores que las del adulto para desencadenar el proceso neoplásico maligno en esta etapa de la vida. Las radiaciones solares en el niño revisten particular interés en el caso específico del xerodema pigmentoso, por su sensibilidad singular a la energía radiante y el desarrollo sucesivo de lesiones con potencialidad de transformación en neoplasia maligna. Aunque no parece existir por ahora una seguridad absoluta de que los virus sean responsables del cáncer en el ser humano, se encuentran sin embargo, registros de asociación común de virus con algunos tipos de cáncer en el hombre; así el linfoma de Burkitt, considerado un "tumor de niños de Africa", se asocia frecuentemente con un tipo especial de virus y tiene un patrón epidemiológico que sugiere infección mediada por un insecto. En los niños se encuentran algunos trastornos premalignos y malignos reconocidos, con influencia hereditaria lo suficientemente obvia para sugerir el que se ofrezca consejo genético a los padres respecto a los hijos futuros. Entre estos trastornos podrían citarse retinoblastoma, neurofibromatosis, exostosis osteocartilaginosa múltiple, poliposis familiar múltiple del colon, síndrome de Peutz-Jeghers y xerodema pigmentoso. En el humano existen por lo menos cuatro circunstancias en las que la inmunodeficiencia se encuentra asociada con aumento en la incidencia de neoplasias malignas; enfermedades por inmunodeficiencia primaria, empleo

de quimioterapia inmunosupresora, enfermedades autoinmunitarias y los extremos de la vida. Asimismo, neoplasias malignas y ciertas malformaciones congénitas esporádicas ocurren juntas más a menudo de lo que podría atribuirse a la casualidad. Igualmente, los tumores embrionarios adquieren especial interés en el estudio de las neoplasias en los niños debido a la casi exclusividad de estos tumores en este periodo de la vida. Por último, aunque la transmisión intrauterina de neoplasias malignas de la madre al feto parece ser un fenómeno raro, no por eso deja de ser un hecho plenamente comprobado.

La mortalidad actual en base a la estadística mundial indica que la mortalidad por cáncer ha disminuido, tomando en cuenta el periodo de 1965 a 1980 en comparación con los datos tomados de 1950 nos indica un decremento en el 50% de mortalidad para la leucemia, 80% para la enfermedad de Hodgkin, 50% para el cáncer óseo y 31% para el resto de los cánceres.

En 1989 gracias a la descentralización creada a partir de 1985 de los servicios de atención médica del IMSS se inicia el funcionamiento captación y atención de pacientes con problemas oncológicos en la etapa pediátrica de una manera controlada en el CMNNO de Cd. Obregón, Sonora.

A partir de Marzo de 1990 se creó una área física específica para pacientes con cáncer en etapa pediátrica, que actualmente cuenta con 13 camas y 6 cunas, con miras a mayor desarrollo a futuro para ofrecer una atención adecuada a los derechohabientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es la frecuencia de tumores sólidos en la edad pediátrica en el Centro Médico Nacional del Noroeste Obregón?

Cuál es la variedad histológica más frecuente en la edad pediátrica en el Centro Médico Nacional del Noroeste?

Cuál es la edad más frecuente de presentación de los tumores en la edad pediátrica en el Centro Médico Nacional del Noroeste ?

Cuál es el área Geográfica que presenta mayor frecuencia de tumores en la edad pediátrica en la zona de influencia del Centro Médico Nacional del Noroeste ?

## MATERIAL Y METODOS

El presente es un trabajo prospectivo, en el cual se analizaron los expedientes de los pacientes con tumores sólidos referidos al Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional del Noroeste de Obregón, en el periodo comprendido de Marzo de 1989 a Diciembre de 1990.

Se estableció la frecuencia por edad, sexo, área geográfica y variedad histológica de la Neoplasia.

Se incluyeron dentro de los criterios de inclusión: todos los pacientes con tumores sólidos malignos que ingresaron al Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional del Noroeste.

**Criterios de Exclusión.**— Aquellos cuyo diagnóstico no sea factible corroborar histológicamente en esta unidad.

Se revisaron los expedientes clínicos del archivo del Hospital de Ginecopediatria correspondientes a esta patología.

Se realizó hoja de recolección de datos que incluyó lo siguiente: Nombre, edad, sexo, número de afiliación, lugar de origen, sitio primario del tumor, variedad histológica, lugar de residencia y la ocupación de los padres.

Se realizaron gráficas y cuadros representativos al concluir la recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre, \_\_\_\_\_

Edad. \_\_\_\_\_

Número de afiliación. \_\_\_\_\_

Sexo. \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso al Servicio de Oncología Pediátrica

Lugar de residencia. \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento. \_\_\_\_\_

Sitio primario del tumor. \_\_\_\_\_

Variedad Histológica del tumor. \_\_\_\_\_

ocupación de los padres. \_\_\_\_\_

## RESULTADOS

Como se muestra en la gráfica número 1, el porcentaje mayor de tumores lo ocupan los tumores del sistema nervioso central y los sarcomas óseos que en conjunto hacen un porcentaje del 37.2%.

Se manifiestan posterior a los dos anteriores, los Sarcomas de partes blandas, los tumores del Sistema Nervioso Simpático y renales, ocupando en conjunto el 40.8% del total de la patología .

Estos resultados no se correlacionan estrechamente con lo reportado en la Literatura, y sigue siendo de llamar la atención - la presentación tan frecuente de Sarcomas óseos en esta serie.

Se presentaron durante el periodo de estudio con una frecuencia equivalente los tumores el hígado, los derivados del tejido linfoide, los tumores de células germinales, el Carcinoma de tiroides y con un rubro de no clasificables otras patologías neoplásicas.

Los tumores del recto como era de esperarse y en base a lo reportado en la Literatura mundial solo se presentó en un caso 1.2% así mismo los tumores de Ovario se presentaron con la misma frecuencia de 1.2%.

La muestra más representativa de pacientes correspondió a los procedentes del Estado de Sinaloa con un número de 40 pacientes que corresponde al (48.11%). En segundo lugar el Estado de Sonora co 35 pacientes con (42.11%), siendo Baja California el que presentó menor incidencia de pacien-

tes en un porcentaje de (9.61%)(8pacientes).

En cuanto a sexo el promedio se mostró para el sexo Masculino con el 62.6% (52 pacientes) y el sexo femenino con 31 pacientes (37.3%).

De acuerdo al grupo de edad, fué predominante la patología neoplásica en la etapa de la lactancia y preescolares con 27 pacientes 32.5% y en segundo término el grupo de edad escolares y adolescentes con 26 pacientes 31.3%.

Se demostró sin embargo que la etapa de la lactancia y la escolaridad tiene mayor probabilidad de presentar un proceso oncológico como lo demuestran los resultados con un porcentaje de 60.2% (50 pacientes).

De los tumores del Sistema Nervioso Central, correspondieron el 43.7% Astrocitomas el 18.7% a Glioblastoma y el 12.5% a Meduloblastoma, con una incidencia equivalente a 16.2% para Craneofaringioma, Germinoma, Ependimoma y Glioma del Puente.

De los sarcomas óseos el 53.3% correspondieron a Osteosarcomas (8 pacientes) y el 46.6% (7) pacientes a Sarcoma de Ewing. Llama la atención que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes provenientes del Estado de Sinaloa.

De la tumoraciones primarias del Riñón, el 100% correspondió a Nefroblastoma (Tumor de Wilms) sin predominio del sexo con mayor frecuencia en la etapa de la lactancia y sin predominio del lugar de procedencia.

Las tumoraciones de Hígado primarias correspondieron a Hepatoblastoma.

De los tumores del Sistema Nervioso Simpático el 63.6% correspondió a Neuroblastoma con mayor frecuencia de localización abdominal y en segundo término con el 33.6% a tumor neuroectodérmico primitivo.

En lo referente a los Sarcomas de partes blandas como era de esperarse el 53.8% correspondieron a Rabdiosarcomas (7) pacientes y el 23.0% (3 pacientes) a Fibrosarcomas 15.3% (2 pacientes) a Nasoangiofibroma y el 7.6% (un paciente) a Neurofibrosarcoma maligno.

Los tumores derivados del tejido Linfóide solo se presentaron casos, correspondiendo a un Linfoma de Burkitt abdominal y a una enfermedad de Hodgkin de variedad esclerosis nodular.

Los tumores de Células germinales ocuparon el 2.4% correspondiendo histológicamente a un Teratocarcinoma y un caso de disgerminoma.

Se presentaron dos casos de Ca de tiroides de Histología papilar.

El retinoblastoma ocupó el sexto lugar de todos los tumores manejados en el C.M.N.NO. con un 7.2% siendo de llamar la atención la predilección por el sexo femenino de un 100% y predominantemente con afectación del ojo izquierdo.

Solo hubo un caso de Carcinoma de Ovario de Células de la granulosa al igual que se manifestó solo un caso de Adenocarcinoma de Recto mucoproducción.

De las patologías no clasificables se

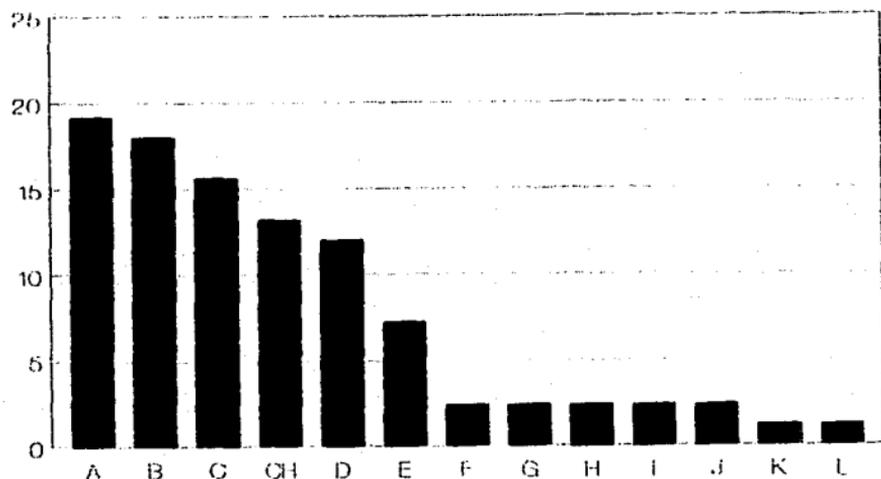
presentaron casos de Histiocitosis clase I  
de presentación ósea.

## FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS EN EL HOP.DE GINOCOPEDIATRIA DEL C.M.N.N

T. DEL S.N.C.	16 PACIENTES	19.2 %
T. OSEOS	15 PACIENTES	18.0 %
SARC.PARTES BLANDA	13 PACIENTES	15.6 %
SIST.NERV.SIMPATIC	11 PACIENTES	13.2 %
T. DE RINON	10 PACIENTES	12.0 %
RETINOBLASTOMA	6 PACIENTES	7.2 %
T. DE HIGADO	2 PACIENTES	2.4 %
T. LINFOIDES	2 PACIENTES	2.4 %
T. CEL. GERMINALES	2 PACIENTES	2.4 %
CO. DE TIROIDES	2 PACIENTES	2.4 %
T.NO CLASIFICABLES	2 PACIENTES	2.4 %
T. DE OVARIO	1 PACIENTE	1.2 %
T. DE RECTO	1 PACIENTE	1.2 %

1989 - 1990

**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECO-PEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990**



TIPO DE TUMORES

A= T..S.N.C.

E= T. DE RINON

I= T.CEL. GERMINALI

B= T.OSEOS

F= RETINOBLASTOMA

J= CA. DE TIROIDES

C= SARC. PART. BLAN G=T.DE HIGADO

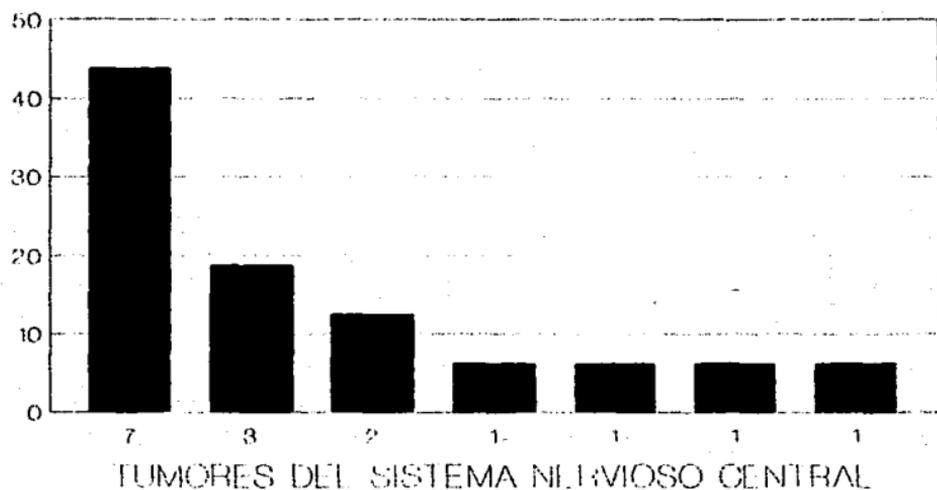
K= T.NO CLASIFICABI

D= SIST. NER.SIMP. H. T.LINFOIDES

L= T. DE OVARIO

M= T. DE RECTO

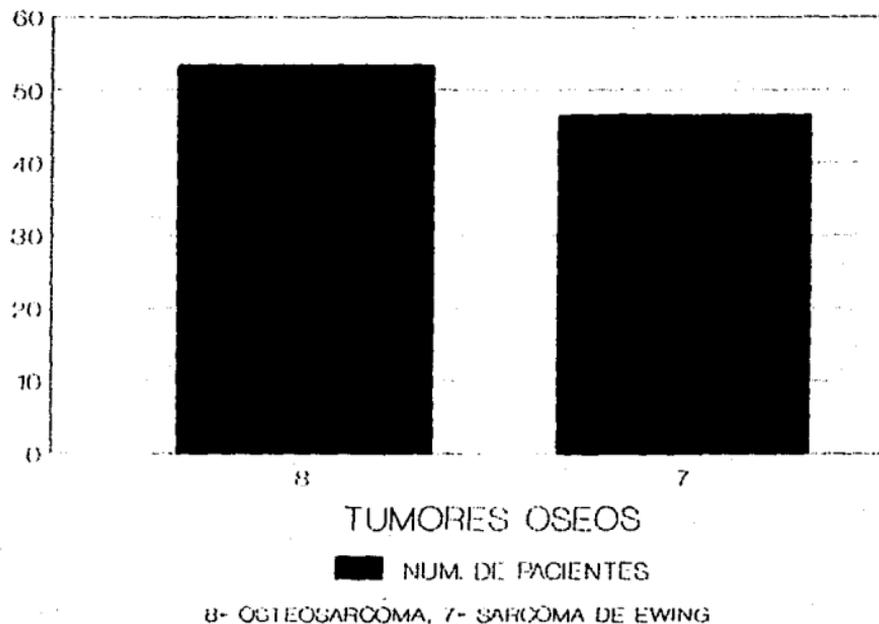
**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989-1990**



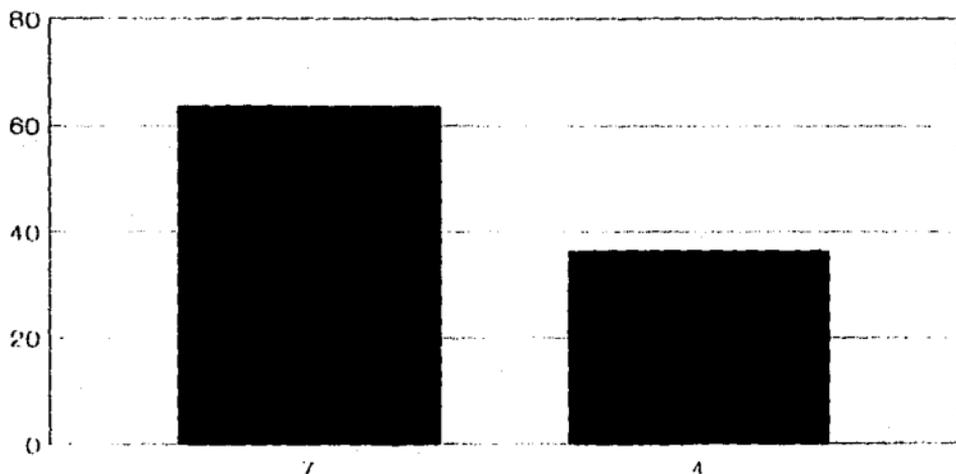
■ NUM. DE PACIENTES

7-ASTROCITOMA,3- GLIOBLASTOMA,2- MEDULO-  
BLASTOMA,1- CHANEOFARINGIOMA,1- GERMINO-  
MA,1- EPENDIMOMA,1- GLIOMA

**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989-1990**



FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990



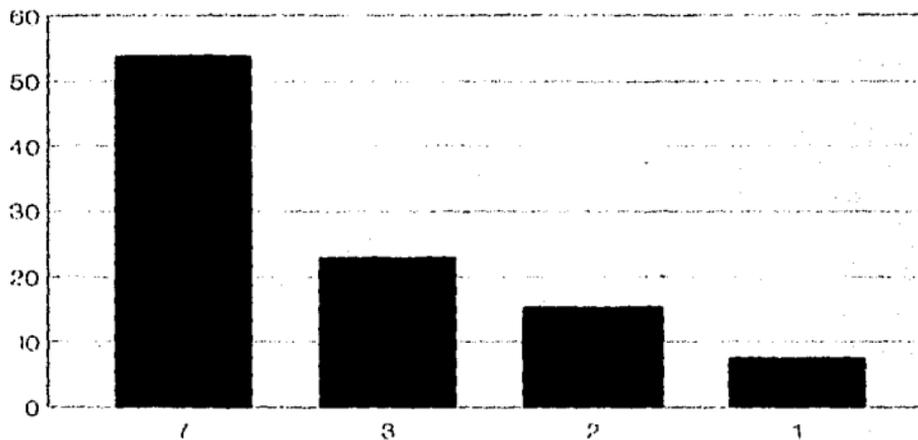
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

■ NUM. DE PACIENTES

7- NEUROBLASTOMA

4- TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990**



**SARCOMAS DE PARTES BLANDAS**

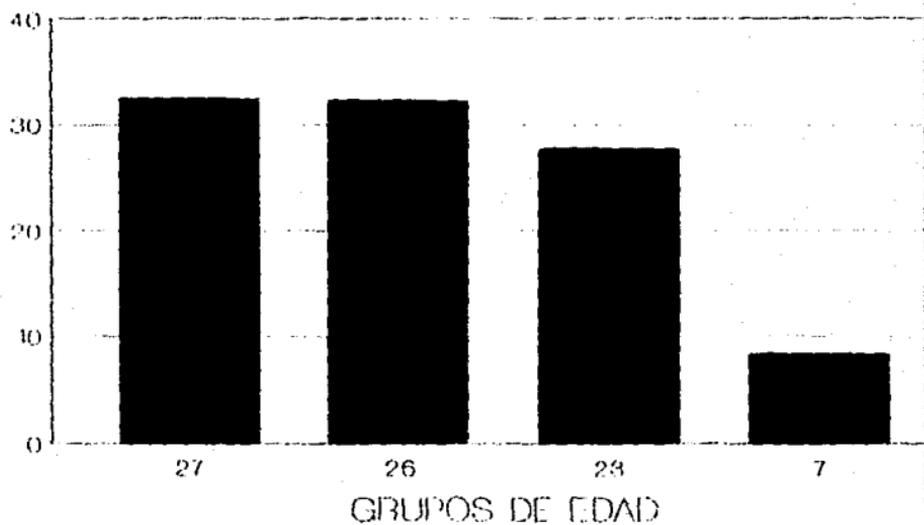
■ NUM. DE PACIENTES

7- RABDOMIOSARCOMA, 3- FIBROSARCOMA

2- NASOANGIOFIBROMA

1- SCHWANOMA ( NEUROFIBROSARCOMA )

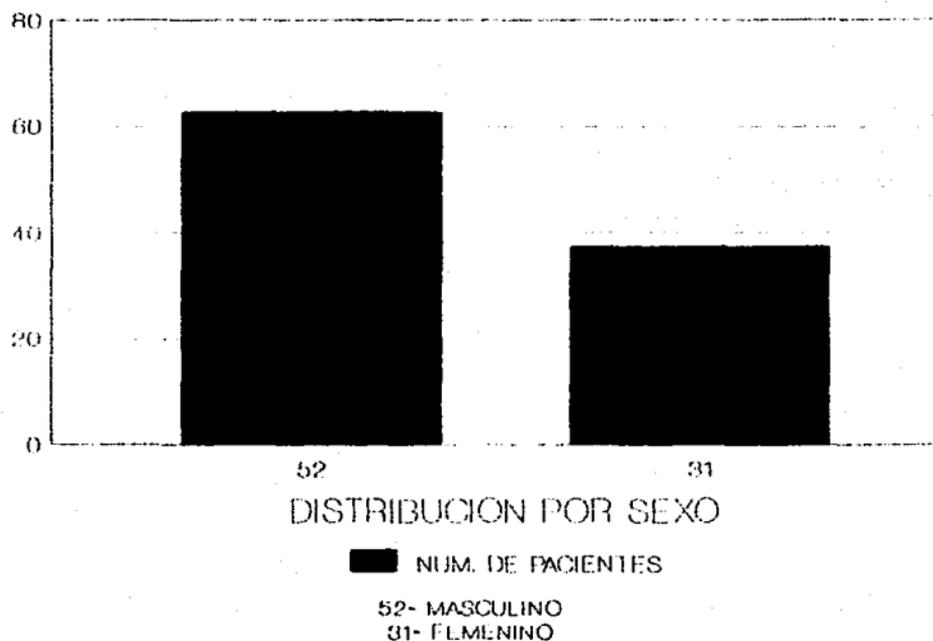
**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990**



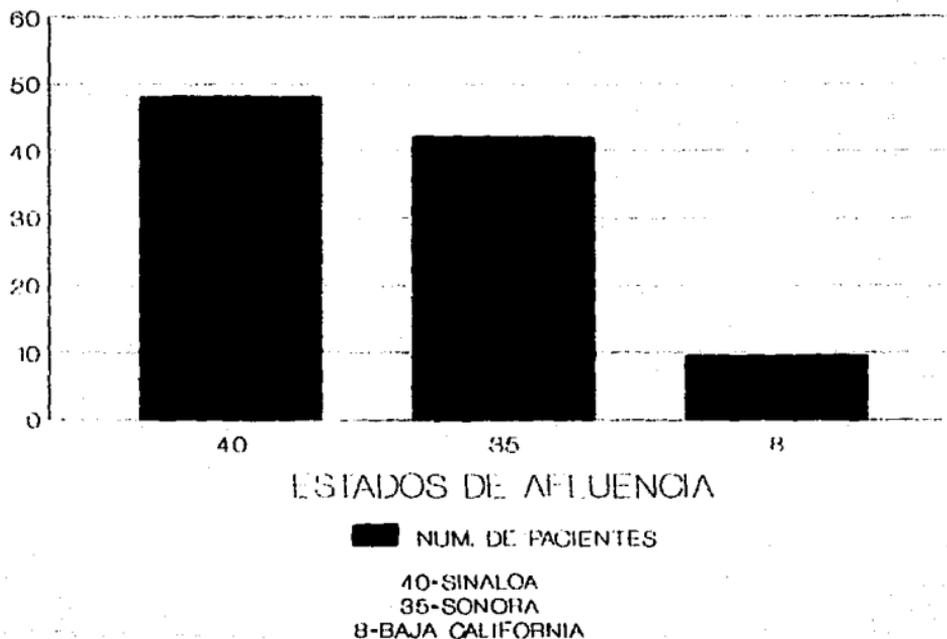
■ NUM. DE PACIENTES

27- 0-4 ANOS, 26- 5-9 ANOS  
23- 10-14 ANOS 7- 15 A MAS ANOS

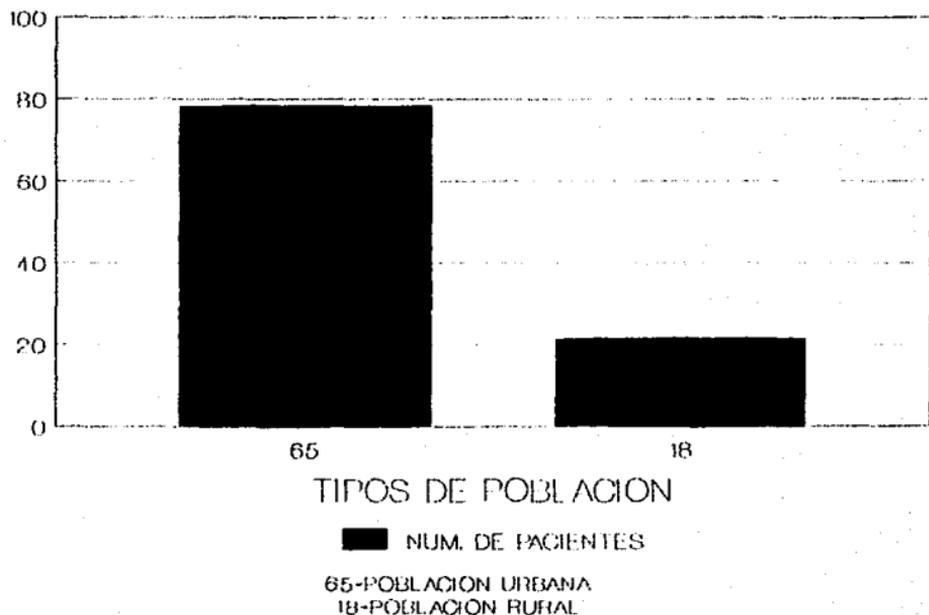
**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990**



FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPIEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990



**FRECUENCIA DE TUMORES SOLIDOS MALIGNOS  
EN EL HOSPITAL DE GINECOPEDIATRIA DEL  
C.M.N.NO. 1989 - 1990**



## CONCLUSIONES.

1.- A diferencia de otras estadísticas, nuestro servicio son más frecuentes los tumores sólidos que los derivados del tejido linfoide, ocupando los cinco primeros lugares de importancia por orden de frecuencia:

Sistema Nervioso Central, Sarcomas Óseos, Sarcomas de partes blandas, Sistema Nervioso Simpático y Tumor de Wilms.

2.- Se comprobó, que el mayor porcentaje corresponde al Estado de Sinaloa y característicamente nos llamó la atención que a pesar de tener un número elevado de pacientes de Sonora, existiera mayor mortalidad en pacientes derivados de esta Entidad.

3.- Se corroboró nuevamente que los tumores sólidos de la infancia afectan predominantemente al sexo masculino en una relación de 1.6 a 1, lo que fué mayor que lo reportado en la literatura.

4.- No se encontró diferencia entre lo reportado en la literatura y los resultados del estudio en cuanto a grupos de edad más afectados siendo la etapa de la lactancia y escolaridad el grupo mayoritario.

5.- Se correlacionó de acuerdo a la literatura que las áreas urbanas que presentan una etapa de desarrollo agroindustrial presentan mayor número de pacientes con patología neoplásica, como lo demuestra el 78.4% de nuestros pacientes que habitaban en zona urbana.

6.- No pudimos correlacionar la actividad de los padres, el tiempo de exposición a tóxicos ni la relación en cuanto a la procedencia del medio rural.

7.- De los tumores del Sistema Nervioso Central, y en correlación a lo reportado en la literatura el Astrocitoma ocupó el primer lugar.

8.- De los Sarcomas óseos se demostró que el Osteosarcoma y el sarcoma de Ewing son los más frecuentes en la edad pediátrica y característicamente nuestra serie, la relación fué de 1.1 para cada tipo histológico.

9.- Se confirmó que el primario de Riñón más frecuente en los niños es el tumor de Wilms, como lo demuestra el 100% de nuestra serie.

10.-Se comprobó que de forma similar a lo reportado en la literatura el Rabdomyosarcoma ocupa el 50% de toda la patología neoplásica derivada de partes blandas.

11.-Se comprobó que el Neuroblastoma es el tumor más frecuente del Sistema Nervioso Simpático que característicamente en nuestro medio, tumor neurpoectodermico primitivo se presenta con mayor incidencia que lo reportado en la literatura.

12.- Se presentaron con similar incidencia a lo reportado en la literatura neoplásicas menos frecuentes como fueron el Hepatoblastoma, el Ca. de Tiroides, el Ca. de Ovario y el Adenocarcinoma de Colon.

13.-Solo se presentaron dos tumores deriva-

dos de Células germinales lo que en frecuencia no difiere de lo reportado en la literatura.

14.-Solo se presentaron dos casos de Neoplasia derivadas del tejido linfoide, basados en probablemente dos situaciones:

- a) No envío a esta unidad
- b) Relación étnica, geográfica, climatológica de la Región que será motivo de otro estudio.

15.-Se incluyeron patologías calificadas como no neoplásicas estrictamente hablando como son:

Dos pacientes con Histiocitosis que por características del servicio se están manejando.

Por lo tanto se demostró que la patología neoplásica frecuente en nuestro medio, que existen factores no estudiados hasta el momento que hagan que lo reportado por nosotros difiera en frecuencia de presentación a otras series y que ocupe en nuestra población los tumores del Sistema Nervioso Central en primer lugar y los Sarcomas óseos el segundo lugar, desplazando a los tumores del tejido linfoide hasta el octavo lugar de incidencia y desconociendo que lugar ocupan las leucemias por falta de datos.

Habrá de considerar otros estudios para la verificación de esta divergencia entre estas series y lo reportado en la literatura.

Consideramos que la patología neoplásica ocupa un lugar predominante en la etapa pediátrica, la cual requiere de

atención, diagnóstico y tratamiento adecuado, por un equipo multidisciplinario, que no puede evadirse la realidad de la alta frecuencia en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Bonadonna G, Robustelli G: Manual de Oncología Médica, 1a ed. España ; Ed. Masson Italia, 1983: Pag: (1-17), (688 719).
- 2.- Salas M,M: Neoplasias Malignas en los niños, 1a ed. México, D. F; Ed. Interamericana, 1988: pag: (3-36).
- 3.- Pratt B, Ch: Algunos aspectos estadísticos de Cáncer en niños, Clin Ped Nort, 1985, Vol. 3: Pags: (573-187).
- 4.- De Vita T. V, Hellman S, Rosenberg A, S: Cancer principio y práctica oncológica, 2da ed. Barcelona España, Ed.Salvat Vol. 11: Pags:(1407-1467),(63-69),(74-89), (93-98).
- 5.- Carbone P, P: Progress in the Systemic Treatment of Cancer Cáner, 65: 625-633,1990.
- 6.- Nesbit E, M: Advances and Management of Solid Tumors in Children. Cancer, 65: 696-702,1990.
- 7.- Greenwald P, Nixon W, D, Malone F, W: Concepts in Cancer Chemoprevention Research. Cancer, 65: 1483-1490,1990.
- 8.- Trapido J, E, McCoy B, C, Stein S, N: Epidemiology of Cancer Among-Hispanic Males. Cancer, 65: 1657-1662,1990.
- 9.- Young L, J, Miller W, R: Incidence of Malignant tumors in U.S. children. J. Pediatr; 254-258.1975.
- 10.- Hicks N, Zack M, Calwell G, G: chidhood Cancer and Ocupational Radiation Exposure in

Parentes. Cancer, 53: 1637-1643,1984.

11.- Ames N, B: Dietary Carcinogens and Anticarcinogens. Science; 221: 1256-1262.

12.- Calwell G, G, Cannon B, S, Pratt B, Ch: Serum Pesticide Levels in Patients with childhood colorectal carcinoma Cancer, 48: 774-778,1981.

13.- Knudson G, A; Genetics and the Etiology of childhood Cancer. Pediatr Res; 10: 513-517,1976.

14.- Lettlefield M, J: Genes, Chomosomes, and Cancer: J. Pediatr;104: 489-494.

15.- Li, F, P; Tucker, M.A; and Fraumeni, J. F; Jr: Childhood Cancer in Sibs. J. Pediatr 88: 419-423-1976.

16.- Young L, J, Ries G, Silverberg E: Cancer Incidence, Survival, and Mortality for children Younger Than Age 15 Years. Cancer, 58: 598-602-1986.

17.- Devesa, S, S. and Silverman, D. T: Cancer incidence and mortality trends in the United States: 1935-1974. J, Natl, Cancer Inst; 60: 545-571,1978.

18.- Miller, R.W: Environmental causes of Cancer in children. Adv Pediatr; 25: 97-119.1978.

19.- Kersey, J.H. Spector, B.D. and Good, R.A: Cancer in children with inmunodeficiency diseases. J. Pediatr; 84: 263-264,1974.

20.- Lynch, H. T; Guirgis, H.A; Lynch, P.M;et al: Familial Cancer syndromes: A survey. Cancer, 39: 1867-1881,1977.