

11262  
//  
2ED

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SUBDIVISION DE MAESTRIAS Y DOCTORADOS

**Agregación Genealógica de Cáncer  
en Familias de Niños  
con Diagnóstico de Neoplasias Sólidas Malignas**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS. GENETICA

Presenta

Guadalupe Quiñonez Silva

FALLA DE ORIGEN

Tutor:  
Dr. Luis Benítez Bribiesca

Coasesores:  
Dr. Fabio Salamanca Gómez  
Dra. Patricia Ostrosky

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

**Este trabajo está dedicado al Dr. Henry T. Lynch, pionero en la investigación de la susceptibilidad hereditaria al cáncer, cuyos trabajos fueron la principal motivación para realizarlo.**

**Con este estudio se pretende aportar una modesta contribución al complejo campo de la susceptibilidad hereditaria al cáncer en los niños.**

## INDICE

	pag
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
Epidemiologia Ambiental de Cánceres en la Infancia	
Epidemiologia Genética de Cánceres Pediátricos	
Susceptibilidad Familiar al Cáncer	
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>14</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>16</b>
Descripción del estudio	
<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
Estudios Genealógicos (Descripción, Simbología, Nomenclatura) en niños con diagnóstico de:	
Linfoma	
Sarcomas	
Neoplasia de Células Germinales	
Neuroblastoma	
Hepatoblastoma	
Estudios Genealógicos en los controles	
<b>DISCUSION</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>39</b>
<b>ANEXOS</b>	

## INTRODUCCION

El cáncer es un proceso patológico catalogado dentro del capítulo general de alteraciones del crecimiento y la diferenciación celular cuyo concepto patobiológico se expresa en el término genérico de neoplasia maligna.

Dentro de este concepto genérico se agrupan más de 100 entidades diferentes que comparten ciertas características comunes, como son la replicación celular incontrolada, la capacidad de invadir y dar metástasis y finalmente su curso casi siempre fatal.

La complejidad y variedad del proceso neoplásico ha hecho difícil definir su etiopatogenia. A diferencia de las enfermedades infecciosas, no se ha encontrado un agente específico que lo cause; por el contrario, cada día parecen descubrirse nuevos agentes cancerígenos.

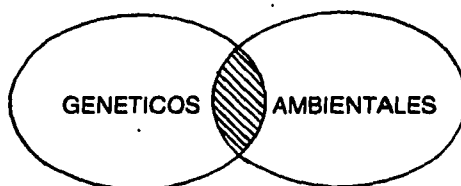
Desde hace aproximadamente 200 años, con las observaciones pioneras de Ramazzini y Pott, se supo que multitud de agentes externos, de diversa naturaleza química podrían ser los agentes etiológicos de muchos cánceres. Ya desde principios de este siglo, y particularmente desde su segunda mitad se descubrió que, además de ese conjunto cada vez más abundante de moléculas químicas, las radiaciones ionizantes y algunos virus y parásitos podrían causar el desarrollo de neoplasias malignas simultáneamente se observó que el proceso de carcinogénesis no era un mecanismo simple causa-efecto sino que tenía por lo menos tres etapas: la iniciación, la promoción y la progresión y que era necesaria la conjunción de varios factores, en la mayoría de los casos, para producir un cáncer clínicamente aparente.

Por otra parte, los estudios pioneros de Warthin, describieron que había cánceres que probablemente no estaban relacionados con la acción de agentes externos sino con procesos heredables o genéticos y otros con alteraciones congénitas. Actualmente se conocen una variedad de neoplasias muchas de ellas principalmente infantiles, que son heredables y que se asocian a alteraciones cromosómicas o a mutaciones génicas puntuales.

Por otra parte, hay dos grupos de investigaciones que señalan que el panorama

etiopatogénico del cáncer es más complejo. La primera es que en poblaciones con una exposición similar a carcinógenos ambientales existen sujetos susceptibles y otros relativamente resistentes al desarrollo de neoplasias malignas. La segunda es que existen ciertos cánceres que parecen agruparse en familias en una frecuencia muy arriba de lo que se esperaría por azar. Así ha surgido la hipótesis, comprobada en algunos casos, de que existe un sustrato genético que confiere a un sujeto dado susceptibilidad o resistencia ante los carcinógenos del entorno, es decir un riesgo definido.

En esta forma, la compleja red de agentes etiológicos exógenos y endógenos podría resumirse en un esquema simplista en dos grupos de procesos que tienen una gran zona de interacción: los genéticos y los ambientales (ESQUEMA 1)



ZONA DE INTERACCION

De acuerdo a este diagrama, es evidente que existen cánceres cuya etiología es primariamente genética y heredada como el retinoblastoma y otros relacionados fundamentalmente con factores ambientales como los que resultan de exposiciones masivas a radiaciones ionizantes (Hiroshima). Pero la gran zona de imbricación demuestra que la mayoría resultan de una interacción de los dos grandes grupos de factores, donde los genéticos serían responsables de la mayor o menor susceptibilidad y los ambientales los desencadenantes del proceso neoplásico.

La epidemiología del cáncer iniciada por los clásicos estudios de Peto y Doll y enriquecida con el nuevo campo de la epidemiología molecular han permitido establecer con mayor precisión ese campo interactivo. Con ello se ha podido establecer la relación

entre la exposición a agentes cancerígenos y la aparición de ciertos cánceres como el del pulmón y se ha podido definir, en otros casos la susceptibilidad y el riesgo de ciertas familias a la aparición de algunas neoplasias como el cáncer de mama. Con ello ha sido posible orientar los interesantes estudios recientes de citogenética y genética molecular que han descubierto alteraciones cromosómicas y mutaciones puntuales de ciertos genes que ahora se emplean como marcadores biológicos de exposición.

Si bien es cierto, que los avances en este campo han sido espectaculares, también es evidente que todavía existen grandes dudas e interrogantes que reclaman de estudios adicionales. Las investigaciones epidemiológicas en sus diferentes formas, siguen siendo de importancia fundamental para el entendimiento de la etiopatogenia del proceso maligno y ayudan a orientar los estudios genético moleculares que pueden contribuir a explicar el proceso íntimo de la carcinogénesis.

Nuestro trabajo está orientado a una área restringida de la epidemiología genética que consiste en estudiar la agregación familiar del cáncer para tratar de descubrir patrones específicos de herencia y con ello permitir, en una etapa posterior, la aplicación de técnicas de genética molecular que puedan revelar las alteraciones responsables de esos patrones.

## ANTECEDENTES

### Panorama epidemiológico mundial.

La epidemiología del cáncer. La transición epidemiológica que experimenta México en las últimas décadas, se ve reflejada en el tipo de enfermedades por las que muere la población mexicana. Durante los años 50, las primeras causas de mortalidad eran las enfermedades gastrointestinales y de vías respiratorias, tal como ocurre en los países en vías de desarrollo (1).

Al paso de los años se ha controlado ese tipo de padecimientos como demuestra el descenso de las tasas de mortalidad por estas causas en años recientes (2). Al mismo tiempo se ha observado un incremento, cada vez más evidente de la mortalidad por tumores malignos, a tal grado que en las últimas décadas se ubican dentro de las principales causas de mortalidad general, y son en la actualidad la segunda causa en mayores de 70 años de edad (3), semejante a lo que ocurre en los países desarrollados. Por ejemplo en EUA se estima que de cada 5 individuos que fallecen anualmente, 1 muere por cáncer (14). En la República Mexicana se espera que para el año 2000, 1 de cada 16 mexicanos que fallezcan, mueran por alguno de estos padecimientos (5,6). Las neoplasias malignas se desarrollan principalmente en etapas avanzadas de la vida, en donde las tasas de incidencia suelen alcanzar cifras de hasta 1000 por 100,000 como ocurre con el cáncer de la próstata en individuos mayores de 70 años (6).

El aumento exponencial de la frecuencia de cáncer con el incremento de la edad se ha interpretado como el resultado de las etapas múltiples y sucesivas del proceso carcinogénico. La acumulación de estos eventos puede requerir muchos años, se sabe por ejemplo que existe un período de latencia prolongado de 5 a 30 o más años entre la exposición a un carcinógeno potencial y la aparición de cáncer (7).

En cuanto a la etiología, se estima que entre el 60 y el 90% de los cánceres que afectan al hombre son atribuibles a diversos agentes físicos, químicos y biológicos, así como a los hábitos y al estilo de vida personal (8).



### Epidemiología ambiental de cánceres en la infancia.-

En la población de 0 a 15 años de edad las neoplasias malignas se consideran padecimientos raros o poco frecuentes. El 0.5% del total de neoplasias malignas registradas corresponden a estas edades y sólo entre el 0.05 y el 2% de este grupo, a menores de 1 año, con una incidencia entre 100 y 150 casos por millón de niños por año (9,10). A pesar de su escasa frecuencia, representan una de las tres principales causas de mortalidad infantil en países desarrollados como EUA y Dinamarca (11,12,13).

En México se desconoce la incidencia de los padecimientos neoplásicos en general. El Registro Nacional de Cáncer formado apenas en 1982 (14), captó datos que se refieren exclusivamente a casos del Distrito Federal por lo que no pueden reflejar la realidad nacional. En 1987 este organismo reportó que las neoplasias malignas en los menores de 15 años representaron el 5% del total de neoplasias analizadas en un lapso de seis años, de 1982 a 1987; pero no se informa cuales son las principales ni que frecuencia tuvieron cada una de esas neoplasias (15).

La frecuencia relativa de neoplasias malignas que hubo en el hospital sede del estudio, en una revisión de 733 ingresos consecutivos de primera vez a los servicios de pediátricos de cirugía y oncología en un lapso de 6 años (1984-1989) fue como sigue: E. Hodgkin 26%, tumores de células germinales 14%, linfoma no Hodgkin 13%, tumor de Wilms 12%, rhabdomyosarcomas 6%, sarcoma osteogénico y de Ewing 4%, histiocitosis 3% y neuroblastoma 3% (16). Las leucemias, los tumores del sistema nervioso central, el retinoblastoma y el tumor de Wilms no están incluidas en esta serie ya que los pacientes con esta neoplasia se captan en los servicios de hematología, neurología-neurocirugía y oftalmología respectivamente. Rivera-Luna y cols recientemente reportaron la frecuencia de neoplasias pediátricas encontradas en una revisión retrospectiva en un período de trece años (1980-1992) en el Instituto Nacional de Pediatría. El orden fue leucemia aguda, linfomas, retinoblastoma, tumores del sistema nervioso central, tumores óseos, tumor de Wilms, histiocitosis, sarcomas de partes blandas y neuroblastoma (17). Esta frecuencia es semejante a la encontrada en una encuesta realizada en Hospitales del Distrito Federal reportada por Fajardo y cols. en un periodo de diez años (1982-1991) para determinar incidencia y otras características

epidemiológicas de las neoplasias malignas en población de menores de 15 años de edad. Estas fueron en orden de frecuencia las leucemias, los linfomas el retinoblastoma, los tumores del sistema nervioso central y tumores de células germinales (18).

Estos estudios dan idea de cuales pueden ser, en nuestro medio, las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica; sin embargo, no en todas estas series se reporta cuales fueron las neoplasias más frecuentes en los diferentes grupos de edad estudiada.

Estas deficiencias nacionales conducen a tomar como referencia al patrón de neoplasias pediátricas que reportan los países desarrollados que son los que cuentan con registros de base poblacional y por lo tanto con datos confiables (11,12,13). Así, Birch las ha clasificado en doce grupos mayores, las leucemias, los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) y los linfomas ocupan los primeros lugares (19). Algunos estudios colaborativos como el de Parkin que permiten conocer la incidencia por sexo y algunas variaciones étnicas y geográficas. La leucemia linfocítica aguda (LLA) y la no linfocítica aguda (LNLA), las reporta con una incidencia de 15 a 50 por millón, como el tipo de cáncer más frecuente en población menor de 15 años (20), aunque hay algunas diferencias, ya que la proporción de tumores sólidos a leucemias es de 5:1 en menores de un año y de 2:1 en los de uno a 14 años de edad (9). La enfermedad de Hodgkin con una incidencia de 1 a 10 por millón, es dos veces más frecuente en niños que en niñas y muy rara en los menores de cinco años de edad. El neuroblastoma, la neoplasia embrionaria más frecuente en poblaciones caucásicas, con una incidencia de 7 a 12 por millón, contrasta con la baja frecuencia que se reporta en África y en población negra de EUA; en cambio el osteosarcoma es más frecuente en la población negra de EUA que en la blanca; mientras que el sarcoma de Ewing es poco frecuente en la población negra (20).

Dada la rareza de estos padecimientos no son de esperarse variaciones como las que frecuentemente se observan en los tumores de los adultos, en quienes las notables diferencias geográficas en incidencia y las observadas en migrantes, han implicado factores ambientales (21). En los niños las variaciones no son tan ostensibles, lo que ha sugerido un papel menor de las influencias ambientales como lo señala Martos (13) al describir que el patrón de incidencia de cáncer en adolescentes de 10 a 19 años de

edad, en un período de 42 años (1943-1987) permaneció casi sin cambios, exceptuando las leucemias, linfomas y tumores de células germinales.

Sin embargo, hay excepciones y para algunos tumores se han identificado factores específicos como la exposición a virus Epstein Barr, en el caso del Linfoma de Burkitt (13,22), la exposición prenatal a radiaciones ionizantes asociadas a leucemia linfocítica aguda, tumores tiroideos y del SNC (23,24); así como la ingesta materna de medicamentos como el etildietilbestrol y el desarrollo posterior de adenocarcinoma de vagina en las hijas cuando éstas llegan a la adolescencia (25).

Por otro lado, la ocurrencia de algunos cánceres de los niños antes de los 5 años de edad ha sugerido influencias prenatales. De hecho se asume que las neoplasias malignas en los menores de un año, son de origen prenatal, ya que en ese período tan corto, entre la concepción y el nacimiento, pueden tener lugar todas las etapas importantes de la carcinogénesis (26).

En la búsqueda de factores etiológicos, Golding y cols en un estudio prospectivo de 16,913 niños, encontraron 33 con cáncer y asociación con radiación prenatal y con hábito tabáquico materno, así como con la aplicación de analgésicos (petidina) durante el período de trabajo de parto (27). También se ha encontrado riesgo aumentado en el caso del astrocitoma y de ingestión prenatal de medicación antiemética (28). La exposición ocupacional paterna a metales, se ha relacionado con el hepatoblastoma y con el tumor de Wilms (26) y la exposición a insecticidas se ha asociado al desarrollo de leucemia mieloide aguda en los hijos (30).

En relación a los pocos factores que disminuyen el riesgo o "protectores", se encuentra la lactancia materna, ya que la carencia de esta se ha asociado fundamentalmente a niños con linfoma (29). Se han observado tendencias de tipo protector con la ingesta materna de vegetales y suplementos vitamínicos, fundamentalmente antioxidantes (vitamina A, E, C, betacarotenos, y retinol), en los niños con tumores del SNC como el tumor neuroectodérmico primitivo (36). La ingesta durante la infancia de jugos de frutas y vitaminas también se ha asociado a la disminución de riesgo para tumores cerebrales en la edad pediátrica (37).

Los estudios epidemiológicos sugieren la participación de numerosos factores

ambientales en la génesis de cánceres pediátricos, pero la mayoría de estos trabajos requieren confirmación posterior con poblaciones más numerosas y estudios biomoleculares. Hasta ahora su principal aporte se refiere a los hallazgos negativos, ya que así se ha podido excluir o por lo menos conceder menos peso a algunos factores hipotéticos de riesgo, como por ejemplo el estudio de Bunin y cols (37) en relación a la dieta materna y riesgo para dos de los tumores cerebrales frecuentes en los niños: el astrocitoma y el tumor neuroectodérmico primitivo, con el cual no se pudo probar el papel de las nitrosaminas en la ocurrencia de esos tumores, aunque en estudios en animales se sabe que estos compuestos son carcinogénicos. El tabaquismo en los padres es un factor que se ha asociado a diversas neoplasias como leucemia, linfoma y tumores cerebrales, sin embargo en el estudio de Gold y cols (38) no se pudo demostrar tal asociación en los tumores cerebrales como el astrocitoma, glioblastoma y meduloblastoma.

#### Epidemiología genética de cánceres pediátricos.-

Se sabe que algunas alteraciones congénitas como el síndrome de Down y las disgenesias gonadales se asocian a un riesgo mayor para leucemia aguda, disgerminomas y gonadoblastomas respectivamente (39) La hemihipertrofia corporal con el tumor de Wilms (41), anomalías pélvicas a teratomas sacrocoxígeos (42) y la criptorquidia con cáncer testicular (43).

Se conoce una extensa lista de padecimientos mendelianos que se transmiten tanto con herencia autosómica dominante como con herencia recesiva así como ligada al cromosoma X, que confieren riesgo mayor para tumores específicos (44); siendo el fenotipo maligno una manifestación más o complicación del propio padecimiento (45). Por ejemplo, en el apartado de herencia dominante se encuentra la neurofibromatosis de Von Recklinghausen que predispone hacia el desarrollo de sarcomas, neuroma acústico, feocromocitoma o leucemia (46). El síndrome de Peutz-Jegher con predisposición para desarrollar adenocarcinoma del duodeno, colon y ovario (47) En este grupo también se incluyen algunas xenodermatosis como la epidermolisis bulosa que predispone hacia el desarrollo de carcinoma de las membranas mucosas (44). En el capítulo de herencia recesiva, se encuentran entre otros, los síndromes de inestabilidad cromosómica como

el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y la anemia de Fanconi, con predisposición hacia leucemias y linfomas (44) y el xeroderma pigmentoso que predispone al desarrollo de carcinoma de células basales (44); y entre las que se transmiten con herencia recesiva ligada al sexo se encuentran una variedad de inmunodeficiencias, como por ejemplo el síndrome de Wiscott Aldrich, los enfermos con este síndrome presentan tendencia a desarrollar leucemias y linfomas (44). El diagnóstico de estos síndromes mendelianos habitualmente se hace clínicamente, lo que permite establecer las medidas específicas de detección y prevención temprana debido a que se conoce el tipo de neoplasias que pueden desarrollar estos pacientes (44,45).

#### Susceptibilidad familiar al cáncer.-

Durante muchos años se ha sospechado que el cáncer puede ocurrir como una enfermedad familiar. Corresponde a Brocca en 1866 (48) el primer reporte en relación a la agregación familiar de neoplasias y a Warthin en 1913 (49) el haber propuesto el término de cáncer familiar para denominar aquellas familias en las que ocurría un gran número de neoplasias malignas. Hasta 1953 Oliver (50) atribuyó a una mayor susceptibilidad el hecho de que varios individuos de una familia enfermaran de cáncer. El papel de los factores genéticos en el cáncer en general, en ausencia de síndromes hereditarios como los que se han mencionado, ha sido muy difícil de precisar (51). Esto es explicable ya que en el cáncer no existen síntomas o signos premonitorios que indiquen que una persona va a desarrollar alguno de estos padecimientos y por otra parte la elevada frecuencia de estas enfermedades en la población general ha hecho pensar que solo por azar se pueden encontrar familias con dos o más individuos con cáncer, es decir familias en donde estos padecimientos se agregan. Por ello se ha recurrido a estudios poblacionales para tratar de diferenciar la susceptibilidad familiar de una agregación debida al azar. Con este propósito se han aplicado diversos métodos estadísticos para comparar el número de familiares afectados con cáncer, con el número esperado, de acuerdo a las tasas de morbilidad de estas enfermedades en la población general. Por ejemplo los estudios de Lynch y cols (52) y de Albert y cols (53), al estudiar la historia familiar de cáncer en individuos normales de la población general, encontraron dos grupos diferentes, unos que revelaban un estado de resistencia para

desarrollar cáncer, y otro de susceptibilidad; en los primeros el número de afectados era significativamente menor que lo esperado en la prevalencia de la población y en el segundo su frecuencia era claramente mayor. Otros métodos han consistido en calcular diferencias de riesgos entre los familiares con diferente grado de parentesco como el estudio multicéntrico de Schildkraut y Thompson (53, 54) que en familias con cáncer de ovario encontraron riesgos de 3.6 y 2.9 para familiares de primero y segundo grados respectivamente comparados con familias control.

En lo que se refiere a niños, Miller encontró mayor número de muertes por cáncer en hermanos y gemelos que las esperadas (55). Li y cols en una revisión de cinco mil expedientes de niños de 0 a 19 años de edad con diagnóstico de tumor detectaron 38 familias en las que había dos o más hermanos, con algún tipo de neoplasia, encontrando que la agregación de pares de hermanos observada fue del triple que lo esperado por azar (56). Draper observó que la ocurrencia de este tipo de agregaciones en algunas familias, fue más frecuente que lo esperado por azar, ya que el riesgo para el hermano de un probando, fue del doble en comparación al del hermano de un niño de la población general (57). Con estos estudios se demuestra la existencia de grupos y familias con mayor susceptibilidad para desarrollar neoplasias malignas y otros con una forma de resistencia.

Para averiguar la participación de factores hereditarios se han aplicado otros métodos. por ejemplo, el análisis de segregación para determinar si una característica o enfermedad se distribuye en las familias conforme a patrones de herencia mendeliana. comparando la proporción de afectados en las familias, con la esperada de acuerdo a un modelo de herencia preestablecido (dominante, recesivo, etc). Con este tipo de análisis Newman y cols determinaron herencia autosómico dominante en el cáncer de mama (58), lo cual sirvió de base a Holl y cols (59) para aplicar otro tipo de análisis, el de ligamiento que se usa para identificar genes asociados a enfermedades. Así estos autores identificaron cosegregación de un marcador genético, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12-21) en familias con cáncer de mama. Este marcador fue posteriormente identificado con técnicas moleculares como el gen BRCA1 (60).

Esta secuencia de estudios muestra la complejidad de procedimientos que se necesitó

para poder establecer el carácter hereditario de la susceptibilidad para desarrollar esa neoplasia.

A pesar de que los tumores pediátricos tienen una baja frecuencia y que son un grupo heterogéneo, su estudio ha aportado gran información al entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares del cáncer en general (61). Este es el caso del retinoblastoma, neoplasia que afecta la retina de los niños antes de los tres años de edad. El avance en los procedimientos terapéuticos ha permitido que los pacientes sobrevivan lo suficiente para procrear, con lo cual se ha podido saber, a través de estudios de árboles genealógicos, que la transmisión de este rasgo es de tipo autosómico dominante (62,63). Con técnicas genético-moleculares se identificó un gen, el Rb que es un antioncogen o gen supresor de tumores, ubicado en la banda 14 del brazo largo del cromosoma 13 (13q14) y cuya delección o mutación en las células germinales se transmite a los hijos. Sus células tendrán solo una copia normal y esto confiere la alta susceptibilidad para desarrollar un retinoblastoma (64).

De este tipo de estudios se han derivado hallazgos de importancia trascendental en el campo de la genética molecular del cáncer. Se sabe ahora que existen otros genes supresores, como el p53 cuya mutación o delección explicaría la mayor susceptibilidad de cánceres en ciertas familias. Estas alteraciones no solo ocurren como mutaciones somáticas, sino también como mutaciones gérminales, como se ha demostrado tanto en las neoplasias de niños y de adultos afectados del síndrome de Li-Fraumeni (65), en el que es frecuente el cáncer de mama en las mujeres jóvenes y los sarcomas de tejidos blandos y neoplasias del SNC particularmente en los niños de esas familias (66). Previamente el análisis de sus árboles genealógicos reveló un patrón de herencia de tipo autosómico dominante lo que ayudó a proponer las bases hereditarias de esa hipersusceptibilidad, y a demostrar que el riesgo de que algún miembro de la familia desarrolle una de estas neoplasias, es del 50% (67).

En los últimos años se ha demostrado convincentemente que el uso de los estudios familiares y el análisis de árboles genealógicos es útil para identificar el patrón de herencia e inferir la existencia de genes específicos que determinan la agregación y susceptibilidad al cáncer (65,68,69,70).

Por otro lado la identificación de algunas características clínicas en las familias con cáncer ha sido crucial para diferenciar agregación familiar con componente genético de otras sin estos factores. Esto ha sido analizado extensamente por Lynch, estudiando familias en las que identificó características clínicas específicas: a) alta frecuencia de cáncer, congruente con transmisión vertical; b) desarrollo de múltiples tumores primarios o alta frecuencia de tumores bilaterales en órganos pares y c) aparición predominantemente en individuos jóvenes, menores de 40 años de edad. Con estos hallazgos Lynch propuso buscar esas características como un recurso para diferenciar las agregaciones familiares de cáncer (71,72).

Esas características clínicas se observan en algunas de las neoplasias de niños como en el retinoblastoma. Knudson analizó estadísticamente la bilateralidad y el número de tumores primarios lo que le permitió postular dos formas de presentación: una hereditaria y la otra esporádica. Los pacientes con bilateralidad desarrollaron los tumores a una edad menor y correspondieron al tipo familiar, mientras que los pacientes con tumores unilaterales, los desarrollaron a una edad mayor y correspondieron al tipo esporádico, lo cual ha sido confirmado en estudios posteriores (73).

La mayoría de los estudios en torno a la agregación familiar de cáncer en los niños, en general se han enfocado al desarrollo de neoplasias concordantes, como por ejemplo, familias con retinoblastoma ya mencionado, o familias en las que es prevalente el neuroblastoma o el tumor de Wilms. Algunos estudios evalúan la aparición de cualquier tipo de cáncer en los familiares donde se encuentren afectados tanto adultos como niños, como en el síndrome de Li-Fraumeni ya mencionado o el síndrome de neoplasia endócrina múltiple (NEM) (74), en el cual los niños pueden desarrollar cáncer de tiroides o feocromocitoma al igual que los adultos. Sin embargo todavía existe una gran controversia acerca de su significado, particularmente en lo relativo a factores hereditarios que indicarían la presencia de mutaciones germinales como las encontradas para los genes supresores del p53 y RB.

Se sabe que además del Rb y del p53, existen otros genes que se asocian a la mayor frecuencia o agregación familiar del cáncer con lo que se pueden identificar individuos con riesgo para desarrollar otras neoplasias malignas, como los genes hMLH1 y hMSH2



de susceptibilidad para el cáncer hereditario de colon no polipoideo (CCHNP) (75,76), o los genes BRCA1 y BRCA2 para ciertos tipos de cáncer hereditario de la mama (60,77). Es muy posible que existan más genes supresores de este tipo y que su identificación ayude al diagnóstico preclínico de las neoplasias malignas.

Es evidente que se requieren más estudios de esta naturaleza para conocer mejor la participación de factores hereditarios en la susceptibilidad familiar al cáncer. Por ello, la búsqueda de otros genes supresores o antioncogenes debe de promoverse a través de dos líneas paralelas de investigación: a) la identificación y el estudio de familias con el fenómeno de agregación de cáncer, que indiquen la presencia de un gen alterado fenotípicamente como un cáncer (65,78-82), b) el análisis genético molecular, tanto en el tejido tumoral como en el propio enfermo y sus familiares (65,83).

El estudio familiar del cáncer en los niños en ausencia de padecimientos congénitos definidos que lo condicionen representa un modelo importante para estudiar la participación de factores hereditarios del cáncer ya que en estas edades, el impacto de los factores ambientales sería muy bajo, por el lapso tan corto de exposición comparada con la de los adultos (26,51,84-86).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La observación de que algunas familias tienen mayor número de individuos con cáncer que la población general es un fenómeno no bien comprendido, se ha sugerido predisposición o bien resistencia para desarrollar estas enfermedades.

Una limitante para comprender estas agregaciones son los pocos estudios en torno a la posibilidad de discriminar familias en las que en la agregación participen factores hereditarios, de aquellas en donde la agregación sea debida al azar. Por ello se plantearon las siguientes preguntas.

1. ¿Existe mayor frecuencia de agregación de cáncer en las familias de niños con diagnóstico de neoplasia maligna, en comparación con la de las familias de niños sin este diagnóstico?
2. ¿Se puede discriminar una agregación familiar de cáncer con componente hereditario de otra sin este componente por medio criterios clínicos específicos?
3. ¿Es mayor el riesgo de desarrollar cáncer en las familias que reúnen criterios clínicos específicos?
4. En la agregación ¿participan factores hereditarios de base mendeliana que se distribuyan en los árboles genealógicos conforme a un patrón de herencia autosómico dominante?

## HIPOTESIS

1. La agregación de cáncer es mayor en las familias de niños con diagnóstico de neoplasia maligna que en las familias de niños sin este diagnóstico.
2. La aplicación de criterios clínicos específicos permite discriminar una agregación familiar de cáncer con componente hereditario de otra sin estos factores.
3. Las familias que reúnen criterios clínicos específicos tienen mayor riesgo para desarrollar cáncer.
4. La agregación familiar se distribuye en la genealogía conforme a un modelo de herencia mendeliana autosómico dominante calificada con el criterio de transmisión vertical.

## OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de agregación familiar de cáncer en las familias de niños con y sin diagnóstico de neoplasia maligna.
2. Determinar la frecuencia de asociación de los criterios clínicos específicos propuestos por Lynch en las familias de niños con y sin diagnóstico de cáncer.
3. Determinar el riesgo que confiere la presencia de los criterios clínicos específicos en las familias con agregación familiar a cáncer.
4. Identificar la presencia de factores hereditarios o genéticos en las agregaciones familiares de cáncer por su correspondencia en los árboles genealógicos a un patrón de herencia autosómico dominante.

## MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio. Casos y controles.

Población de estudio.

Casos. Las familias correspondientes a niños de ambos sexos de 0 a 16 años de edad, con cualquier diagnóstico de neoplasia maligna sólida que ingresaron por primera vez a los servicios pediátricos de cirugía y oncología del Hospital General, Centro Médico La Raza, para su diagnóstico y tratamiento.

Controles. Las familias pertenecientes a niños de 0 a 16 años de edad de ambos sexos sin diagnóstico de neoplasia maligna, que ingresaron por primera vez al mismo hospital que los casos, para tratamiento por cualquier tipo de diagnóstico de cirugía general o reconstructiva.

Población de referencia.

Población derechohabiente usuaria adscrita al Hospital General Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, proveniente de los Estados de Querétaro, Hidalgo, y Estado de México; así como de las Delegaciones 1 y 2 de la zona noreste del Distrito Federal.

Período de estudio.

Abril de 1988 a Diciembre de 1991.

Calculo del tamaño de la muestra. (87).

P2\* probabilidad de exposición para

individuos sin la enfermedad .03

\* Razón de momios (odds ratio OsR) anticipado 3

Nivel de significancia  $\alpha$  .05

Valor de  $\beta$  .10

Prueba de dos colas ORa  $\neq$  ORo

Se estimaron 250 niños para cada grupo.

En estas condiciones, se tomaron como factores de riesgo aquellas variables cuya asociación (\*) revela por lo menos un valor de 3.

### Variables de estudio.

#### Variables dependientes.

1. Niño con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer, así como mayor frecuencia de familiares maternos o paternos con padecimientos neoplásicos, independientemente del grado de parentesco.

#### Variables independientes.

1. Antecedente de cáncer 1. Existencia de por lo menos un familiar sin contar al probando , ya sea materno o paterno y de cualquier grado de parentesco que tenga o haya fallecido por una neoplasia maligna.
2. Antecedente de cáncer 2. Por lo menos un familiar con cualquier tipo de cáncer, tanto en la familia materna como en la paterna, independientemente del grado de parentesco.
3. Familiar de primer grado con cáncer. Padres o hermanos de ambos sexos que tengan o hayan fallecido por una neoplasia maligna.
4. Familiar de segundo grado con cáncer. Abuelos maternos y paternos, tios y tias maternos y paternos que tengan o hayan fallecido por una neoplasia maligna.
5. Familiar de tercer grado. Cualquier otro familiar localizado en el árbol genealógico, que no sea de primero y segundo grado, que tengan o hayan fallecido por una neoplasia maligna.
6. Familiar niño. Cualquier niño de 0 a 16 años de edad de la familia materna o paterna que tengan o hayan fallecido por una neoplasia maligna.
7. Familiar adulto. Cualquier familiar de más de 16 años de edad con cáncer o que haya fallecido por un padecimiento de esta naturaleza.
8. Familiar niño y adulto. Cuando en la familia materna o paterna se encuentren individuos afectados, en estos dos rangos de edad.
9. Agregación. Se definió como la presencia en la genealogía de por lo menos dos familiares afectados con cualquier tipo de cáncer sin contar al probando independientemente del grado de parentesco ya sea en la familia materna o en la paterna (88).
10. Criterios clínicos específicos propuestos por Lynch y colaboradores (71,72).

**A) Transmisión vertical (TV).** Tiene su fundamento en las leyes de herencia mendeliana, para el estudio de la transmisión de caracteres hereditarios de padres a hijos (89).

Se refiere a la transmisión de un gen cuya expresión fenotípica (rasgo, característica o enfermedad) se identifica en un individuo, quien la transmite a generaciones sucesivas, (vertical) lo cual es típico de la herencia dominante. Por lo cual constituye uno de los criterios que se usan para establecer este tipo de herencia al analizar los árboles genealógicos (90).

En el estudio se consideró la existencia de este criterio cuando el probando tuvo por lo menos dos familiares de primer grado con cáncer, o más de tres, pero uno de ellos familiar de primer grado de alguno de los otros dos y que en ambas situaciones estuvieran distribuidos en al menos dos generaciones sucesivas (91).

**B. Edad temprana. (ET).** Este criterio se basa en que las enfermedades neoplásicas son características de las etapas avanzadas de la vida y en que determinadas neoplasias tienen picos de mayor incidencia en ciertos grupos de edad (26). Sin embargo, en las agregaciones familiares de cáncer en las que se han identificado componentes hereditarios, se ha observado consistentemente que la edad en que se hace el diagnóstico de cáncer, es menor a la esperada, conforme a las tasas de morbilidad en la población general. Por lo tanto el criterio se refiere a la edad en la que se diagnostica una neoplasia maligna. De acuerdo a éste, la edad en que se diagnostica una neoplasia en los afectados, debe ser menor a la edad en la que ocurre una neoplasia, en los individuos de la población general. Al respecto, México no cuenta con datos referentes a incidencias de neoplasias que puedan ser utilizados para estos propósitos, por tal razón se tomaron los datos de la literatura reportados por Kramer y cols (93) en relación a la incidencia de las doce neoplasias más frecuentes en niños, quienes las clasifican de acuerdo a edad y sexo en los grupos de 0 a 4, de 5 a 9 y de 10 a 15 años de edad.

En estas condiciones se consideró existente el criterio de edad temprana, cuando por ejemplo, una neoplasia que es frecuente en el grupo de 5 a 9 años de edad se diagnosticó en un niño con edad comprendida en el grupo de 0 a 4, lo que traduce que ocurrió en una edad anticipada a la que normalmente se espera que ocurra esa

neoplasia en la población general. Para evaluar este criterio en un adulto se siguieron las indicaciones de Lynch y cols de considerar este criterio como positivo cuando el individuo que desarrolló cáncer no sobrepasó los 40 años de edad (71,72,94).

**C. Bilaterales o múltiples primarios.** Se refiere a la existencia de neoplasias malignas en órganos pares o a la presencia de más de una neoplasia primaria, ya sea igual o diferente a la inicial y que se encuentre en cualquier sitio anatómico. Este criterio se calificó como positivo cuando al menos uno de los familiares afectados en una genealogía estuviera en esta situación (95).

Este criterio al igual que el de edad temprana tiene su fundamento en la hipótesis mutacional del cáncer propuesta por Moolgavkar y Knudson (92), cuyo modelo de carcinogénesis incorpora las variables biológicas de crecimiento y diferenciación celular expresadas en términos matemáticos, demostrando así que las características epidemiológicas y biológicas de la carcinogénesis, son consecuencia de la dinámica de estas funciones. De manera muy simplificada el modelo contempla al cáncer como el resultado de dos eventos esencialmente raros e irreversibles, uno de los cuales debe ser heredable a nivel celular. Las mutaciones son eventos raros e irreversibles que ocurren en el genoma (96), por lo tanto bajo este modelo, en la vía del cáncer deben ocurrir dos eventos mutacionales, raros por su escasa frecuencia y esencialmente irreversibles. De esta manera una célula que ha sufrido el primer evento debe vivir lo suficiente para experimentar el segundo cambio. En estas condiciones, la célula blanco de un tejido son las células progenitoras y un tejido de renovación rápida que demanda división celular de estas células, es el más susceptible a la transformación maligna.

Al considerar las curvas de crecimiento de los tejidos humanos se encuentra que se pueden englobar en tres patrones: a) Tejidos que muestran un aumento constante en tamaño a través de la niñez y la adolescencia, pero una vez que el tamaño adulto se ha alcanzado el epitelio de estos tejidos continua sustituyéndose a sí mismo. b). Tejidos que muestran un crecimiento relativamente pequeño como los órganos sexuales antes de la pubertad seguido por un crecimiento explosivo durante la adolescencia, sensibles además a cambios en estado fisiológico, en respuesta a influencias hormonales durante el embarazo y después de la menopausia. c) Tejidos muestran un estallido de

crecimiento temprano en la vida seguido por disminución en la tasa de división celular, en el transcurso de la vida; como ocurre con el tejido linfóide, o virtualmente sin división celular en la edad tardía, como ocurre con el tejido neural.

Estos patrones de crecimiento celular se ven reflejados en las tasas de incidencia de neoplasias características en determinadas etapas de la vida, indicando tres principales patrones: 1. Tasas de incidencia que aumentan constantemente con la edad; estas tasas son representativas de cánceres que ocurren en tejidos y órganos cuyo crecimiento celular correspondería al primer patrón antes mencionado como el cáncer del colon. 2. Tasas de incidencia que muestran un aumento constante hasta la edad adulta temprana, seguida de una disminución en edad adulta tardía. Tasas características de este grupo, corresponden por ejemplo al cáncer de mama. La mama crece en respuesta al estímulo hormonal en la pubertad e involuciona cuando este estímulo se elimina durante la menopausia. Estos dos cambios cinéticos impuestos por influencias hormonales, de acuerdo al modelo determina las curvas de incidencia de edad específica de carcinoma de la mama. 3. Tasas de incidencia que muestran un pico en algún momento de la vida. En esta categoría se clasifican algunos tumores que muestran un pico de incidencia en la niñez como la leucemia linfocítica aguda y el retinoblastoma y otros que señalan su mayor frecuencia en la edad adulta temprana como el carcinoma testicular. De acuerdo a este modelo, una célula de un tejido dado puede dividirse y originar dos células, una de las cuales es normal y la otra sufrir un primer cambio y ésta última a su vez generar dos células iguales con la primera mutación, la cual originaría una clona de células intermedias; o puede, con una probabilidad muy pequeña, generar otra igual (con el primer evento) y la otra maligna. Una vez que la célula maligna se ha generado ésta producirá un tumor maligno. Así, una mujer que hereda un primer evento genético (en etapa intermedia) en todas las células del epitelio de la mama, requeriría de acuerdo a la hipótesis sólo un cambio más para convertir sus células en malignas; por lo tanto el riesgo de desarrollar la enfermedad está enormemente aumentado en las mujeres que en sus células portan ese primer evento, pero también la probabilidad de que la desarrollen a una edad menor y de que presenten tumores múltiples y bilaterales. Las mujeres que carecen de ese primer cambio hereditario, carecen de ese riesgo ya que en



éstas últimas los dos eventos mutacionales deben ocurrir en el transcurso de la vida.

D. Tres o más afectados con cualquier tipo de cáncer, ya fuera en la familia materna o en la paterna (91).

11. Las combinaciones de estas variables se enlistan a continuación.

- A. Transmisión Vertical (TV)-edad temprana.
- B. TV-tumores bilaterales o múltiples primarios.
- C. TV-tres o más sitios de cáncer.
- D. Edad temprana-tumores bilaterales.
- E. Edad temprana-tres o más sitios de cáncer.
- F. Tumores bilaterales-tres o más sitios de cáncer.
- G. Transmisión vertical TV-edad temprana-bilaterales.
- H. TV-bilaterales más tres ó más sitios.
- I. Edad temprana-bilaterales-tres o más sitios de cáncer.
- J. TV-edad-bilaterales, más tres o más sitios de cáncer.

Variables ambientales.

El propósito de incorporar estas variables fue el de explorar la posible participación de otros factores en la aparición de cáncer en los niños.

A. Habitat en zona fabril (AMB) (97). Cuando el probando y su familia viven en una zona de fábricas o próximos a una zona de estas de cualquier tipo. Por lo menos a partir del nacimiento del probando; si la información era afirmativa se le pidió a la madre que diera los nombres y tipos de algunas fabricas que recordara para poder tomarla como positiva.

B. Radiación ionizante prenatal (RX) (98). Cuando la madre durante la gestación estuvo expuesta a este tipo de radiación ya fuera para diagnóstico de ella o del producto. La información se tomó como positiva cuando la madre explicó la razón por la cual se le había tomado alguna radiografía.

C. Contacto prenatal con agentes virales (VI) (99). Cuando la madre gestante padeció o estuvo en contacto por vivir en la misma habitación y/o tuvo la necesidad de atender a ese enfermo con sarampión, varicela, parotiditis y/o hepatitis.

D. Medicación prenatal (ME) (28). Cuando la madre en el periodo de gestación tuvo algún padecimiento que ameritó cualquier tipo de prescripción independientemente de

la vía de administración; o bien cuando la madre por tener algún padecimiento crónico requirió control a base de algún tipo de medicamento. Para calificar como positiva la información se le solicitó a la madre indicar el motivo de la prescripción, nombre del medicamento y cuanto tiempo lo tomó.

E. Lactancia materna (LM) (100). Cuando la madre no amamantó a su hijo.

Todas las variables estudiadas fueron de tipo nominal.

### ANALISIS ESTADISTICO

1. La parte descriptiva se analizó con frecuencias simples.

2. Para el análisis de riesgos se utilizó la razón de momios (odds ratios) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (Programa EPI-5, 1987) para medir el grado de asociación entre cáncer y las diferentes variables analizadas y conocer el intervalo de valores en el que se encuentra la población estudiada con un nivel de confianza del 95%.

#### Descripción General del Estudio.

El estudio se realizó en un hospital de tercer nivel de atención médica del IMSS. Los pacientes que acuden a este hospital son referidos para su diagnóstico y tratamiento por las unidades médicas de primero y segundo niveles de atención que se encuentran circunscritas a la misma área geográfica y de jurisdicción de este hospital.

En el estudio se compararon las familias de niños con diagnóstico de cáncer con las familias de niños sin este diagnóstico. Todas las familias en las que se encontró el antecedente de cáncer es decir cuando menos otro familiar con cualquier tipo de cáncer fueron evaluadas con la aplicación de los criterios clínicos de Lynch (Figura 1).

El método que se siguió para la selección de las familias fue el de averiguación única incompleta, (101) que consiste en identificar a la familia por medio de un solo individuo enfermo, que se denomina el caso índice o probando.

En el grupo de casos los probandos fueron niños de ambos sexos, de 0 a 16 años de edad que ingresaron por primera vez a los servicios pediátricos de cirugía y oncología. Se exigió que todos tuvieran diagnóstico histopatológico confirmado de cualquier tipo de neoplasia maligna sólida, excepto con los diagnósticos de tumor de Wilms y de retinoblastoma y que no tuvieran padecimientos mendelianos ni cromosómicos ni malformaciones congénitas mayores, que se sabe predisponen al desarrollo de neoplasias, todo lo anterior se verificó por medio de la historia clínica y exploración

**FIGURA 1**

**DISEÑO DEL ESTUDIO**

<b>GRUPOS DE ESTUDIO</b>	<b>ARBOL GENEALOGICO</b>	<b>ANT. FAM. CANCER</b>	<b>ANALISIS CON CRITERIOS CLINICOS</b>
<b>250 CASOS</b>	+	+	SI
		-	NO
<b>250 CONTROLES</b>	+	+	SI
		-	NO

física.

Cada probando del grupo de casos fue pareado con niños de acuerdo a sexo mas/menos un año de edad, para seleccionar los probandos de las familias control. En este grupo de probandos también se exigió que fueran ingresos de primera vez, pero sin diagnóstico de neoplasia maligna o padecimientos que las condicionen. Los padecimientos de este grupo de probandos comprendieron diversos diagnósticos de cirugía general y reconstructiva; se captaron en un lapso no mayor a tres meses posteriores al ingreso del caso correspondiente.

Las familias en quienes por interrogatorio se identificó consanguinidad o adopción de los probandos, se excluyeron del estudio, tanto en el grupo de casos como en el de controles.

#### Estudio genealógico.-

A todos los probandos se les realizó estudio genealógico; los datos se obtuvieron mediante entrevista, siguiendo un procedimiento lo más estandarizado posible en el que un solo entrevistador obtuvo la información durante todo el estudio. La fuente de la primera información fue la madre del probando, por ser la persona que en la mayoría de los casos lo acompañaba a su ingreso hospitalario; a ella se le explicaba en primer lugar la conveniencia de proporcionar datos familiares para completar el estudio de su hijo y en caso necesario la de facilitar fotocopias de los documentos que se le solicitaron. El entrevistador formulaba las preguntas sin intervenir durante la respuesta para no acelerarla o influenciarla.

La obtención de los datos se hizo de manera sistematizada siguiendo el orden que se registra en las historias clínicas, formatos ya elaborados por la institución sede del estudio. Al llegar al capítulo de antecedentes familiares, se elaboró el árbol genealógico; en el cual se anotaron todos los antecedentes patológicos de cada uno de los miembros de la familia dejando para el final el correspondiente al de cáncer. En la mayoría de las familias se investigaron cuatro generaciones siempre y cuando contaran con estos datos los informantes.

La secuencia que se siguió para la obtención de los datos de la genealogía, así como la simbología y nomenclatura utilizadas aparecen en la figura No 1 y en las tablas Nos

1 y 2. La figura representa esquemáticamente siete familias nucleares, cada una de éstas formada por los padres y los hijos. El estudio se inició con la familia número 1 correspondiente a la del probando, constituida por los hermanos y padres de éste y posteriormente en el orden en el que aparecen los números progresivos en cada una de las familias de la figura; así la familia número 2 corresponde a los hermanos y padres de la madre del probando (tios maternos); la 3 a la familia de la abuela y la 4 a la del abuelo materno. En contraposición a la familia número 5 correspondiente a los tios paternos, la 6 a la de la abuela y la 7 a la de los abuelos paternos. En esta forma puede verse que las familias nucleares aunque independientes están emparentadas entre sí. Para reunir estos datos se programaron cuatro entrevistas, una para cada uno de los padres y las dos restantes, una para un familiar materno y la otra para un familiar paterno. Por lo menos las dos primeras se llevaron a cabo durante la primera estancia hospitalaria del probando y las dos restantes se realizaban durante las hospitalizaciones subsecuentes. La entrega de documentos comprobatorios generalmente se hizo durante estas últimas.

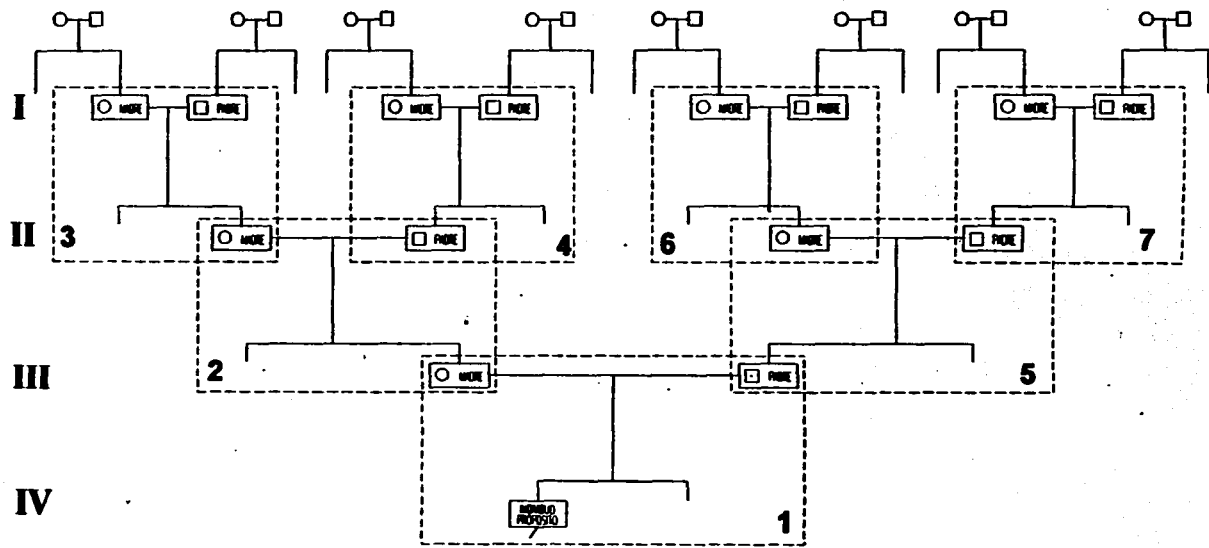
Tanto los padres como los demás familiares proporcionaron la información acerca del número, el orden al nacimiento y edad de los miembros de su respectiva familia, así como de los padecimientos existentes en ellos y en caso de defunciones las causas de éstas y las edades en que ocurrieron.

En el caso de tener o haber tenido familiares con padecimientos neoplásicos, se solicitó además proporcionar el número de expediente, copias de reportes histopatológicos, de certificados de defunción y/o teléfonos de los médicos tratantes, con el propósito de obtener el reporte histopatológico en otros hospitales de la misma así como de otras instituciones y el reporte del médico tratante, ya fuera por escrito o por lo menos verbal.

Cuando no fue posible obtener un documento confirmatorio únicamente se obtuvo la información verbal. Esta se calificó como positiva si reunía las siguientes características:

1. Cuando fue proporcionada por el médico tratante, quien informó acerca del tipo de la neoplasia y localización anatómica ocurrida en algún familiar.
2. Cuando el familiar directo acompañó al paciente a radioterapia, quimioterapia, cirugía.
3. Se le cayó el pelo con el tratamiento.


















**FIGURA 2**



Colección de datos provenientes de uno o más grupos (familias) de individuos relacionados a través de dos o más generaciones, por lo tanto los grupos se extienden más allá de padres e hijos. Una genealogía típica comprende cuatro o más generaciones y abarca cien o más individuos que por estar relacionados proporciona información genética óptima o superior a la que se obtendría del mismo número de individuos no relacionados (104). En este trabajo el estudio genealógico de cada niño (caso o control) abarcó cuatro generaciones y la mayoría comprendió siete núcleos familiares relacionados, cada uno compuesto por los padres y los hijos correspondientes, como aparece en la figura 1.

Familias nucleares: 1. La del probando con los hermanos y padres de éste; 2. Hermanos y padres de la madre del propósito; 3. Hermanos y padres de la abuela materna; 4. Hermanos y padres del abuelo materno; 5. Hermanos y padres del padre del probando (tíos paternos); 6. Hermanos y padres de la abuela paterna; 7. Hermanos y padres del abuelo paterno. I-IV generaciones estudiadas.

**SIMBOLOGIA UTILIZADA EN LA ELABORACION E INTERPRETACION  
DE LOS ESTUDIOS GENEALOGICOS**

-  **Indice ó probando**
-  **Hombre, mujer sanos**
-  **Matrimonio**
-  **Fallecidos**
-  **Total de hijos (masculino, femenino)**
-  **Total de hijos (sexo específico)**
-  **Mortinato**
-  **Aborto**
-  **Hombre, mujer no casado(a)**
-  **Casado(a) sin hijos**
-  **Gemelos monocigotos**
-  **Gemelos dicigotos**
-  **Cancer con confirmación histológica**
-  **Tumor bilateral y/ó multiple primario**
-  **Cancer verificado por acta de defunción y/ó expediente clínico**
-  **Cancer verificado por historia familiar**
-  **Control sin cancer**
- I...V** **Generaciones estudiadas**

4. El familiar directo da el nombre de la neoplasia, indica si se le practicó alguna amputación del miembro y la aplicación de una prótesis posterior en el caso de cáncer de mama.

5. Los familiares tienen los reportes histopatológicos, laminillas y/o bloques de parafina, además del certificado de defunción, pero no desean proporcionar la información.

Además de las entrevistas personales en la mayoría de los familiares con antecedente de cáncer, se realizó por lo menos una entrevista telefónica con los mismos propósitos. Al final de la entrevista, a los familiares se les envió a las clínicas de hipertensión, de diabetes, de obesidad, de control de fertilidad o de embarazo de alto riesgo cuando se encontraban situaciones familiares que lo ameritaran. En este momento se solicitaban los documentos comprobatorios relativos a cáncer.

Al terminar de reunir la muestra se corroboraron todos los diagnósticos de los reportes histopatológicos en el archivo del departamento de patología.

Para disminuir el sesgo de detección del entrevistador en relación a la frecuencia del antecedente de cáncer, el personal de trabajo social aplicó un cuestionario (anexo No 2) a los padres de los niños que ingresaban a los servicios de oncología y cirugía pediátricos. Los resultados de esta evaluación se conocieron hasta el final del estudio. Con el mismo propósito de validar la información relacionada al antecedente de cáncer y saber si el entrevistador no enfatizó la obtención de este antecedente en comparación a la de los demás antecedentes patológicos, al final del estudio se decidió comparar la frecuencia que se obtuvo del antecedente de cáncer con el de diabetes, por ser también uno de los cinco padecimientos más frecuentes en la población mexicana (3).

Para evaluar la variabilidad intraobservador se reestudió al 9% de las familias con la misma metodología usada, es decir se volvió a elaborar el árbol genealógico con el procedimiento mencionado. Para tal propósito los probandos se captaron en la consulta externa de oncología, sitio al que acuden los pacientes para continuar su control. Esta actividad se realizó una vez por semana durante los últimos cinco meses del estudio con un intermedio de cuatro meses después de haber reunido el tamaño de la muestra.

Para seleccionar el paciente que debería ser reestudiado, personal de la consulta externa se encargó de cotejar los nombres de los pacientes citados con los de la lista de



pacientes que se captaron durante el estudio, de esta manera se seleccionaba aquel que coincidía en apellidos y afiliación, de modo tal que el entrevistador desconocía el paciente que iba a ser reestudiado.

Las variables que se evaluaron fueron: el lapso entre el primero y el segundo estudio, antecedente familiar de cáncer, el antecedente familiar materno y el antecedente familiar paterno, la presencia de familiares de primero, segundo y tercer grado, la existencia de los criterios clínicos de transmisión vertical, edad temprana, tumores bilaterales y el de tres o más sitios de cáncer, además del antecedente de diabetes; en las que se midió el porcentaje de coincidencia entre el primero y segundo estudios, mediante la prueba de kappa (102).

## NOMENCLATURA

### ABREVIATURA

Ap

C

CaE

CSD

Cx

EHo

Esof

Gas

Hb

Hep

Inf

Leu

Lín

Lx

M

MC

MelM

Nb

Misc

OV

P

Pa

Pr

Pul

R

SaE

SaO

SaR

SNC

TAC

Tir

Ts

VB

### SIGNIFICADO

Apendicectomía

Colon

Carcinoma Embrionario

Cancer Sitio Desconocido

Cérvix

Enfermedad de Hodgkin

Esófago

Gástrico

Hepatoblastoma

Hepático

Infecciosa y/o parasitaria

Leucemia

Linfoma

Laringe

Mama

Malformación Congénita

Melanoma Maligno

Neuroblastoma

Misceláneos

Ovario

Piel

Páncreas

Próstata

Pulmón

Riñón

Sarcoma de Ewing

Osteosarcoma

Rabdomiosarcoma

Sistema Nervioso Central

Traumatismo y/o accidente

Tiroides

Testículo

Vesícula Biliar

## RESULTADOS

Distribución por sexo, edad y diagnóstico histopatológico.

El 60% de los probandos correspondió al sexo masculino, siendo la razón M:F de 1.5, lo que muestra el predominio del sexo masculino en estos padecimientos, como se describe en la literatura (12,13,93). El promedio de edad en el sexo masculino fue de 7.8 años y de 8.3 en el femenino, con una mediana de 8 y 9 respectivamente (Tabla No 1) En cuanto a la distribución por grupo de edad, las dos terceras partes correspondieron a los grupos de 5 a 9 y de 10 a 14 años. (Tabla No. 2) y la minoría a los extremos, a los menores de un año y a los de 15 y 16 años.

Para la distribución respecto al diagnóstico se siguió el esquema de clasificación de Birch y cols (9) (Tabla No 3). De acuerdo a este esquema se observó que el diagnóstico de mayor frecuencia correspondió al grupo II de linfomas, distribuido por subgrupos como aparece en la tabla; seguido por el de tumores óseos que incluye al osteosarcoma y al sarcoma de Ewing. En el orden continúan los tumores de células germinales, en este grupo se incluyen tanto los gonadales como los extragonadales y los teratomas malignos. En seguida, los sarcomas de partes blandas, dentro de este grupo el rabdomiosarcoma embrionario fue el más frecuente. Le siguieron los tumores del sistema nervioso simpático en el cual se encuentra el neuroblastoma y el ganglioneuroblastoma. El siguiente grupo correspondió a tumores hepáticos, en esta serie la mayoría correspondieron a hepatoblastoma. Posteriormente un grupo minoritario de tumores del sistema nervioso central en el cual se incluyeron el meduloblastoma y el astrocitoma. Y finalmente el grupo de carcinomas, en el que se encontró principalmente el carcinoma de tiroides. Puede verse en todos estos grupos, el predominio del sexo masculino, excepto en los tumores de células germinales, donde la frecuencia fue semejante en ambos sexos y en el grupo de carcinomas, el de tiroides predominó en el sexo femenino. No se anotaron los grupos I, V y VI correspondientes a leucemias, retinoblastoma y tumor de Wilms respectivamente, porque en este estudio los niños con esos diagnósticos se excluyeron. El grupo I por estar fuera de nuestras posibilidades el estudiarlo y en el caso

TABLA 1

FRECUENCIA DE PROBANDOS, DISTRIBUCION POR SEXOS Y EDAD

SEXO	NO. (%)	POMEDIO EDAD	MEDIANA EDAD
MASCULINO	302 (60)	7.8	8
FEMENINO	198 (40)	8.3	9
TOTAL	500	8.03	8

TABLA 2

DISTRIBUCION DE PROBANDOS POR GRUPOS DE EDAD

RANGO DE EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
0 - 1	32	6
1 - 4	100	20
5 - 9	162	33
10 - 14	176	35
15 - 16	30	6

TABLA 3

## DIAGNOSTICO DE LOS PROBANDOS CASOS

CLASIFICACION DE BIRCH				EDAD			
				PROMEDIO		MEDIANA	
GRUPOS	TOTAL	♂	♀	♂	♀	♂	♀
II. LINFOMAS 83							
Enf. Hodgkin	48	35	13	8.0	8.0	8	7
Linfoma No Hodgkin	24	18	6	7.5	8	7	7
Histiocitosis	11	6	5	6.8	1.8	6.5	1
III. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	5	4	1				
IV. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO	13	8	5	3.3	1.6	2.5	1
VII. TUMORES HEPATICOS	11	6	5	5.3	3.4	5.5	3.0
VIII. TUMORES OSEOS 47							
Osteosarcoma	36	17	19	11.5	11.8	12	12
Sarcoma de Ewing	11	8	3	11	9	9	9.6
IX. SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS							
Rabdomiosarcomas	18	11	7	4.7	4.7	2	3
X. TUMORES DE CELULAS GERMINALES	36	18	18	6.8	9.4	4	11
XI. CARCINOMAS (TIROIDES)	5	1	4				
XII. OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS	32	21	11	7	7.8	7	7.5

**TABLA 4**

**DIAGNOSTICOS MAS FRECUENTES EN LOS CASOS POR GRUPOS DE EDAD**

LUGAR	0 - 1	1 - 4	5 - 9	10-14	15-16
1º	HEPATOBLASTOMA Y NEUROBLASTOMA	ENFERMEDAD DE HODGKING	ENFERMEDAD DE HODGKIND	ENF. DE HODGKIN	OSTEOSARCOMA
2º	RABDOMIOSARCOMA	RABDOMIOSARCOMA	LINFOMA NO HODGKIN	LINFOMA NO HODGKIN	ENFERMEDAD DE HODGKIN
3º	NEOPLASIA DE CELULAS GERMINALES	NEUROBLASTOMA	OSTEOSARCOMA	OSTEOSARCOMA	LINFOMA NO HODGKIN
4º		NEOPLASIA DE CELULAS GERMINALES	NEOPLASIAS DE CELULAS GERMINALES	SARCOMA EWING	NEOPLASIA DE CELULAS GERMINALES
5º		HISTIOCITOSIS	NEOPLASIAS DE CELULAS GERMINALES	NEOPLASIAS DE CELULAS GERMINALES	SARCOMA DE EWING

del retinoblastoma y el tumor de Wilms porque ya se han identificado herencia dominante en ellos (61,62,64,68,73). y con estudios de genética molecular se ha demostrado la presencia de genes supresores de tumores cuya alteración está asociada a la susceptibilidad familiar para desarrollar estas neoplasias (61,64,78).

La frecuencia de estos diagnósticos fue diferente para cada grupo de edad, como se observa en la tabla No. 4. En general, se observaron las neoplasias que se reportan con mayor frecuencia en cada grupo de edad (11,20,93); sin embargo, llama la atención en el grupo de 1 a 4 años que la enfermedad de Hodgkin, se encuentre en los primeros lugares ya que se reporta como poco frecuente en estas edades; en cambio ésta constituyó la principal neoplasia en los grupos de 5-9 y de 10-14, los grupos de edad mayoritarios en este estudio, seguramente esto explica que la enfermedad de Hodgkin haya sido la neoplasia más frecuente en este estudio. Llama la atención también que el osteosarcoma se haya encontrado en el grupo de 5-9, cuando realmente es el grupo de 15 y 16 años en los que se presenta con mayor frecuencia esta neoplasia.

Diagnosticos de los controles y distribución por grupo de edad (Tablas 5 y 6).

Los diagnósticos de los probandos en el grupo de controles y su distribución por grupo de edad, se observan en las tablas Nos 5 y 6. Las malformaciones congénitas fueron las de mayor frecuencia, como por ejemplo el labio y paladar hendido, microotias, diferentes malformaciones de la mano y diferentes malformaciones de vías urinarias y del tubo digestivo. La alta frecuencia de malformaciones congénitas refleja la casuística tan elevada que tienen estos padecimientos en los hospitales de 3er. nivel de atención, tal como se ha descrito en la literatura ( ) y su alta frecuencia en las primeras etapas de la vida, a diferencia de los diagnósticos de los niños de más edad en quienes destacó el diagnóstico de apendicectomía.

#### Antecedente de cáncer y Agregación.

La frecuencia de familias con historia familiar positiva fue semejante en ambos grupos, 36% en los casos y 39 en los controles (Tabla No 7). Sin embargo la distribución del número de afectados fue diferente y reveló características semejantes a las que se reportan en la literatura (Tabla No 8): a) Un grupo, en el que no hubo enfermos con cáncer, excepto el probando. b) familias en las que solo hubo un afectado, aparte del

**TABLA 5****DIAGNOSTICO DE LOS PROBANDOS EN LOS CONTROLES**

<b>ENTIDAD CLINICA</b>	<b>NO</b>	<b>%</b>
<b>MALFORMACIONES CONGENITAS</b>	<b>104</b>	<b>42</b>
<b>APENDICECTOMIA</b>	<b>66</b>	<b>26</b>
<b>TRAUMATISMOS Y ACCIDENTES</b>	<b>30</b>	<b>12</b>
<b>COMPLICACIONES CONSECUTIVAS A ENFERMEDADES INFECCIOSAS</b>	<b>18</b>	<b>8</b>
<b>MISCELANEOS</b>	<b>32</b>	<b>12</b>
<b>T O T A L</b>	<b>250</b>	<b>100</b>



**TABLA 6**

**DIAGNOSTICOS DE LOS CONTROLES POR GRUPOS DE EDAD**

LUGAR	0 - 1	1 - 4	5 - 9	10-14	15 - 16
1º	MALFORMACIONES CONGENITAS	MALFORMACIONES CONGENITAS	MALFORMACIONES CONGENITAS	APENDICECTOMIA	APENDICECTOMIA
2º	MISCELANEO	TRAUMATISMOS Y ACCIDENTES	APENDICECTOMIA	MALFORMACIONES CONGENITAS	TRAUMATISMOS Y ACCIDENTES
3º		APENDICECTOMIA	TRAUMATISMOS Y ACCIDENTES	TRAUMATISMOS Y ACCIDENTES	MALFORMACIONES CONGENITAS

probando y c) Familias en las que dos o más de sus miembros tuvieron algún tipo de neoplasia maligna.

La frecuencia de dos o más afectados en la familia, es decir de agregación, fue mayor en el grupo de casos, mientras que la mayoría de los controles tuvieron solo un afectado. Se puede ver que el valor de asociación que confiere la agregación fue del triple, comparado con el de tener un solo afectado. Estas asociaciones mostraron significancia estadística. Por lo tanto la agregación resultó un factor de riesgo, mientras que lo contrario mostró protección como se observa en la tabla No 8.

#### Relación con el Grado de Parentesco.

Al evaluar el grado de parentesco se encontró que la frecuencia de los familiares afectados de primero y segundo grados fue ligeramente mayor en los casos pero no alcanzó significancia estadística, lo que contrastó con la mayor frecuencia de familiares de tercer grado en los controles siendo estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla No. 9.

#### Tipo de Familiar.-

El hecho de que en los afectados de una familia coincidan tanto adultos como niños, resultó ser estadísticamente significativo, el valor de esta asociación fue de 5 como se puede observar en la tabla No 10 en comparación con el de tener solamente niño o bien solamente adulto, el resultado mostró significancia estadística.

#### Criterios clínicos genealógicos de Lynch.-

Como puede observarse en la tabla No. 11 la presencia de alguno de esos criterios fue baja en general, pero se observó una diferencia respecto a los controles. El valor de la asociación de estos criterios osciló entre 3 y 9, alcanzando diferencia estadística los criterios de edad temprana y el de 3 ó más afectados con cáncer; en el de transmisión vertical el valor fue de 6 pero se encontró en los límites de significancia.

El de tumores bilaterales, quedó fuera del nivel estadístico pero el valor de la asociación para la ocurrencia de cualquiera de éstos fue de 6, y es altamente significativo.

#### Combinaciones de criterios clínicos.-

El número de familias en las que coincidió la combinación de dos o más de estos criterios, fue aún más bajo que el número de familias en las que los criterios se

**TABLA 7**

**FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION (OsR) PARA EL ANTECEDENTE DE CANCER Y EL DE AGRAGACION.**

VARIABLES	CASOS		CONTROLES		OsR	IC-95%	P
	FREC	(%)	FREC	(%)			
Antecedente de Cáncer	89	36	97	39	0.89	0.60-1.30	0.57
Ant. Cáncer 2	13	5	10	4	1.35	0.52-1.35	0.65
Agregación	34	14	19	8	1.91	1.02-3.61	0.02

**TABLA 8**

**GRADO DE ASOCIACION (OsR) SEGUN EL NUMERO DE FAMILIARES CON CANCER.**

FAMILIARES	CASOS		CONTROLES		OsR	IC-95%	p
	No.	%	No.	%			
0	161	(64)	153	(161)	0.87	0.60-1.27	0.45
1	55	(22)	78	(31)	0.61	0.40-0.93	0.01
2 ó +	34	(14)	19	(8)	1.91	1.02-3.61	0.02

TABLA 9

FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION (OsR) DE ACUERDO AL GRADO DE PARENTESCO.

GRADO DE PARENTESCO	CASOS		CONTROLES		OsR	IC-95%	P
	FREC.	(%)	FREC.	(%)			
Familiar 1er Grado	7	3	4	1	1.77	0.99-1.04	0.54
Familiar 2º Grado	44	17	30	12	1.57	0.92-2.68	0.10
Familiar 3er Grado	56	22	74	30	0.69	0.45-1.05	0.08

TABLA 10

FRECUENCIA DEL TIPO DE FAMILIAR Y GRADO DE ASOCIACION (OsR)

TIPO DE FAMILIAR	CASOS		CONTROLES		OsR	IC-95%	P
	FREC.	(%)	FREC.	(%)			
Familiar niño	14	6	7	3	2.06	0.76-5.79	0.18
Familiar adulto	83	33	89	36	0.90	0.61-1.33	0.63
Familiar niño y adulto	10	4	2	1	5.17	1.04-34.96	0.04

TABLA 11

FRECUENCIA DE CADA UNO DE LOS CRITERIOS CLINICOS Y GRADO DE ASOCIACION (OsR).

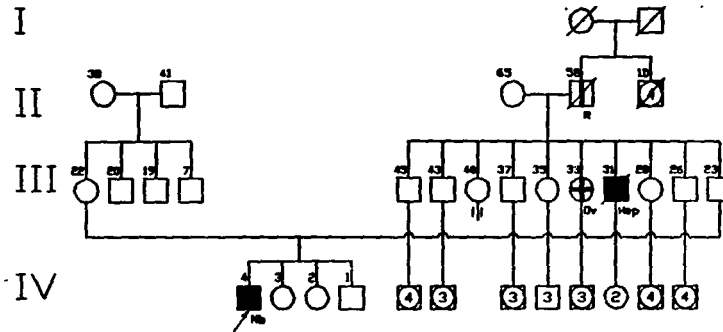
CRITERIOS CLINICOS	CASOS		CONTROLES		OsR	IC-95%	P
	FREC.	(%)	FREC.	(%)			
Transmisión Vertical	6	2.4	1	0.4	6.12	0.73-135.9	0.05
Edad temprana	30	12	12	5	2.7	1.30-5.94	0.006
Bilat. ó mult. primar.	3	1	1	0.4	3.02	0.28-75.94	0.3
3 ó más afectados	9	3.6	1	0.4	9.30	1.20-197.45	0.02
Cualquiera de estos	28	11.2	10	4	3.03	1.30-7.14	0.004

TABLA 12

FRECUENCIA DE LAS COMBINACIONES DE LOS CRITERIOS CLINICOS Y GRADO DE ASOCIACION (OsR)

CRITERIOS CLINICOS	CASOS FREC. (%)	CONTROLES FREC. (%)	OsR	IC-95%	P
Trans Vert. y Edad temprana	4	1	4.05	0.43-95.78	0.1
Trans Vert. y Bilaterales	0	0			
Trans Vert. y 3 ó más afectados Ca.	4	1	4.05	0.43-95.78	0.1
Edad Temprana y T. Bilat.	1	0			
Edad Temprana y 3 ó más afectados Ca.	5	1	5.08	0.58-115.78	0.1
T. Bilat. y 3 ó más afectados Ca	0	0			
Trans Vert. Edad temprana y 3 ó más afectados Ca	3	1	3.02	0.28-75.94	0.3
Trans Vert. Edad Temprana y T. Bilat.	0	0			
Trans Vert. T. Bilat y 3 ó más afectados Ca.	0	0			
Edad temprana T. Bilat y 3 ó mas afectados Ca.	0	0			

LMJC-221

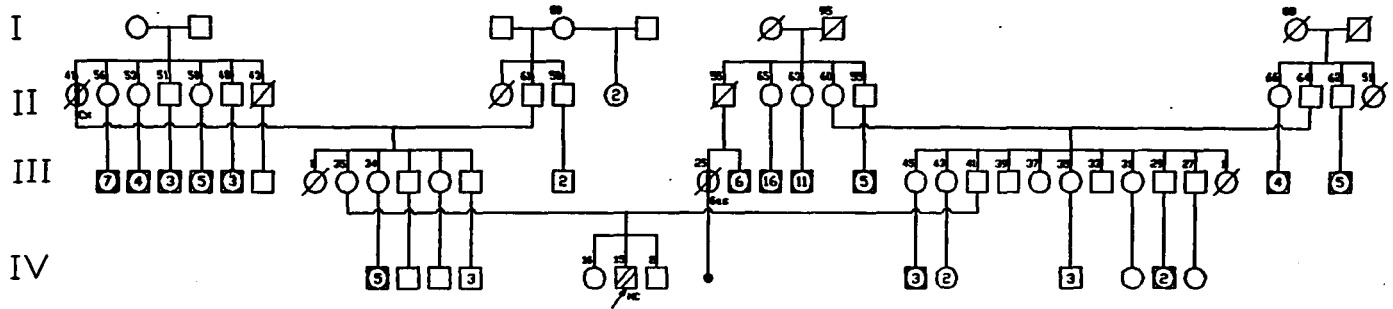


LMJC-221

•Existen los criterios de transmisión vertical porque hay 3 familiares afectados (II-4, III-10 y III-11), en tres generaciones sucesivas (II a IV) entre ellos el parentesco es de 1<sup>er</sup> grado y el de edad temprana, III-10 cáncer de ovario a los 33 años y III-11 hepatocarcinoma a los 31 años.

FIGURA 3

ALR-CTL-127



**ALR-CTL-127**

- Antecedentes de cancer 2: cancer en familia materna II-1 y cancer en familia paterna III-14, de 2o y 3er grado, ambos adultos
- Edad temprana en III-14 por cancer a los 25 años

FIGURA 4



observaron en forma individual; de hecho, aquellas en las que se incluyó el criterio de tumores bilaterales no fueron observadas, como se puede ver en la tabla No. 12. En cambio, sí hubo familias en las que coincidieron los criterios de tres o más afectados con el criterio de edad temprana y esto, ocurrió casi exclusivamente en los casos. En éstos, los valores de asociaciones oscilaron entre 3 y 5, pero el pequeño número de casos con estos eventos impidió obtener significancia estadística.

#### Variables ambientales.

La frecuencia de exposición materna prenatal a radiación ionizante abdominal, a padecimientos virales, a medicamentos así como el porcentaje de familias que vivieron en torno a un ambiente fabril, fue semejante tanto en las madres de los casos como en las de los controles y, en estas condiciones, los valores de asociación se encontraron en el rango de 0.63 a 1 y sin significancia estadística. La única de este grupo de variables que resultó significativa, con un valor de 0.35 fue la lactancia materna. El número de niños que no recibió leche materna fue mayor en el grupo de controles y esto resultó estadísticamente significativo, como se observa en la tabla número 13.

#### Evaluación de los criterios clínicos en niños con Linfomas, Sarcomas y Neoplasias Células Germinales Tablas.

En vista de que se lograron reunir algunos casos dentro de los diferentes grupos de neoplasias pediátricas, se decidió evaluar, de manera exploratoria las variables de estudio en los linfomas, sarcomas y neoplasias de células germinales por ser en los que hubo un mayor número de probandos. Los resultados aparecen en las tablas de la 14 a la 18. En éstas, se anotan únicamente las variables en las que se encontró una asociación por lo menos de dos. La frecuencia de todas estas variables fue mayor en el grupo de casos, pero el número osciló entre 3 y 7 en los casos, vs 0 y 5 en los controles, con excepción de la frecuencia del antecedente de cáncer que fue semejante en ambos grupos de estudio.

En la tabla No. 14 se representa al grupo de linfomas en general, los valores de asociaciones oscilaron entre 3 a 5 para los criterios de transmisión vertical, edad temprana y el de tres o más afectados, pero no alcanzaron significancia estadística. El valor de la asociación de tener un familiar de primer grado afectado con cualquier tipo

TABLA 13

FRECUENCIA DE LAS VARIABLES AMBIENTALES Y GRADO DE ASOCIACION

TIPO	CASOS		CONTROLES		OsR	IC-95%	P
	FREC.	(%)	FREC.	(%)			
Radiación ionizante	21	10	19	11	0.88	0.44-1.79	0.84
Padecimientos Virales	4	2	5	3	0.63	0.14-2.77	0.5
Medicamentos	29	13	23	13	1.0	0.54-1.88	0.89
Ambiente fabril	134	56	135	57	0.95	0.65-1.38	0.8
No Lactancia	44	21	55	32	0.57	0.35-0.93	0.02

TABLA 14

FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION DE CRITERIOS CLINICOS EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE LINFOMAS

CRITERIO CLINICO	OsR	IC-95%	P
ANTECEDENTE DE CANCER	1.3	0.56-2.98	0.5
FAMILIAR DE 1er. GRADO	7.30	1.36 - 39	0.08
TRANSMISION VERTICAL	3.04	1.0 - 9.0	0.3
EDAD TEMPRANA	3.8	0.34 - 27.4	0.3
3 ó MAS AFECTADOS	5.14	1.13-23.2	0.1

de neoplasia maligna fue mayor a 7 y puede decirse que se encontró en los límites de significancia estadística. Al evaluar estas variables en forma separada en el linfoma de Hodgkin y en la enfermedad de Hodgkin, los valores permanecieron sin cambios importantes; solo el que se refiere al familiar de primer grado en la enfermedad de Hodgkin fue de 3 ICA 95% 1.0-9.1 p 0.5 y en el linfoma no Hodgkin fue de 4 IC 1.57-25.62 p 0.2. Este grupo de neoplasias, se analizó con más detalle por el riesgo tan alto, mayor a 7, que se encontró para el familiar de primer grado además de que las asociaciones con las demás variables oscilaron entre 3 y 5, lo que sugiere la participación de factores hereditarios (104).

#### Evaluación de los criterios clínicos en niños con Sarcomas.-

En la tabla 15 se representan los resultados que se obtuvieron en el grupo de sarcomas en general. Se puede ver que existe un contraste importante entre los valores de asociación del antecedente de cáncer con el del criterio de tres o más afectados el cual es cuatro veces superior, y con el del familiar de primer grado con el que la diferencia es de 7 veces en comparación al valor del antecedente de cáncer, lo cual muestra una significancia estadística considerable.

Los resultados obtenidos en forma independiente en los grupos de osteosarcoma y en los de sarcoma de Ewing se observan en la tabla 16 y 17, en el osteosarcoma los valores de asociación oscilaron entre 2 a 5.6 para familiar de primer grado, edad temprana y tres o más afectados, aunque ninguno resultó estadísticamente significativo. Resultados semejantes se obtuvieron en el sarcoma de Ewing, con valores de asociación entre 3 y 6 pero tampoco se logró alcanzar significancia. Este grupo de neoplasias tiene un comportamiento muy interesante, tendencia al desarrollo de leucemias y cáncer de mama en las mujeres con edad de aparición temprana, altamente sugestivas de corresponder a factores hereditarios. Este grupo se estudio con más detalle fue presentado en el congreso de Genética 1993 (105).

#### Evaluación de los criterios clínicos en niños con Tumores de Células Germinales.-

En este grupo, el criterio de tumores bilaterales adquirió relevancia; el valor de asociación se elevó a más de 13 como se puede ver en la tabla No 18, el cual resultó estadísticamente significativo. En el criterio de edad temprana también se observó una

**TABLA 15**

**FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION DE CRITERIOS CLINICOS EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE SARCOMAS**

CRITERIO CLINICO	OsR	IC-95%	P
ANTECEDENTE DE CANCER	1.1	0.5-2.2	-
FAMILIAR DE 1er. GRADO	7.3	1.3 - 39.2	0.0007
EDAD TEMPRANA	2.1	0.6 -7.3	0.2
3 ó MAS AFECTADOS	4.4	1.0-19.4	0.04

**TABLA 16**

**FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION DE CRITERIOS CLINICOS EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE OSTEOSARCOMA**

CRITERIO CLINICO	OsR	IC-95%	P
FAMILIAR DE 1er. GRADO	5.2	1.1-24.3	0.2
EDAD TEMPRANA	1.8	0.4 - 8.0	0.3
3 ó MAS AFECTADOS	5.6	1.0 - 48.2	0.09

**TABLA 17**

**FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION DE CRITERIOS CLINICOS EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA DE EWING**

CRITERIO CLINICO	OsR	IC-95%	P
FAMILIAR DE 1er. GRADO	3.2	1.0-10.5	0.5
EDAD TEMPRANA	6.0	1.1 - 30.6	0.2
TUMORES BILATERALES	3.2	1.0 - 10.5	0.5
3 ó MAS AFECTADOS	6.0	1.1 - 30.6	0.2

TABLA 18

FRECUENCIA Y GRADO DE ASOCIACION DE CRITERIOS CLINICOS EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES

CRITERIO CLINICO	OsR	IC-95%	P
EDAD TEMPRANA	5.0	1.4 - 18.0	0.04
TUMORES BILATERALES	13.8	3.1 - 60.6	0.01
3 Ó MAS AFECTADOS	6.8	0.8 - 57.5	0.1

TABLA 19

ASOCIACION DE FACTORES AMBIENTALES EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA

FACTORES	OsR	IC-95%	P
AMBIENTE INDUSTRIAL	0.80	0.4 - 1.5	0.5
RADIACION X	1.35	0.29 - 6.2	0.6
INFECCION VIRAL	3.04	1.0 - 9.0	0.3
MEDICAMENTOS	1.37	0.4 - 4.1	0.5
LACTANCIA MATERNA	3.43	1.7 - 6.8	0.0004

TABLA 20

ASOCIACION DE FACTORES AMBIENTALES EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN.

FACTORES	OsR	IC-95%	P
AMBIENTE INDUSTRIAL	0.48	0.14 - 1.61	0.2
RADIACION X	3.12	1.0 - 9.5	0.3
INFECCION VIRAL	3.12	1.0 - 9.5	0.3
MEDICAMENTOS	1.47	0.04 - 5.5	0.5
LACTANCIA MATERNA	2.87	0.8 - 9.4	0.08

TABLA 23

COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE CANCER ENTRE LOS CUESTIONARIOS Y EL ESTUDIO.

PROBANDOS	ANTECEDENTES DE CANCER			
	CUESTIONARIO		ESTUDIO	
	SI (%)	NO	SI	NO
CASOS	14 (25)	41 (75)	89 (36)	161 (64)
CONTOLES	15 (25)	44 (75)	97 (39)	153 (61)
X2 Yates	0.02	p 0.87		

TABLA 24

COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE DIABETES ENTRE LOS CUESTIONARIOS Y EL ESTUDIO.

PROBANDOS	ANTECEDENTES DE DIABETES			
	CUESTIONARIO		ESTUDIO	
	SI (%)	NO	SI	NO
CASOS	26 (47)	29 (53)	108 (43)	142 (57)
CONTOLES	31 (52)	28 (47)	124 (49)	126 (51)
X2 Yates	0.06	p 0.98		

**TABLA 21**

**ASOCIACION DE FACTORES AMBIENTALES EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE HODGKIN.**

FACTORES	O <sub>s</sub> R	IC-95%	P
AMBIENTE INDUSTRIAL	-	-	-
RADIACION X	-	-	-
INFECCION VIRAL	-	-	-
MEDICAMENTOS	1.87	0.5 - 6.8	0.5
LACTANCIA MATERNA	3.7	1.6 - 8.7	0.002

**TABLA 22**

**FUENTE DE CONFIRMACION DEL DIAGNOSTICO DE CANCER EN EL TOTAL DE FAMILIARES.**

CONFIRMACION	FAMILIARES CON CANCER Y GRADO DE PARENTESCO			
	1ª (%)	2ª	3ª	TOTAL
■, O PATOLOGIA	12 (67)	11 (15)	18 (13)	41 (17)
, O ACTA DE DEFUNCION	5 (28)	9 (12)	21 (15)	35 (15)
HISTORIA FAMILIAR CONFIABLE.	1 (5)	40 (54)	43 (30)	84 (36)
HISTORIA FAMILIAR NO CONFIABLE	0	14 (19)	62 (42)	76 (32)
<b>T O T A L</b>	18 (8)	74 (32)	144 (60)	236

asociación importante, de 5.0 también estadísticamente significativa. En el criterio de tres o más afectados, la asociación resultó importante, pero no alcanzó significancia estadística. El estudio de este grupo de neoplasias ofrece particularidades interesantes como lo son la presencia de edad temprana y la bilateralidad de tumor en cáncer de mama lo que sugiere la participación de factores hereditarios en el desarrollo de esta neoplasia. Trabajo presentado en la reunión anual de investigación en Oaxtepec, Mor. IMSs 1944. (106)

#### Evaluación de las Variables Ambientales en niños con Linfoma.-

En cuanto a las variables ambientales, solamente en el grupo de linfomas se observaron valores de asociación de alrededor de 3 en la exposición materna a radiación ionizante, infección viral y lactancia materna con valores de 3.12, 3.12 y 3.7 respectivamente, como se puede ver en las tablas 19, 20 y 21. los dos primeros en el linfoma no Hodgkin y el último en la enfermedad de Hodgkin, pero con significancia estadística, solo el de lactancia materna.

#### Validación de la información obtenida.

##### Fuente de confirmación del diagnóstico de cáncer.

La fuente de confirmación del diagnóstico de cáncer en los familiares aparece en la tabla No 22. En el 17%, se obtuvo de reportes de patología, en el 15 de actas de defunción o del expediente clínico y en el 36% por historia familiar, confiable bajo las condiciones que en el estudio se establecieron; bajo estas mismas condiciones, el 32% de información no fue confiable.

El porcentaje de confirmación según el tipo de la fuente de obtención fue diferente en cada grado de parentesco. En los familiares de primer grado, la mayoría se obtuvo por patología, el 28% por acta de defunción y sólo en el 5% por historia familiar confiable. En los familiares de segundo grado el porcentaje de obtención por patología y acta de defunción fue del 27%, en el 54% por historia familiar confiable y en el 19% la información no fue confiable. En los familiares de tercer grado, el 50% de la información no fue confiable, ya que para los familiares de edad avanzada, la familia no conservaba documentos comprobatorios de sus padecimientos.



### Cuestionarios.-

Los resultados relativos a la comparación de la frecuencia de cáncer y de diabetes que se obtuvieron en los cuestionarios vs las frecuencias obtenidas en el estudio, aparecen en las tablas 22 y 23. La frecuencia que se obtuvo del antecedente de cáncer, fue menor en los cuestionarios que la obtenida en el estudio; y la frecuencia del antecedente de diabetes fue mayor en los cuestionarios que la obtenida en el estudio, pero las diferencias no resultaron significativas en ninguno de los dos casos.

### Variabilidad intraobservador.-

El 13% (26) de los probandos se volvieron a estudiar para evaluar la variabilidad intraobservador. El promedio de meses entre el primero y segundo estudio fue de 7.6. El porcentaje de coincidencia que se obtuvo al analizar las variables de antecedente de cáncer, los criterios clínicos (transmisión vertical, edad temprana, tumores bilaterales y tres o más afectados), familiar de primero, segundo y tercer grado, así como el de familiar niño, adulto y niño y adulto, fue 73% con la prueba de kappa.

## DISCUSION

La frecuencia del antecedente de cáncer fue semejante en ambos grupos de estudio y no como se esperaba, que fuera mayor en el grupo de casos, lo que seguramente es consecuencia de la alta frecuencia de estos padecimientos en la población general (4). Sin embargo, al estudiar la distribución de familiares enfermos entre los casos y los controles se observaron características diferentes. Las familias que tuvieron un solo afectado con cáncer, fue mayor en el grupo de controles; con un valor de asociación menor a la unidad (0.60 IC 95% 0.40-0.93  $p < 0.01$ ). Lo que indica que este grupo de familias parecen corresponder a aquellas familias que en la literatura se han denominado como resistentes para desarrollar padecimientos neoplásicos (50-53,88). No resulta claro el por qué esta asociación negativa es altamente significativa pero se antoja pensar que se debe a la ocurrencia esporádica del cáncer que se debe más a factores ambientales. En cambio tener dos o más familiares con cáncer mostró ser un factor de riesgo ya que, al comparar esta asociación con la de tener un sólo familiar enfermo o con la del antecedente de cáncer en general fue del triple y del doble respectivamente. Esto parece indicar que la agregación familiar de cáncer (dos o más afectados) confiere un riesgo doble a sus miembros en comparación con las familias donde no existe agregación. El grado de parentesco confiere un riesgo decreciente conforme se aleja el parentesco; (1.77 para los familiares de primer grado a 0.69 para los de tercer grado). Estos resultados podrían interpretarse como congruentes con herencia multifactorial, sin embargo la proporción de familiares afectados es del 35%, a diferencia de la proporción estimada del 5% que se describe en los padecimientos multifactoriales (101). Proporciones y distribuciones similares se han encontrado en estudios poblacionales como los de Lynch (52), y el de Albert (53) Particularmente este autor reportó una proporción de afectados semejante a la obtenida en este estudio, 34.1% de probandos con al menos un afectado y 8% con dos o más. Estos autores demostraron que la alta proporción de cánceres en una familia era mayor que la esperada en base a las tasas de incidencia poblacional; en nuestro estudio no podemos hacer esa comparación porque

en nuestro país se desconocen las incidencias poblacionales de los padecimientos neoplásicos, sin embargo, Albert también reportó mayor riesgo para familiares de primer grado concluyendo que ésto era mayor que lo esperado. A conclusiones semejantes llegó Schilkraudt al encontrar riesgo mayor en familiares de primer grado que en los de segundo grado en familias con cáncer de ovario (54).

En otras palabras, la agregación y los familiares de primero y segundo grados fueron más frecuentes en los casos; mientras que en los controles, resultó frecuente un solo afectado y predominó el tercer grado de parentesco. Estos resultados muestran que se trata de dos grupos diferentes. En el primero la agregación y la cercanía del parentesco parecen indicar la existencia de algún factor genético mientras que en el segundo la aparición de las neoplasias es por azar.

El tipo de familiar, es decir niño o adulto afectado, en este estudio tiene significado, ya que, el espectro de neoplasias que afectan a los niños es diferente del espectro de neoplasias que afectan a los adultos, y en este sentido, se esperaría que el número de niños afectados fuera mayor, puesto que los probandos fueron niños con cáncer. Tampoco se encontró un predominio de familiares adultos, como cabría esperar por la alta frecuencia de estos padecimientos en la edad adulta. En estas condiciones, adquiere importancia el haber encontrado una asociación significativa en las familias donde coincidieron adultos y niños enfermos, lo cual indica que el padecimiento afecta a los diferentes miembros de la familia independientemente de su edad y distribución en la población general y de nuevo apunta hacia factores genéticos transmitidos como causa de esta asociación.

La aplicación de criterios clínicos genealógicos como un medio para tratar de diferenciar estas agregaciones familiares mostraron utilidad en este estudio (94). La presencia de todos estos criterios tuvo una baja frecuencia y menor a la reportada por Albano y cols (94) en el estudio de una serie de pacientes oncológicos; sin embargo esa serie estudió todo tipo de paciente oncológico incluyendo aquellos con padecimientos mendelianos. Esto puededar un sesgo al estudio ya que en esos padecimientos es donde más frecuentemente se presentan estos datos como p.e. en el Síndrome de von Recklinghausen. También cabe destacar que nuestro estudio fueron exclusivamente

niños y se eliminaron precisamente todos los casos con padecimientos mendelianos. El riesgo que se obtuvo al evaluar la TV como variable nominal fue de 6, lo cual es alto; este hecho es muy importante pues indica un riesgo 6 veces mayor sobre aquel individuo que no la tiene. Sin restarle valor a este resultado, es importante revelar que el riesgo que confiere la transmisión dominante de un rasgo o enfermedad implica un riesgo mucho mayor, pues es del 50%, de acuerdo a las leyes de Mendel.

En enfermedades en las que se desconoce si presentan agregación familiar y un patrón de herencia definido es de gran utilidad evaluar familias individuales (105) como se ha hecho en este estudio al evaluarla como criterio clínico genealógico y posteriormente en la secuencia del análisis reunir un número suficiente de este tipo de familias, que compartan características semejantes y analizarlas con métodos de estadística genética como el de segregación (103) para establecer la presencia de mecanismos hereditarios en ese padecimiento particular y poder clasificar a los individuos por su genotipo; análisis que se realizará en la siguiente etapa de este estudio.

La evaluación individual de una familia que presenta TV se ilustra en el estudio genealógico LMJC221 de la fig. . En este estudio se puede ver que hay tres afectados: los individuos II-4, III-10 y III-11 distribuidos verticalmente de las generaciones II a la IV, en esta última se encuentra el probando (IV-1).

La edad temprana es decir diagnóstico de cáncer antes de los 40 años de edad, se puede ilustrar en los individuos afectados de 10 y 11 de la generación III.

Esta distribución en el árbol genealógico es muy diferente cuando se trata al (TV) a diferencia de la distribución aleatoria que se observó en la mayoría de los controles como por ejemplo la que se observa en el estudio CTL-127 de la fig. que a pesar de que es una familia extensa solo hay dos afectados, uno en la familia materna y otro en la familia paterna.

#### Edad temprana.-

El criterio de edad temprana, aun cuando el valor de asociación no resultó muy alto, tiene gran significado estadístico. Esto es importante, ya que el hecho de existir neoplasias que son características de ciertas edades y de encontrarlas a edades menores se ha interpretado como propensión para desarrollar neoplasias tanto en adultos como en niños

(92). En este estudio el criterio utilizado para medir esta variable evidenció diferencias respecto de los controles, al compararlas con las edades de máxima prevalencia en estadísticas internacionales (93), debido a que el tiempo que se requiere para desarrollar dos o más mutaciones en el proceso de carcinogénesis es menor cuando existe una alteración heredada que cuando ocurren por azar.

En el criterio de tres o más afectados, no solo se debe tomar como de tipo numérico, sino con una distribución particular. Ese fenómeno fue más frecuente en los casos, por lo que tiene asociación con el criterio de transmisión vertical y su presencia le confiere mayor significado a ese criterio.

Es evidente que la presencia de cualquiera o varios de estos criterios genealógicos propuestos por Lynch permite diferenciar a familias con alto riesgo. Sin embargo nuestros resultados señalan que cada uno tiene un peso específico diferente en los diferentes tipos de neoplasias pediátricas.

La evaluación de estos criterios en grupos separados de linfomas, sarcomas y tumores de células germinales revelaron datos de interés. Por ejemplo, la asociación con familiar de primer grado afectado, que en el total de las familias estudiadas dió un valor alto, pero sin significancia estadística, en los grupos de linfomas y sarcomas mostró un valor altamente significativo. La presencia de neoplasias bilaterales que no había figurado con significancia, en el grupo de tumores germinales adquirió importancia extrema, al igual que la aparición a edad temprana con valores de 13.8 y 5 respectivamente.

En cuanto a las variables ambientales, es evidente que, en el total de la muestra no hubo asociación. Sin embargo llama la atención que en el grupo de linfomas la falta de lactancia materna parece conferir un efecto protector (bajo riesgo) contrario a lo esperado. Debe recordarse que la asociación de partículas virales en leche materna y enfermedades neoplásicas como linfoma, cáncer de cérvix y de próstata; ha sido señalada aunque con una asociación encontrada fue muy baja y no significativa. La asociación encontrada en este estudio requiere de un estudio con un diseño adecuado para confirmar o descartar esta asociación.

## CONCLUSIONES

El estudio identificó dos grupos de familias aquellas en que el número de afectados es menor y pueden ser clasificadas como resistentes para desarrollar neoplasias y otro, en los que el número de afectados fue mayor y puede ser clasificado como susceptibles, evidenciados por el riesgo que demostró la agregación familiar y la presencia de criterios clínicos aunque baja, son hallagos producto de un estudio diseñado expreso a conocer la ocurrencia de estos eventos, luego el haberlos encontrado es muy significativo e indican que en la presencia de cáncer en las familias estudiadas no puede ser explicada por azar, los riesgos que se observan son altos lo que demuestra que los criterios clínicos genealógicos que han sido utilizados en estudios previos para identificar familias en componente hereditario pueden identificar también las familias en donde se agregan los padecimientos neoplásicos y sugerir así la participación de factores hereditarios.

La confirmación sin embargo, deberá extenderse con el análisis de segregación y posteriormente continuar con estudios moleculares que nos permitan apoyar lo hasta aquí identificado.

## REFERENCIAS

1. Evolución y Tendencias de la situación sanitaria. Evaluación de la Estrategia de salud para todos en el año 2000. Séptimo informe sobre la situación sanitaria mundial Vol. I. Análisis Mundial. Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1987.
2. Vandale S, López-Cervantes M, Ruiz de Chávez M. Calva Chavarria J. Análisis de la mortalidad general y las principales causas de defunción en México, 1950-1975: informe preliminar. Salud. Pub. de Méx. 1983; 25: 187-198.
3. Cárdenas-Elizalde R, Fernández-Ham P. La mortalidad por causas. Las tendencias demandan modificaciones del Sistema de Salud. Demos. 1994; 11-12.
4. Cancer Facts & Figures-1992. Amer. Cancer Soc.
5. Magrath I, Litvak J. Cancer in developing countries: Opportunity and Challenge. JNCI 1993; 85:862-874.
6. Benítez L, Quiñonez G. El cáncer. ¿Un problema de salud en México. Ciencia. No. Especial. 1990; 121-141.
7. Peto R. et al. Cancer and ageing in mice and men. Br. J. Cancer 1975; 32:411.
8. Doll R, and Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States. J. Natl. Cancer Inst. 1981; 66: 1193-1307.
9. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. Br. J. Cancer 1992; supp. 18: S2-S4.
10. Campbell AN, Chan HSL, O'Brien A, Smith CR, Becker LE. Malignant tumours in the neonate. Arch. Dis. Child. 1987; 62:19-23.
11. Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in US children. J. Pediat. 1975; 86: 254-258.
12. Young JL, Gloeckler L, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986; 58:598-602.
13. Martos MC, Winther JF, Olsen JH. Cancer among teenagers in Denmark, 1943-1987. Int. J. Cancer 1993; 55:57-62.
14. Diario Oficial de la Federación 1982, 17 de noviembre.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

15. Registro Nacional de Cáncer. Resultados 1987 (Dirección General de Epidemiología SSA, México. 1989).
16. Vázquez Langle J. Frecuencia de neoplasias en la edad pediátrica 1984-1989 en el Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS. Sesión conmemorativa del XXXV Aniversario del Hospital General, Centro Médico La Raza, 1990.
17. Rivera-Luna R, Martínez-Avalos R, Cárdenas-Cardoso R, Leal-Leal C y Ruano-Aguilar J. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Provenientes de la Ciudad de México y Area Metropolitana. *Cancerología* 1995; 41: 9-13.
18. Fajardo A, Mejía M, Gómez A, Mendoza H, Garduño J, Martínez MC; Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal 1982-1991. Aceptado para publicación *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1995.
19. Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *Int. J. Cancer* 1987; 40: 620-624.
20. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int. J. Cancer* 1988; 42: 511-520.
21. Thomas DB, Karagas MR. Cancer in first and second generation americans. *Cancer Res.* 1987; 47:5771-5776.
22. Purtilo D, Harada S, Bechtold T, et al. Immunoregulatory defects and Epstein Barr Virus-associated lymphoid disorders. In: Magrath I, O'Connor GT, eds. *Pathogenesis of leukemias and lymphomas; environmental influences.* New York, Raven Press, 1984; 235-257.
23. Miller RW. Bedside Etiology of Childhood Cancer. *Cancer J. Clinicians* 1977; 27:273-280.
24. Kneale GW, Stewart AM. Mantel-Haenszel analysis of oxford data. I. Independent effects of several birth factors including fetal irradiation. *JNCI* 1976; 56:879-883.
25. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284:878-881.
26. Buckley JD. The aetiology of cancer in the very young. *Br. J. Cancer* 1992; 66: suppl. 18: S8-S12.
27. Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br. J. Cancer* 1990; 62: 304-308.



28. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res.* 1990; 50: 2608-2612.
29. Davis MK, Savitz DA, Graubard BI. Infant feeding and childhood cancer. *The Lancet*, August 13, 1988; 365-368.
30. McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JMT, et al. The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC); a case control study of aetiological factors in leukaemia and lymphoma. *Arch Dis Child* 1987; 62:279-287.
31. Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984; 74 (suppl): 619-628.
32. Wilkens LR, Hankin JH, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Lee J. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *Am J Epidemiol* 1992; 136:825-835.
33. Wattenberg IW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res* 1983; 43: (Suppl): 2448S-2453S.
34. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-1835.
35. Neglia JP, Smithson WA, Gunderson P, King FL, et al. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cancer (Phila)* 1988; 61:2202-2206.
36. Howe R, Bruch JD, Chiarelli AM, Risch HA, Choi BCK. Exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res.* 1989; 49: 4349-4352.
37. Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB, Meadows AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 536-541.
38. Gold EB, Leviton A, Lopez R, Gilles FH, Hedley-Whyte T, et al. Parenteral smoking and risk of childhood brain tumors. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 137:620-628.
39. Miller RW. Down's Syndrome (Mongolism), other congenital malformations and cancers among the sibs of leukemic children. *N. Engl. J. Med.* 1963; 268:393-401.
40. Mulvihill JJ, Wade WM, Miller RW. Gonadoblastoma in dysgenetic gonads with a Y chromosome. *Lancet* 1975; 1: 863.

41. Meadows AT, Lichtenfeld JL, Koop CE. Wilms tumor in three children of a woman with congenital hemihypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 23-24.
42. Li FP, Fraumeni JR Jr. Teratomas in children: Epidemiologic features. *JNCI* 1973; 51: 1425-1430.
43. Li FP, Fraumeni JR Jr. Testicular cancers in children: epidemiologic characteristics. *JNCI* 1972; 48: 1575-1582.
44. Lynch HT, Guirgis HA, Lynch PM, Lynch JF, Harris RE. Familial cancer syndromes: A survey. *Cancer* 1977; 39:1867-1881.
45. Li FP. Host factors in the development of childhood cancers. *Seminars in Oncology* 1978; 5:17-23.
46. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *New Engl. J. Med.* 1994; 330: 597-601.
47. Lynch HT, Smyrk T, Watson P, Lanspa SJ, Boman BM, Lynch PM, Lynch JF and Cavalleri J. Hereditary colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 1991; 18: 337-366.
48. Broca, Citado en: Hansen MF, Cavaneer WK. Genetics of Cancer Predisposition. *Cancer Res.* 1987; 47:5518-5527.
49. Warthin, Citado en: Lynch HT, Anderson DE, Krush AJ, Larsen AL. Heredity and carcinoma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1968; 155: 793-800.
50. Oliver CP. Studies on cancer families. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1958; 71:1198-1212.
51. Strong LC. Genetic etiology of cancer. *Cancer* 1977; 40:438-444.
52. Lynch HT, Brodkey FD, et al. Familial risk and cancer control. *JAMA* 1976; 236: 582-585.
53. Albert S, Child M. Familial cancer in the general population. *Cancer* 1977; 40:1674-1679.
54. Schildkraut JM, Thompson D. Familial ovarian cancer a population based case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 456-466.
55. Miller RW. Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-1967. *J. Natl. Cancer Inst.* 1971; 46:

56. Li FP, Tucker MA, Fraumeni Jr. JP. Childhood cancer in sibs. *J. Pediat.* 1976; 88: 419-423.
57. Draper GJ, Heaf MM, Wilson LMK. Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks. *J. Med. Genet.* 1977; 14:81-90.
58. Newman B, Austin MA, Lee M, and King MC. Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 3044-3048.
59. Hall JM, Ming K, Newman LB, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250:1684-1689.
60. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
61. Israel MA. Pediatric Oncology: Model tumors of unparalleled import. *JNCI* 1989; 81:404-408, 1989.
62. Falls HF and Neel JV. Genetics of retinoblastoma. *Arch. Ophthal* 1951; 46: 367-389.
63. Bonaiti-Pellie and Briard-Guillemot ML. Segregation analysis in hereditary retinoblastoma. *Hum Genet* 1981; 57: 411-419.
64. Friend SH, Bernards R, Rogeli S, Weinberg RA, Rapaport JM, Alberts DM and Dryja TP. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323:643-646.
65. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni Jr. JF, Nelson CE, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science* 1990; 250:1233-1238.
66. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome?. *Am. Intern. Med.* 1969; 71:747-752.
67. Williams WR and Strong L. Familial Cancer, 1st International Research Conference. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:1213.
68. Lynch HT. Hereditary factors in childhood cancer. *Paediatrician.* 1982; 11: 205-221.
69. Parry DM, Mulvihill JJ, Miller RW, Berg K, Carter CL. Strategies for controlling

- cancer through genetics. *Cancer Res.* 1987; 47:6814-6817.
70. Phillips PH, Linet MS, Harris EL. Assessment of family history information in case-control cancer studies. *Amer. J. Epidemiol.* 1991; 133:757-765.
  71. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206-212.
  72. Lynch HT, Krush AJ, Larsen AL. Hereditary and multiple primary malignant neoplasms: six cancer families. *Amer. J. Med. Sci.* 1967; 254: 322-329.
  73. Knudson Jr. AG, Mutation and cancer. A statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1971; 68: 820-823.
  74. Ponder BAJ. Familial Cancer: Opportunities for clinical practice and research. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13:463-473.
  75. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-1038.
  76. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263:1625-1628.
  77. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
  78. Skuse GR, Rowley PT. Tumor suppressor genes and inherited predisposition to malignancy. *Sem. in Oncol.* 1989; 16:128-137.
  79. Evans HJ. Molecular genetic aspects of human cancers: The 1993 Frank Rose Lecture. *Br. J. Cancer* 1993; 68:1051-1060.86.
  80. Li FP. Cancer families: Human models of susceptibility to neoplasia. The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1988; 48: 5381-5386.
  81. Goldgar DE, Fields P, Lewis CM, Tran TD, Cannon-Albright LA. et al. A large kindred with 17q-linked breast and ovarian cancer: Genetic, phenotypic, and genealogical analysis. *JNCI* 1994; 86: 200-209.
  82. Brensinger JD. Genetic testing issues in HNPCC. *Newsletter.* 1995; 11: 1.

83. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105: 3-7.
84. Garber JE, Diller L. Screening children at genetic risk of cancer. *Curr. Opinion in Pediatrics* 1993; 5:712-715.
85. Malkin D, Friend SH. Screening for cancer susceptibility in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 1994; 6:46-51.
86. Gold EB, Leviton A, López R, Austin DF, Gilles FH, Hedley-Whyte T, et al. The role of family history in risk of childhood brain tumors. *Cancer*. 1994; 73: 1302-1311.
87. Paquete estadístico Epistat. SMPLSIZ. 1984.
88. Schwartz AG, Boehnke M, Moll PP. Family risk index as a measure of familial heterogeneity of cancer risk. *Amer. J. Epidemiol.* 1968; 128: 524-535.
89. May Levitan and Ashley Montagu. Mendel's laws and the structure of the genetic material. En: *Textbook of human genetics*. Oxford University Press, New York, 1971, pp. 140-173.
90. J.S. Thompson, N.W. Thompson. Patrones de transmisión de los genes y caracteres. En: *Genética médica*. Salvat Ed. Barcelona, España 1968. pp. 40-64.
91. Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rect* 1991; 34:424-425.
92. Moolgavkar SH, Knudson AF. Mutation and Cancer: A model for human carcinogenesis. *JNCI* 1981; 66:1037.
93. Kramer S, Meadows AT, Jarret P, Evans AE. Incidence of Childhood cancer: Experience of a decade in a population-based registry. *JNCI* 1983; 70:49-55.
94. Albano WA, Lynch HT, Recabaren JA, Organ CH, Mailliard JA, Black LE. Familial cancer in an oncology clinic. *Cancer* 1981; 47:2113-2118.
95. Mulvihill JJ. Genetic of Multiple Primary Tumors. *Cancer* 1977; 40:1849-1854.
96. Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 1993; 72:962-970.
97. Puntoni R. Cancer risk evaluation in an area with a high density of chemical plants. In: *Living in a chemical world. Occupational and environmental significance of industrial carcinogens*. Eds. Cesare Malton and Irving J. Selikoff. *Ann. of the New*

York Acad. Sci. 1988; 534: pp 808-816.

98. Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z, Ahlbom A, Pedersen NL, Boice JD. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in swedish twins. *Int. J. Cancer* 1990; 46: 362-365.
99. Buckley JD, Sather H, Ruccione K. et al. Case control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the childrens cancer study group. *Cancer* 1989b; 64: 1169-1176.
100. Goldman AS, Smith CW. Host resistance factors in human milk. *J Pediatr* 1973; 82:1082-1090.
101. Alan EH, Emery IN. *Methodology in medical genetics*. Churchill Livingston, Edinburg, 1976; pp. 43-49.
102. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74.
103. Elston RC, Stewart J. A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Human Heredity* 1971; 21:523-524.
104. *Special Methods of Genetic Inference in Human Genetics Pedigrees*. pp 316-337.
105. Quiñonez G, Benítez L. Genetic evaluation in families from 72 children with lymphoma. *Rev. Invest. Clin. (Mex)* 1994; Sup. 313.

## INDICE DE ANEXOS

### ANEXO

1 Cuestionario utilizado

Estudios genealógicos en familias de niños con diagnóstico de:

2 Linfoma

3 Tumores del SNC

4 Tumores del Sistema Nervioso Simpático

5 Hepatoblastoma

6 Tumores óseos

7 Sarcomas de tejidos blandos

8 Tumores de células germinales

9 Carcinoma y otras neoplasias malignas

10 Otras neoplasias malignas

11 Estudios genealógicos correspondientes a los controles

ESTE QUESTIONARIO DEBE SER LLENADO UNICAMENTE POR UN FAMILIAR DIRECTO DEL  
PACIENTE YA SEA PADRE O MADRE

**anexo 1**

No. \_\_\_\_\_ Domicilio \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_ HOMBRE \_\_\_\_\_ MUJER \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

AFILIACION \_\_\_\_\_ FAMILIAR QUE LO ACOMPAÑA, PADRE \_\_\_\_\_ MADRE \_\_\_\_\_ OTRO \_\_\_\_\_

MOTIVO DE LA CONSULTA \_\_\_\_\_

CONOCE USTED QUE ENFERMEDADES HAN PADECIDO O TIENEN ACTUALMENTE:

SUS HIJOS NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

SU ESPOSA(O) NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

SUS PADRES NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

SUS HERMANOS NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

SUS SUEGROS NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

SUS CUÑADOS NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

SUS SOBRINOS NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

OTROS FAMILIARES NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUE ENFERMEDAD? \_\_\_\_\_

USTED SEÑORA, SEÑOR, ¿PADECE ALGUNA ENFERMEDAD? NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿CUAL? \_\_\_\_\_

DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES, CONTESTE SI ALGUN FAMILIAR LAS PADECE:

DIABETES NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? (Parentesco) \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES DEL PULMON NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

PRESION ALTA NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES DEL HIGADO NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES DEL RIÑON NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES DEL ESTOMAGO NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES DE LOS INTESTINOS NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

CANCER NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_ LUGAR DEL CUERPO \_\_\_\_\_

LEUCEMIA NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_

TUMORES NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_ BENIGNO \_\_\_\_\_ MALIGNO \_\_\_\_\_ ¿QUIEN? \_\_\_\_\_ LUGAR DEL CUERPO \_\_\_\_\_

**FALLA DE ORIGEN**

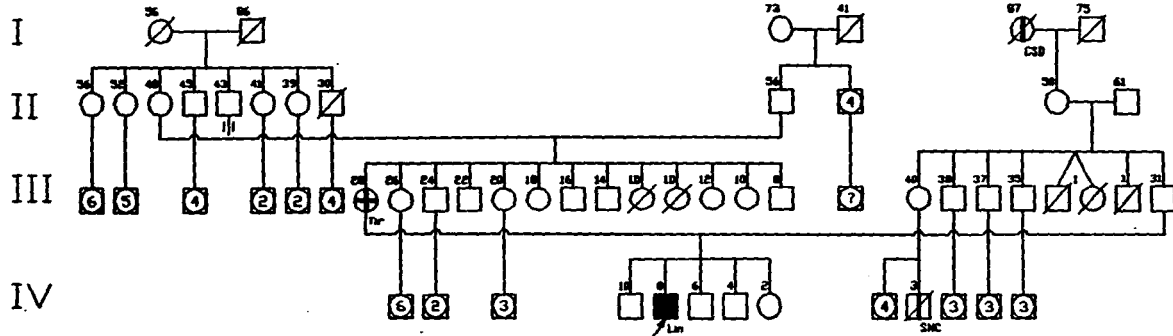


## ANEXO 2

### ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA

GRUPO II.	LINFOMAS
† LIN	LINFOMA NO HODGKIN
† EHO	ENFERMEDAD DE HODGKIN

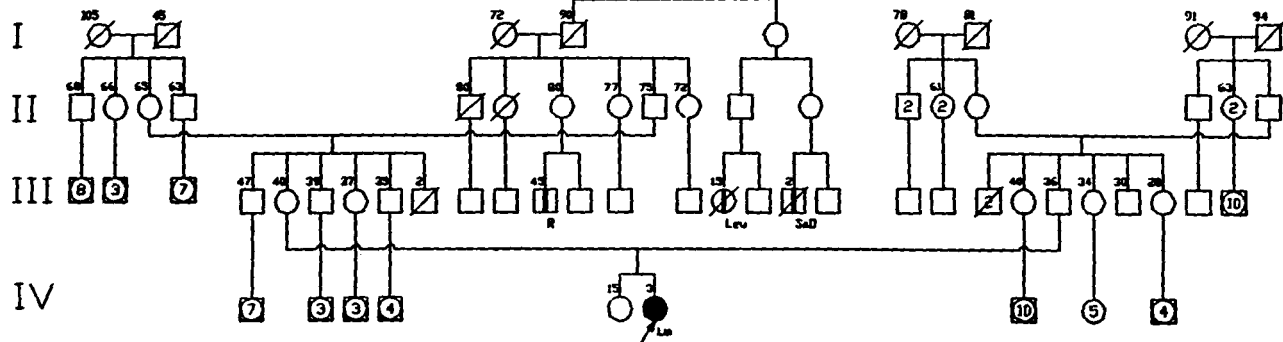
## ZVF-5



### ZVF-5

•Pie - En el estudio se observa el criterio de edad temprana en la madre (III-7) del probando, por diagnóstico de cáncer a los 28 años. Se observa el antecedente de cáncer 2 (cáncer en las familias paterna y materna)

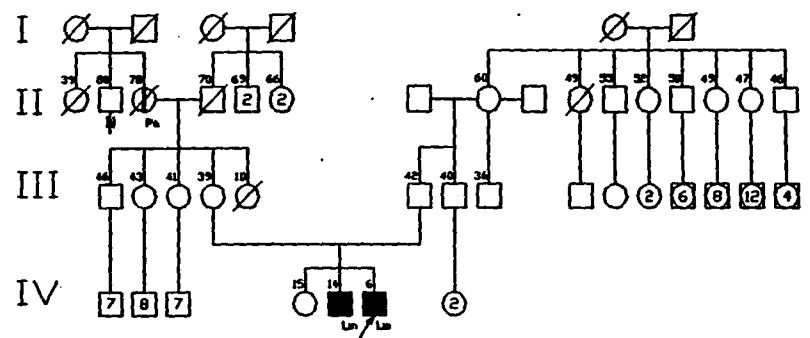
## GOG-125



### GOG-125

•Este estudio muestra agregación: 3 familiares con cáncer (III-12, III-16 y III-18) de 3<sup>er</sup> grado. Los cuales responden a adulto y niño afectados

JGA-149

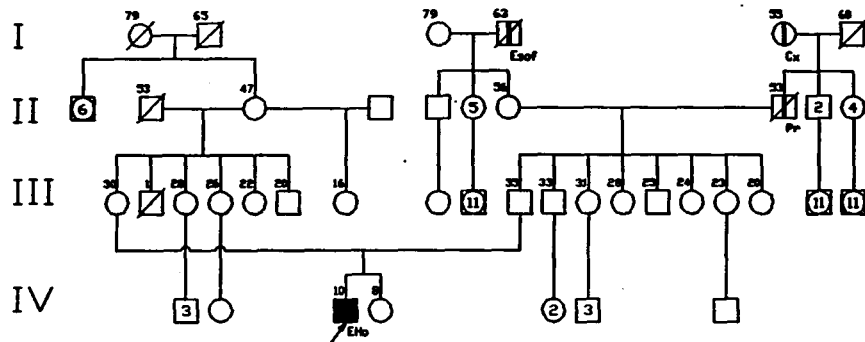


JGA-149

•Se muestra agregación: 2 afectados, familiar de 2° grado (abuela II-3) y uno de 1° grado (hermano IV-5) correspondiendo a adulto y niño afectados

FALLA DE ORIGEN

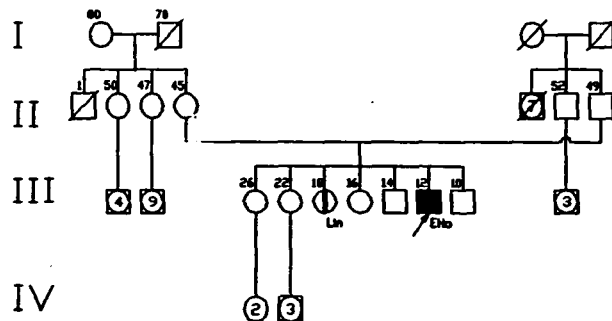
### MSD-84



### MSD-84

•Agregación: 3 familiares afectados, uno de 2° grado; el abuelo II-8 y 2 de 3° grado I-4; la bisabuela paterna. Distribución aleatoria

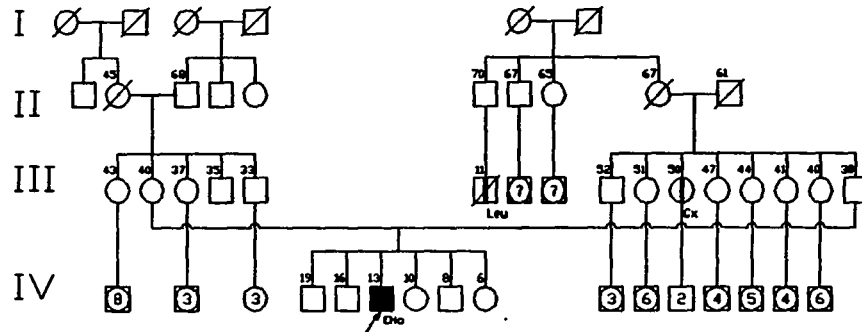
### BRN-198



### BRN-198

•Un familiar de primer grado III-5, familiar niño, hermano del probando

PCJ-2

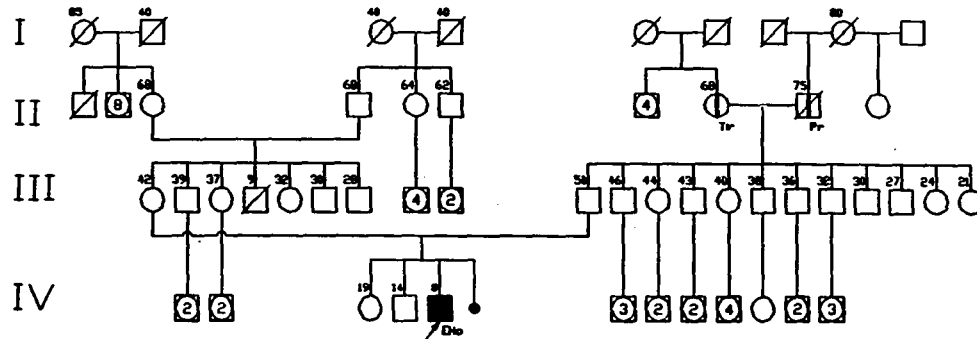


PCJ-2

•El estudio muestra agregación: 2 familiares con cáncer, un niño III-6 (familiar de 3<sup>er</sup> grado de parentesco y un adulto III-11 (familiar de 3<sup>er</sup> grado), distribuidos aleatoriamente

FALLA DE ORIGEN

AHA-30



AHA-30

•Agregación: 2 familiares con cáncer II-8 y II-9, de 2<sup>o</sup> grado de parentesco

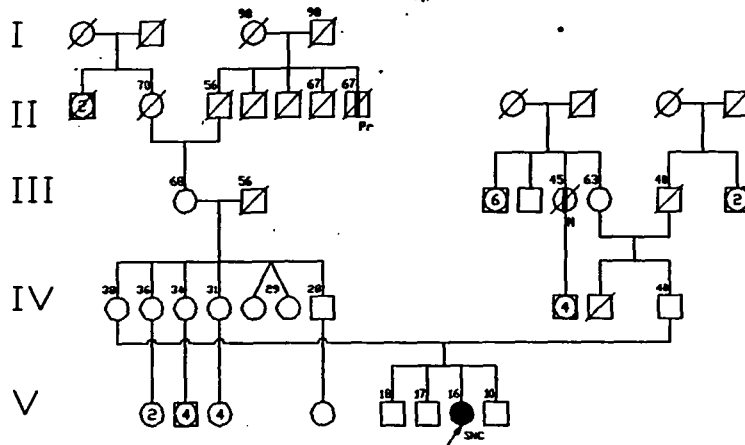
## ANEXO 3

### ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE TUMORES DEL SNC

GRUPO III.                    TUMORES DEL SNC

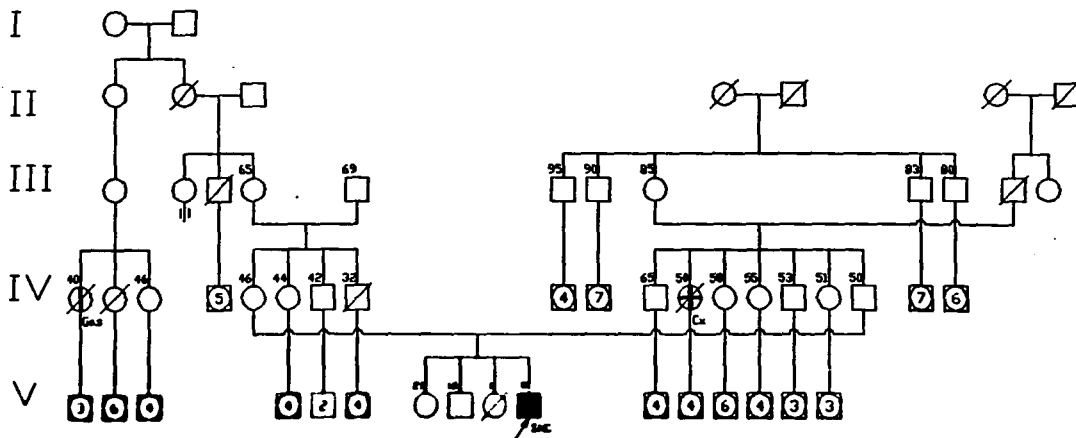
†    SNC                    CORRESPONDIO A ASTROCITOMA

•Se observa el antecedente de cáncer 2: cáncer en las familias materna y paterna, ambos de 3<sup>er</sup> grado y adultos



•Familiar adulto de 2<sup>o</sup> grado con cáncer, uno de 3<sup>er</sup> grado IV-1 y no de 2<sup>o</sup> grado IV-12 y edad temprana en IV-1 por cáncer a los 40 años

FALLA DE ORIGEN



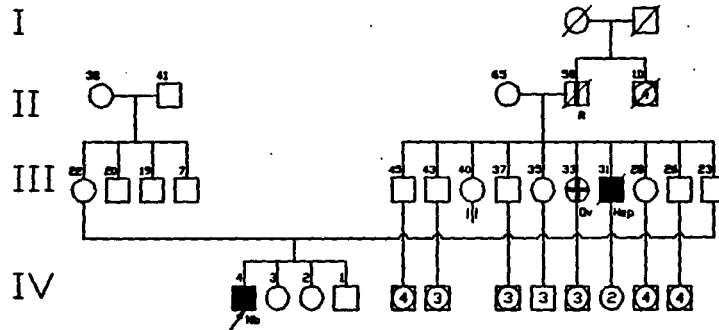
**ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS  
CON DIAGNOSTICO DE TUMORES DEL SISTEMA  
NERVIOSO SIMPATICO**

**GRUPO IV. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO**

**1 Nb NEUROBLASTOMA Y GANGLIONEUROBLASTOMA**



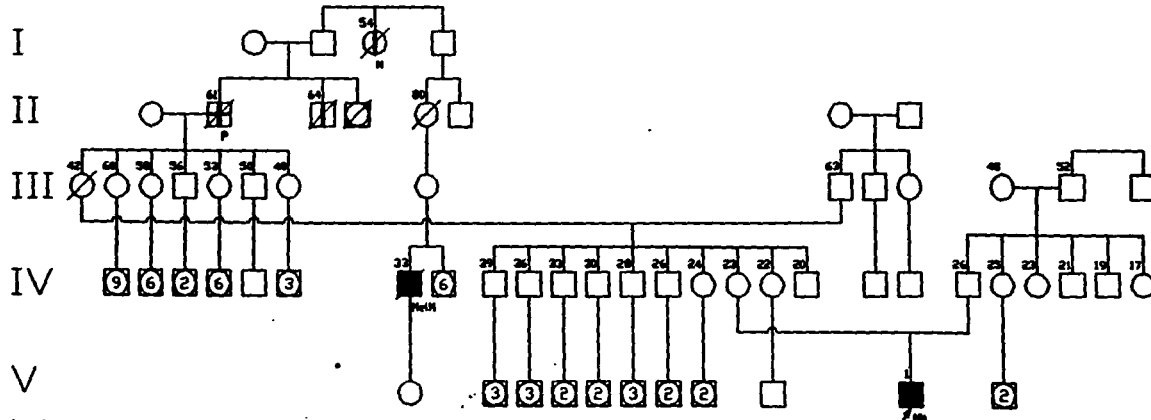
## LMJC-221



### LMJC-221

•Existen los criterios de transmisión vertical porque hay 3 familiares afectados (II-4, III-10 y III-11), en tres generaciones sucesivas (II a IV) entre ellos el parentesco es de 1° grado y el de edad temprana, III-10 cáncer de ovario a los 33 años y III-11 hepatocarcinoma a los 31 años.

## DTPM-66



### DTPM-66

•Existen los criterios de transmisión vertical, hay cuatro familiares afectados en dos generaciones sucesivas I a II, dos de ellos familiares de 1° grado II-2 y II-3, y el de edad temprana, IV-7 cáncer a los 37 años.

FALLA DE ORIGEN

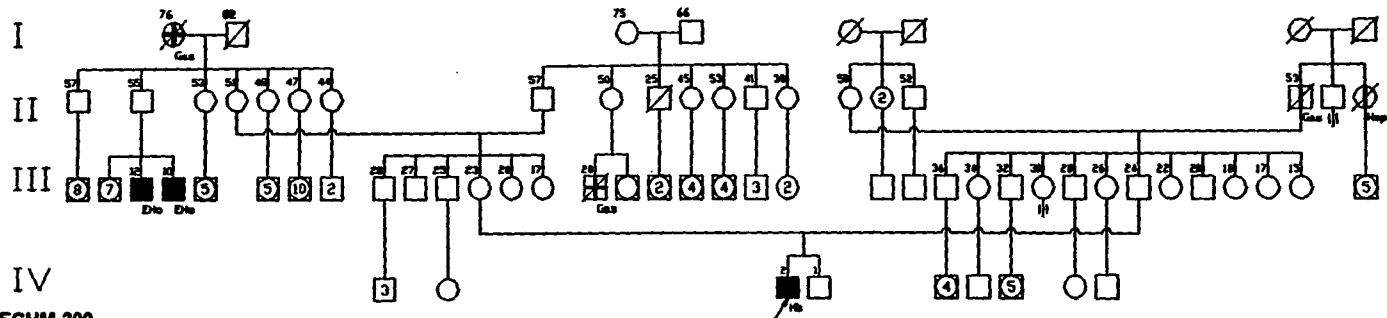
# **ANEXO 5**

## **ESTUDIOS GENEALOGICOS EN FAMILIAS DE NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOBLASTOMA**

### **GRUPO VII. TUMORES HEPATICOS**

#### **HEPATOBLASTOMA**

OECHM-200



**OECHM-200**

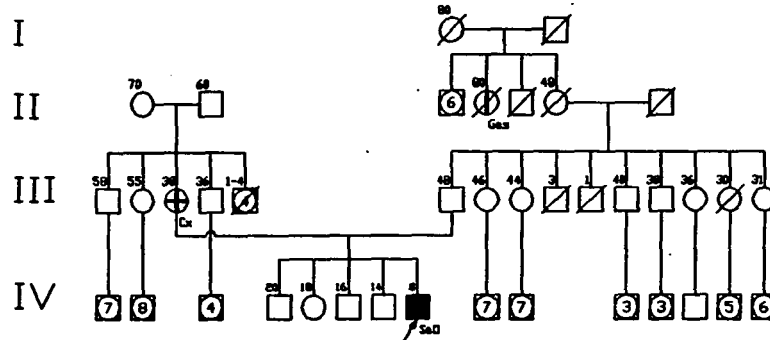
- Existe transmisión vertical: 3 afectados, 2 de ellos familiares de 1<sup>er</sup> grado III-3 y 4, IV-3, de la familia materna
- Existe además, el antecedente de cáncer 2. Hay afectados, también en la familia paterna: II-19 y II-21.
- También existe edad temprana, III-15 cáncer a los 28 años.

ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS  
CON DIAGNOSTICO DE TUMORES OSEOS

GRUPO VIII. TUMORES OSEOS

- † Os OSTEOSARCOMA
- † Sae  $\epsilon$  SARCOMA EWING

## ODF-23

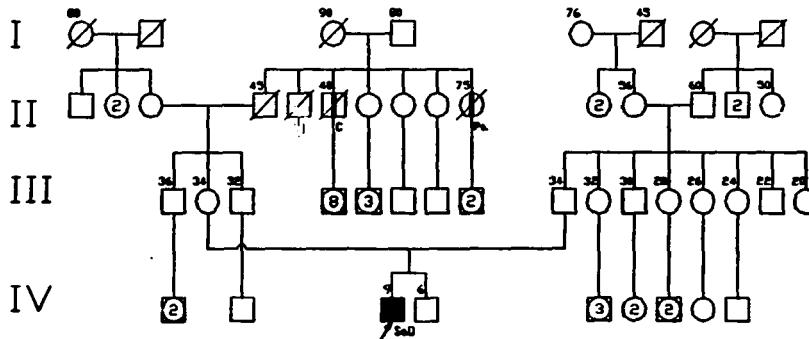


### ODF-23

- Edad temprana en III-3, por tener cáncer a los 38 años. Familiar de primer grado afectado (madre del probando) y de 3<sup>er</sup> grado (tía abuela paterna II-4)
- Antecedente de cáncer 2 (cáncer en familias materna y paterna), familiar adulto afectado

## FALLA DE ORIGEN

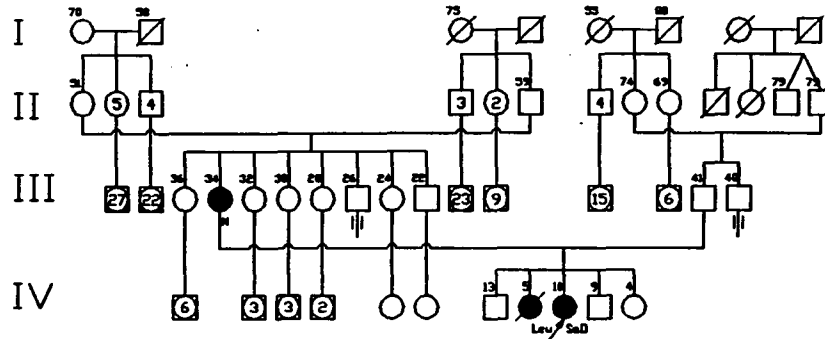
## RJLG-24



### RJLG-24

- Agregación: 2 familiares afectados II-6 y II-10, ambos de 3<sup>er</sup> grado de parentesco
- Existe edad temprana en II-6

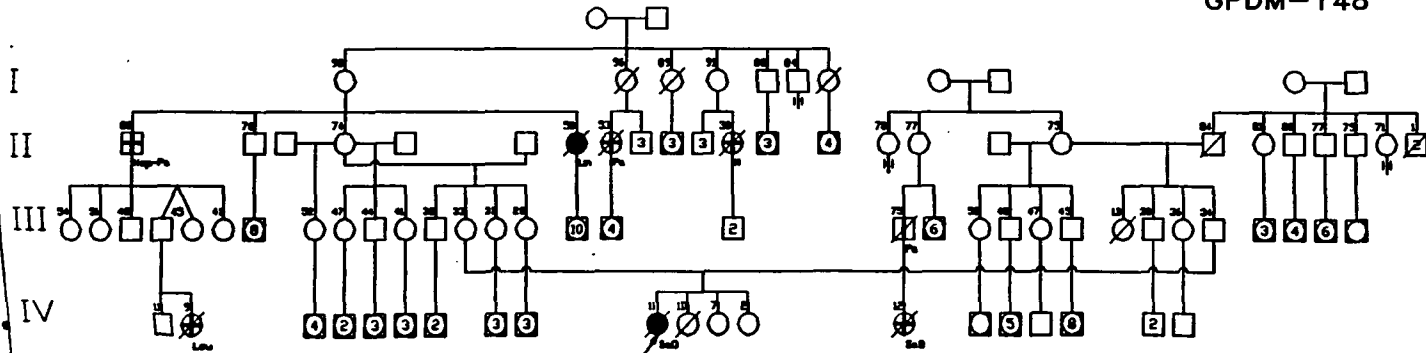
## MSN-120



### MSN-120

- El criterio de transmisión vertical (2 familiares de 1<sup>er</sup> grado afectados en dos generaciones sucesivas) el de edad temprana
- Hay agregación: 2 familiares enfermos los cuales corresponden a niño y adulto afectados.

## GPDM-148

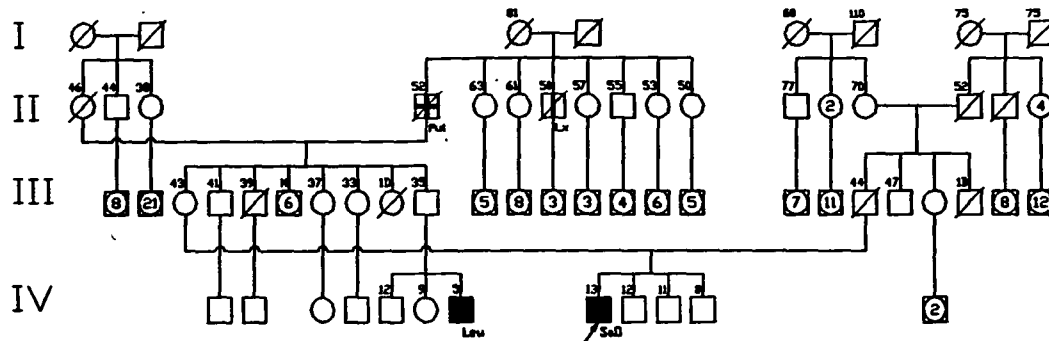


### GPDM-148

- La distribución presenta: transmisión vertical (3 o más afectados), 2 de ellos familiares de 1<sup>er</sup> grado (II-1 y II-4)
- Edad temprana en II-4 por cáncer a los 38 años. Los afectados corresponden a niño y adulto. Existe el antecedente de cáncer 2 (cáncer en familia materna y paterna)



# HGD-173

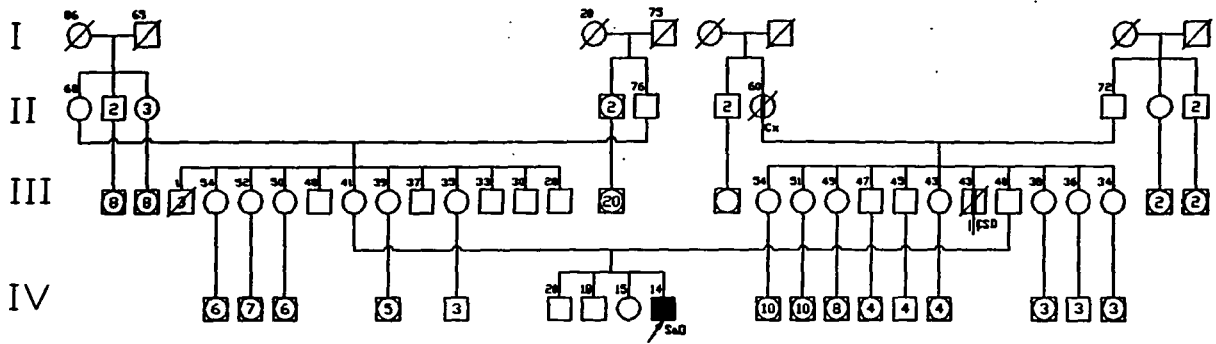


## HGD-173

•Existe agregación: 3 familiares afectados: uno de 2º grado (II-3) y 2 de 3º grado (II-6 y IV-7). Los afectados corresponden a niño y adulto.

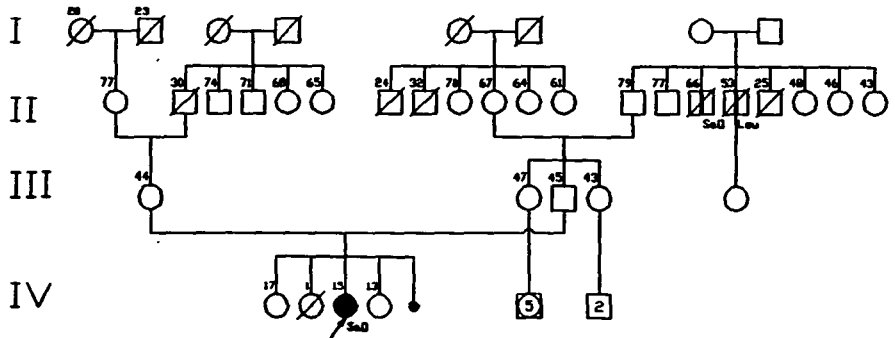


# GAF-187



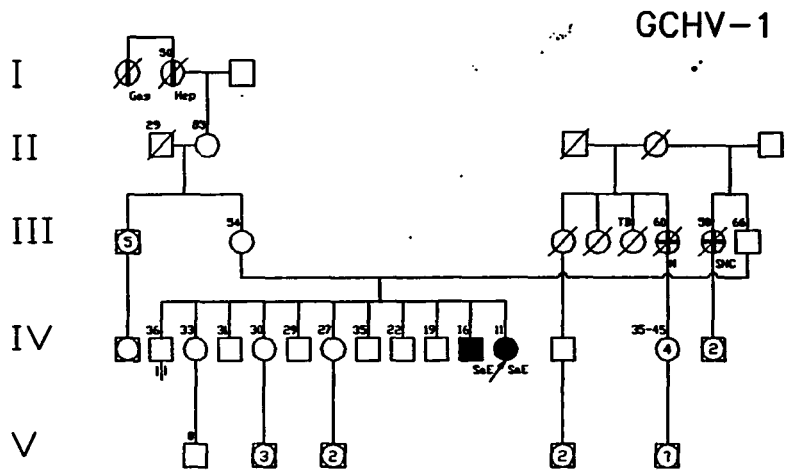
**GAF-187**  
 •Se observa agregación: 2 familiares afectados: ambos de 2° grado (II-7 y III-23) y adultos.

# MBC-189



**MBC-189**  
 •Existe agregación: 2 familiares afectados, ambos de 3° grado y adultos (II-15 y II-16)

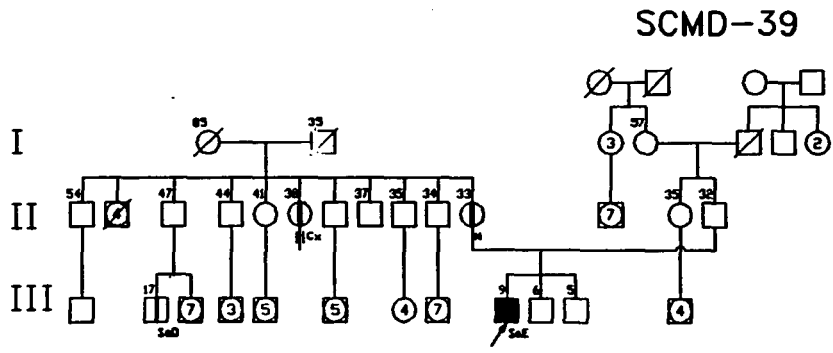
FALLA DE ORIGEN



**GCHV-1**

- Trasmisión vertical: 3 familiares afectados, 2 de ellos familiares de 1º grado (III-6 y III-7), medias hermanas, hijas de la misma madre.
- Ademas existe agregación: 3 familiares afectados, uno de 1º grado IV-11 y de 2º grado III-6 y III-7, tías paternas. Afectados niño y adultos

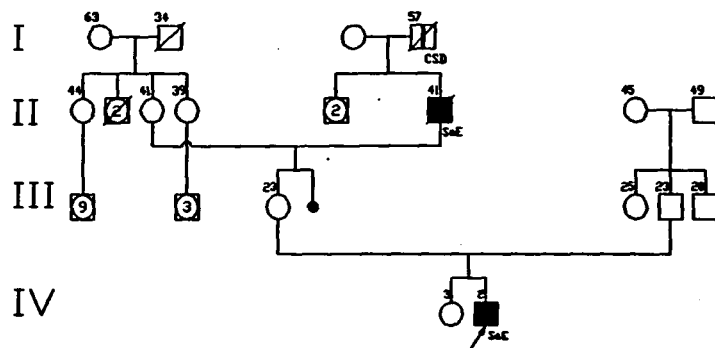
FALLA DE ORIGEN



**SCMD-39**

- Existe trasmisión vertical: 3 familiares afectados (II-6, II-11 y III-2). Familiares de 1º grado II-6 con II-11 y II-11 con III-9, en dos generaciones sucesivas.
- El criterio de edad temprana en II-6 y II-11, cáncer a los 38 y 33 años respectivamente. Afectados niño y adulto

LRA-193



**LRA-193**

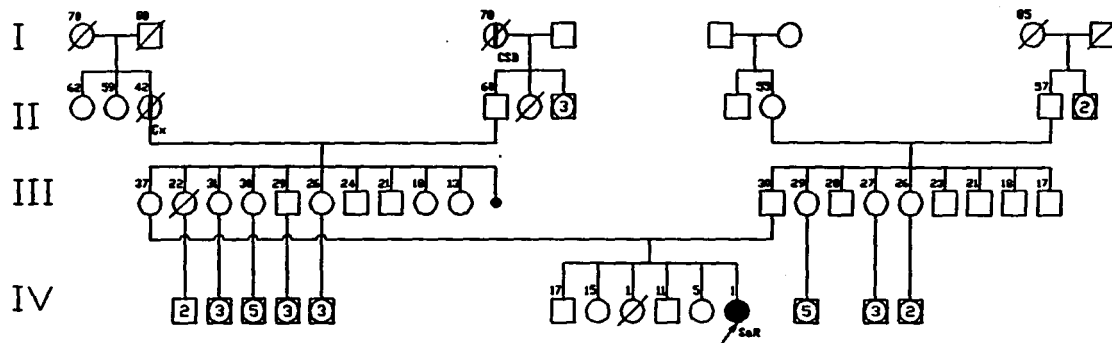
•Existe el criterio de edad temprana II-6, diagnóstico de cáncer a los 39 años, familiar de 2° grado, adulto.

**ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS  
CON DIAGNOSTICO DE SARCOMAS DE  
TEJIDOS BLANDOS**

**GRUPO IX. SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS**

**† SaR RABDOMIOSARCOMA**

### MVM-77

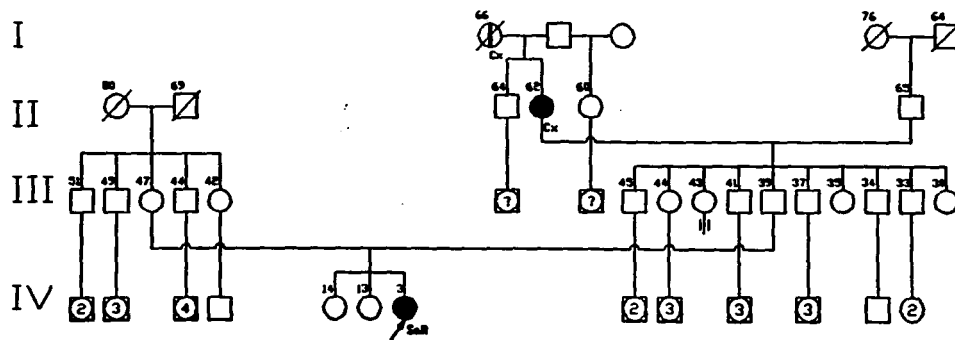


### MVM-77

•Agregación: 2 familiares con cáncer (I-3 y II-3), de 2° y 3° grado de parentesco, ambos adultos.

## FALLA DE ORIGEN

### PSAH-203



### PSAH-203

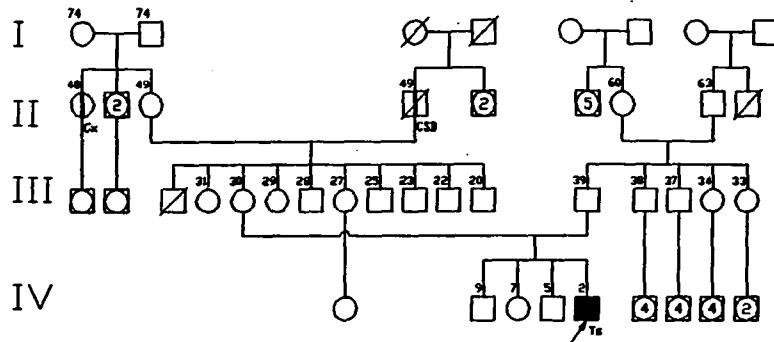
•Agregación: 2 familiares con cáncer (I-1 y II-4), de 2° y 3° grado de parentesco, adultos.

**ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS  
CON DIAGNOSTICO DE TUMORES DE  
CELULAS GERMINALES**

**GRUPO X. TUMORES DE CELULAS GERMINALES**

- † Ts EN TESTICULO
- † Ov EN OVARIO
- † CaE EXTRAGONADAL

### MGD-21

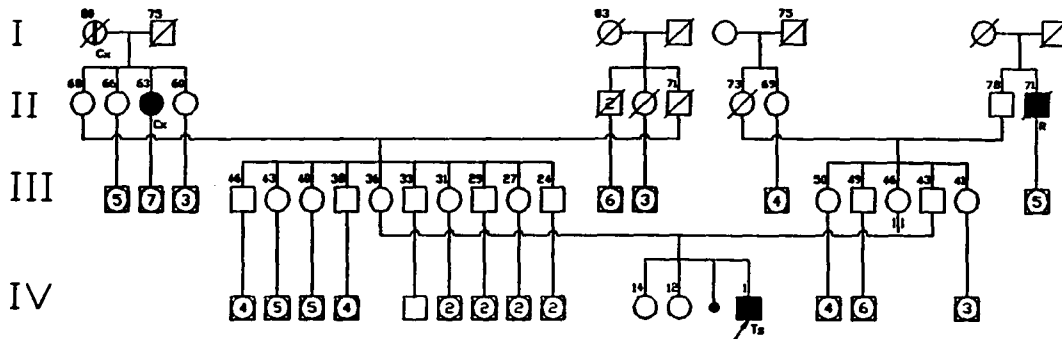


### MGD-21

•Existe agregación: 2 familiares afectados II-1 y II-4, familiares de 3<sup>o</sup> 4o grado, adultos

### FALLA DE ORIGEN

### SRM-155

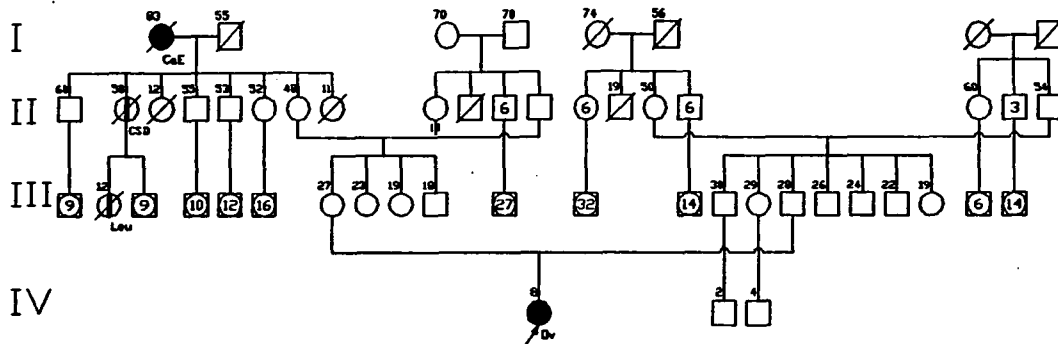


### SRM-155

•Agregación: 2 familiares afectados I-1 y II-3, de 3<sup>o</sup> grado de parentesco

•Existe antecedente de cáncer 2: I-1 y II-3 en la familia materna y II-11 en la familia paterna

### LRIA-132

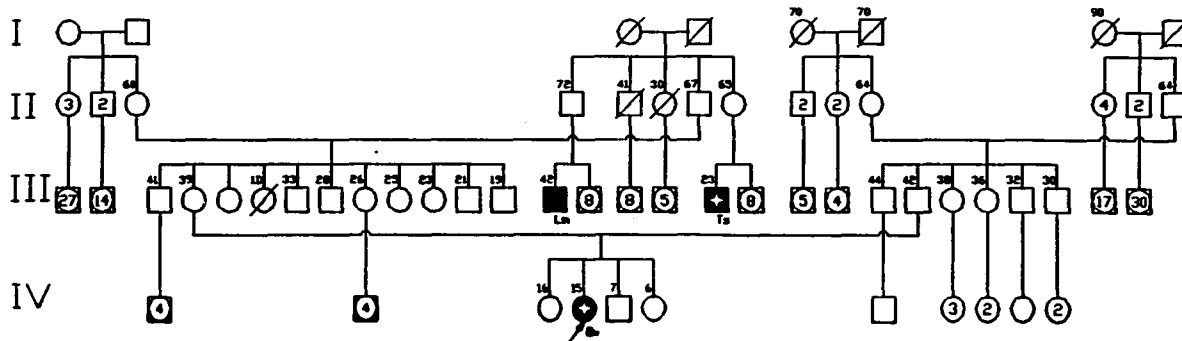


### LRIA-132

•Existe el criterio de transmisión vertical: 3 afectados, 2 de ellos familiares de 1º grado I-1 con II-2 y III-2 hay agregación y afectados niño y adultos

FALLA DE ORIGEN

### RAAL-181

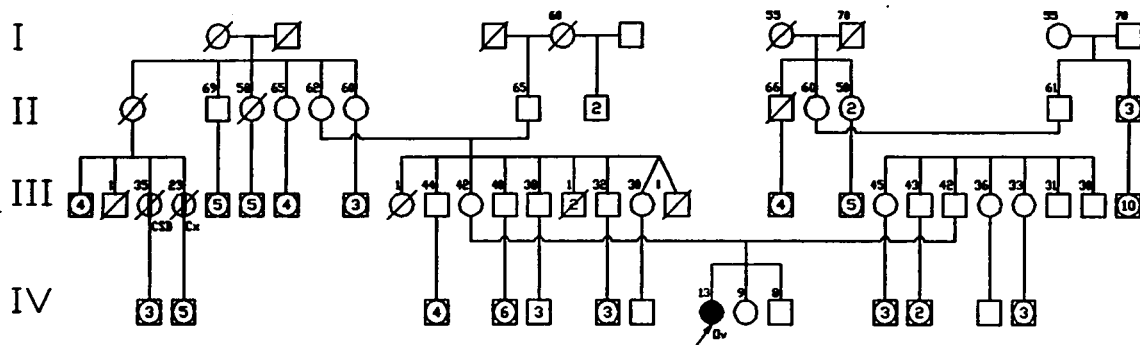


### RAAL-181

•Se observa agregación 2 afectados III-14 y III-18 de tener grado de parientes, adultos. Hay edad temprana por cáncer en III-18 a los 23 años, se observa además el criterio de tumores bilaterales en III-18 y IV-4



TPL-142

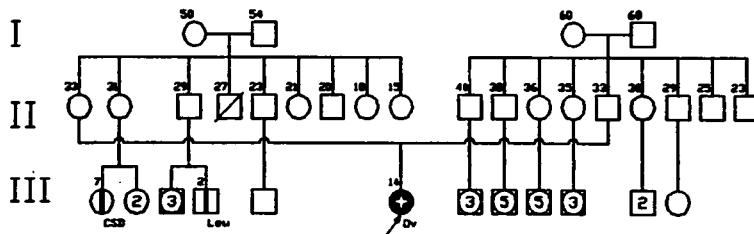


TPL-142

•Agregación: 2 familiares con cáncer III-3 y III-4 de 3<sup>er</sup> grado de parentesco, edad temprana por cáncer a los 25 años y a los 23 años en ellos

FALLA DE ORIGEN

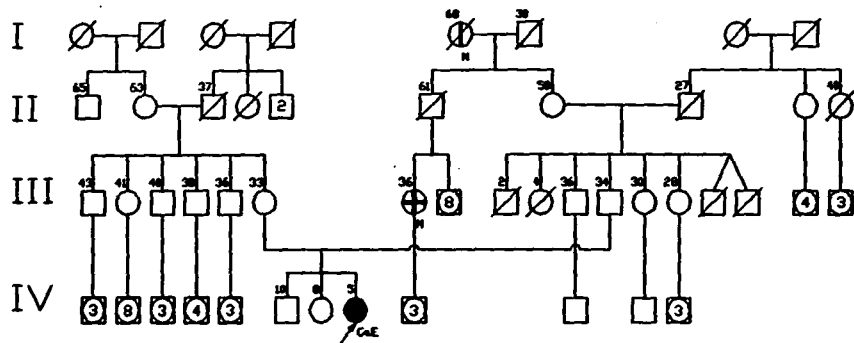
SHG-213



SHG-213

•Agregación: 2 familiares con cáncer III-1 y III-4, niños

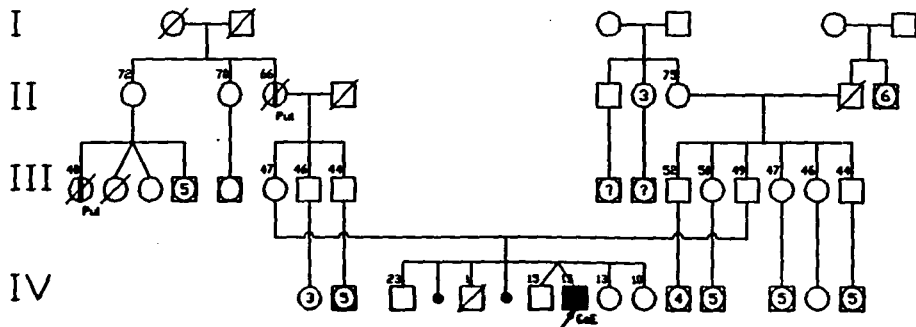
JBL-25



JBL-25

- Agregación: 2 familiares afectados I-5 y III-7 de 3<sup>er</sup> grado de parentesco
- Existe edad temprana en III-7 por cáncer a los 36 años, familiares adultos

JBLG-172



JBLG-172

- Agregación 2 familiares afectados II-3 y III-1 de 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> grado
- Edad temprana en III-1 por cáncer a los 40 años. Adultos afectados

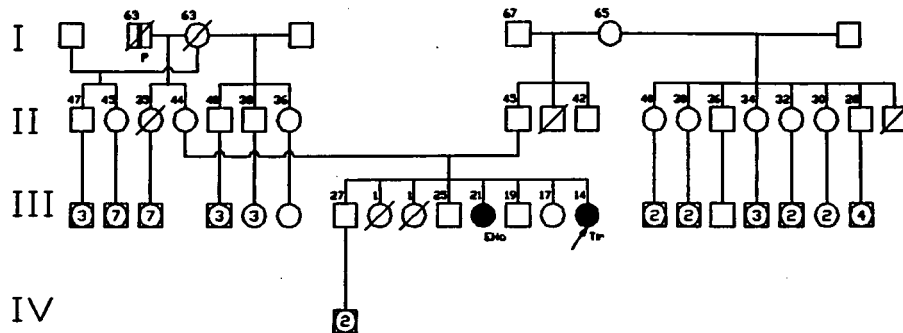
FALLA DE ORIGEN

**ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS  
CON DIAGNOSTICO DE CARCINOMA Y OTRAS  
NEOPLASIAS MALIGNAS**

**GRUPO XI. CARCIOMA Y OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS**

- † Tir CARCINOMA DE TIROIDES
- † MeIM MELANOMA MALIGNO

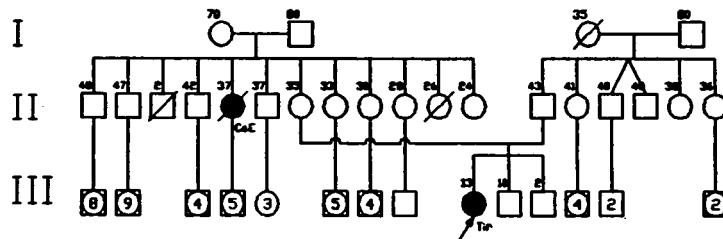
### PPB-102



#### PPB-102

- Agregación: 2 familiares afectados
- I-2 y III-11, de 2° y 1° grado de parentesco, familiar afectado, niño y adulto

### CAV-105

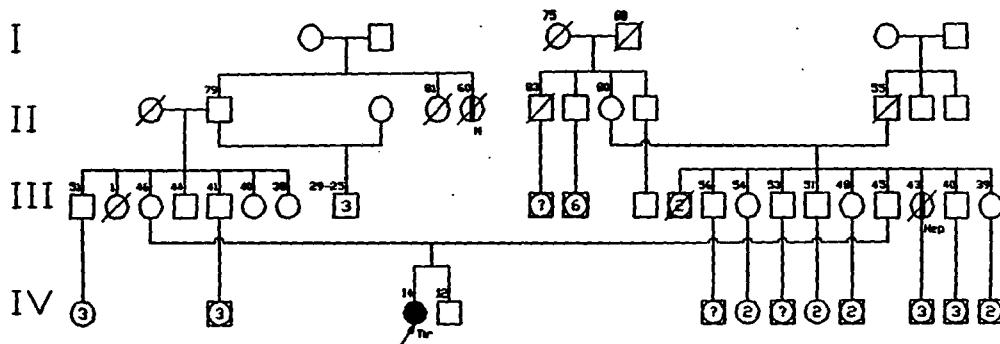


#### CAV-105

- Un solo afectado, familiar de 2° grado, adulto II-5 y edad temprana por cáncer a los 37 años

FALLA DE ORIGEN

VME-137

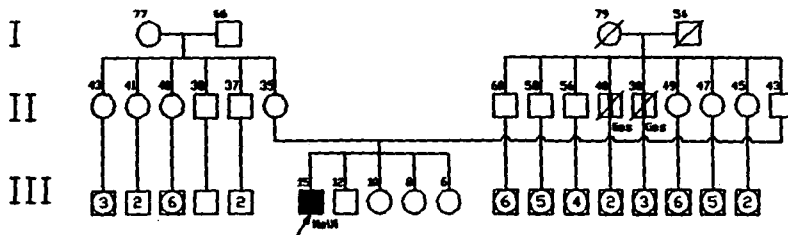


VME-137

\*Se observa antecedente de cáncer 2: cáncer en familia materna II-5 y en familia paterna III-19, ambos adultos

FALLA DE ORIGEN

CVJC-79



CVJC-79

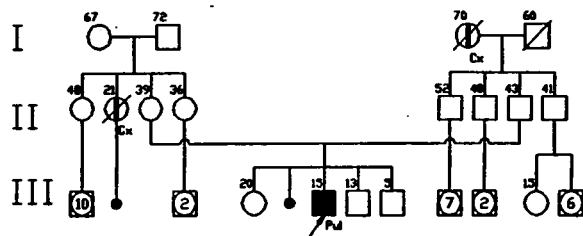
\*Se observa agregación: 2 familiares afectados II-10 y II-11, de 2° grado, edad temprana en II-11 por cáncer a los 38 años, ambos adultos

**ESTUDIOS GENEALOGICOS EN LAS FAMILIAS DE NIÑOS  
CON DIAGNOSTICO DE OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS**

**GRUPO XII. OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS**

**† Pul BLASTOMA PULMONAR**

# LJIA-174



## LJIA-174

- Antecedente de cáncer 2: cáncer en familia materna II-2 familiar de 2° grado y cáncer en familia paterna. Cáncer en I-3, familiar de 2° grado
- Edad temprana en II-2. Ambos adultos.

FALLA DE ORIGEN

# ANEXO 11

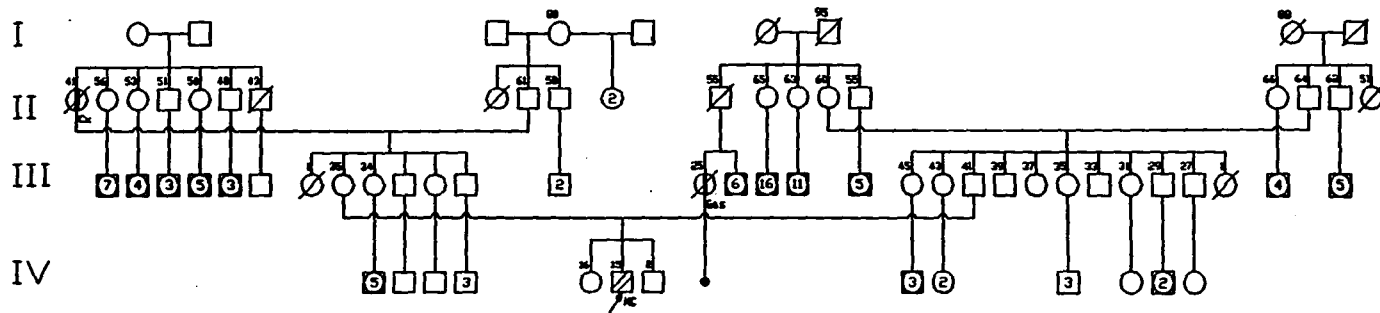
## ESTUDIOS GENEALOGICOS CORRESPONDIENTES

### A LOS CONTROLES

- † MC MALFORMACION CONGENITA
- † Ap APENDICECTOMIA
- † TAC TRAUMATISMO O ACCIDENTE
- † Ot OTROS DIAGNOSTICOS



### ALR-CTL-127

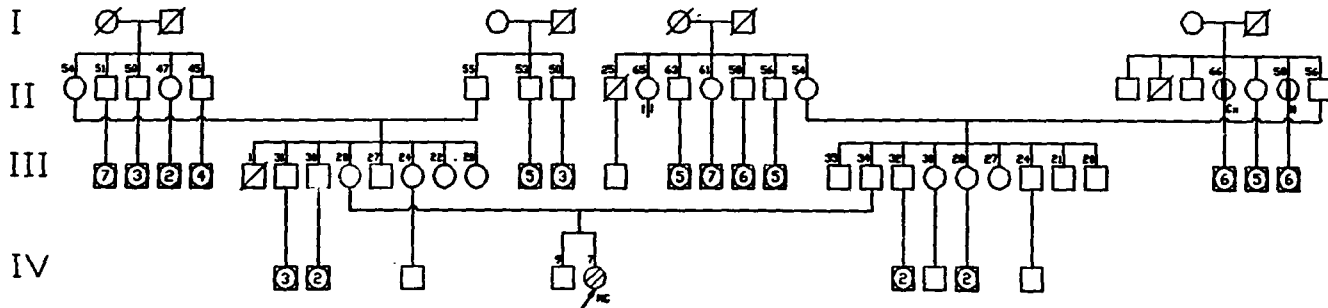


#### ALR-CTL-127

- Antecedentes de cancer 2: cancer en familia materna II-1 y cancer en familia paterna III-14, de 2o y 3er grado, ambos adultos
- Edad temprana en III-14 por cancer a los 25 años

### MRF-CTL-141

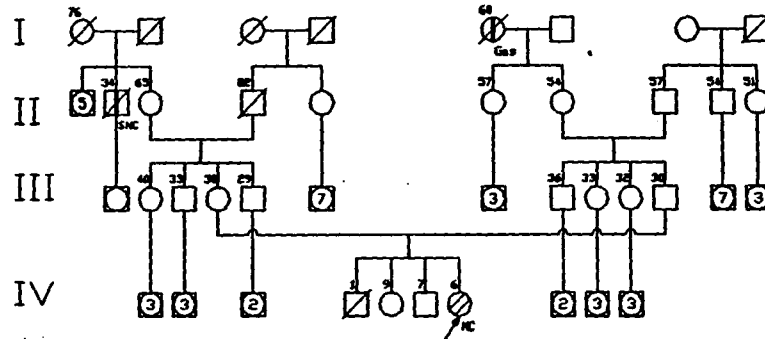
FALLA DE ORIGEN



#### MRF-CTL-141

Agregación: 2 familiares con cancer II-19 y II-21, de 3º grado, Adultos

## PSB-CTL-10

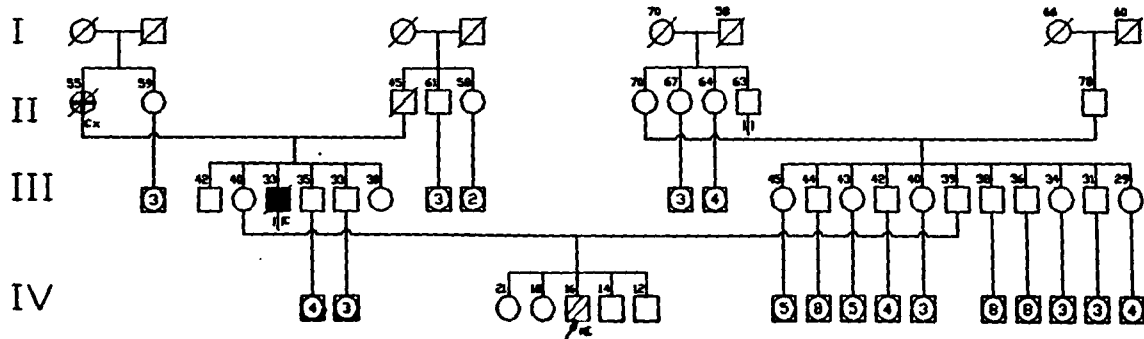


### PSB-CTL-10

\*Antecedente de cancer 2, por cancer en familia materna II-2 y cancer en familia paterna I-5, ambos 3° grado

FALLA DE ORIGEN

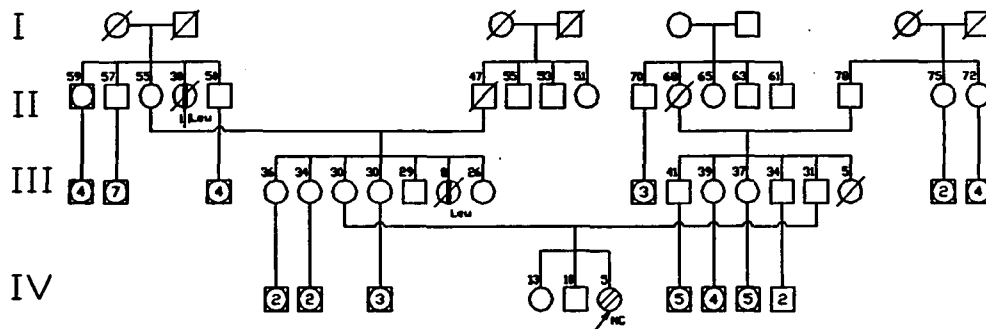
## SGA-CTL-31



### SGA-CTL-31

\*Existe agregación. 2 familiares con cáncer II-1 y III-4, de 2° grado, adultos  
 †Edad Temprana en III-4 por cáncer a los 33 años

### GMN-CTL-70

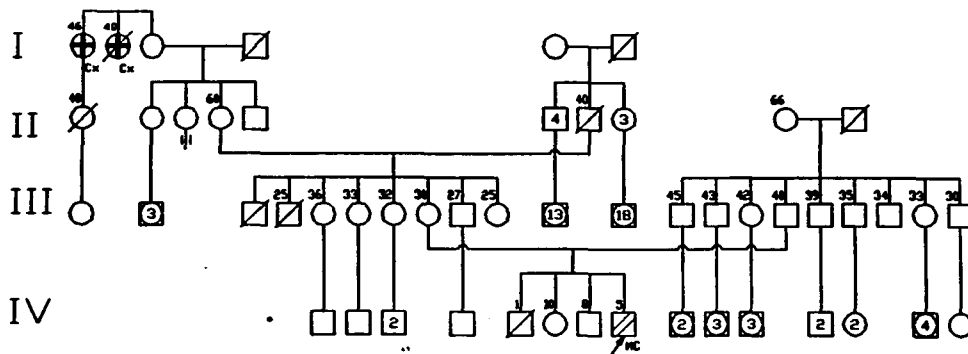


### GMN-CTL-70

•Existe agregación: 2 familiares con cáncer II-4 y III-9, de 3° y 2° grado, familiar adulto y niño respectivamente

### FALLA DE ORIGEN

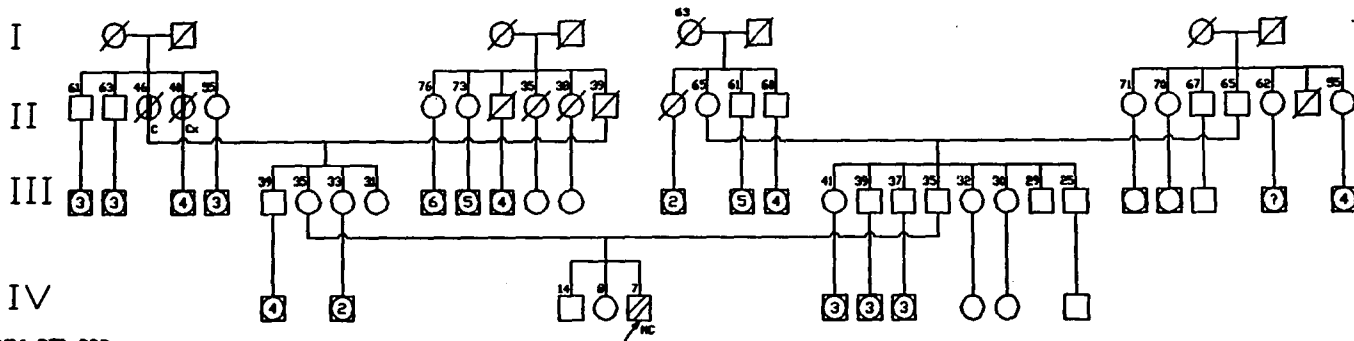
### RBR-CTL-88



### RBR-CTL-88

•Agregación: 2 familiares con cancer IV, I-1 y I-2, de 3er grado, adultos  
 •Edad temprana en I-2 por cancer a los 40 años

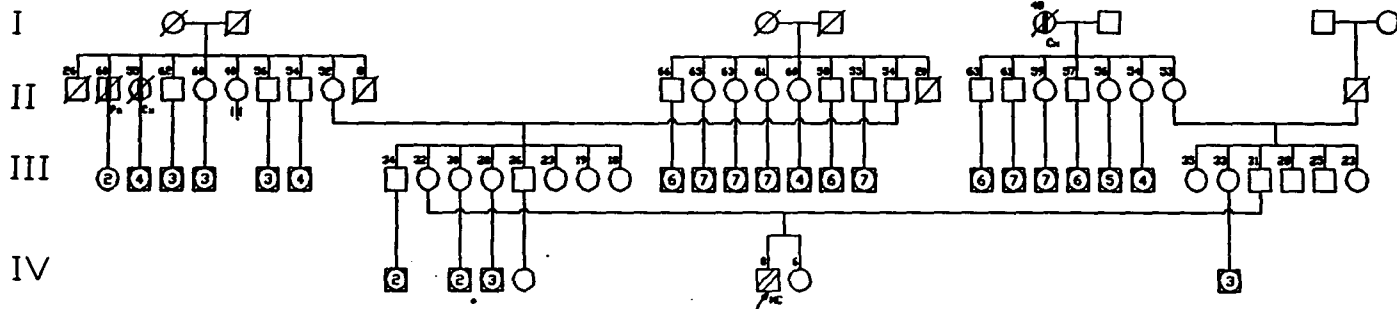
### OGEA-CTL-202



#### OGEA-CTL-202

- Existe agregación: 2 familiares con cancer I-3 y II-4, de 2° y 3° grado, Adultos
- Edad temprana en II-4

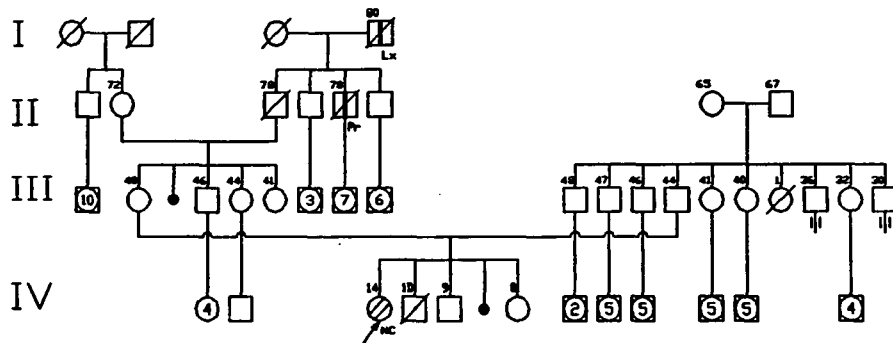
### BRRF-CTL-209



#### BRRF-CTL-209

- Existe agregación: 2 familiares con cancer: II-2 y II-3, de 3° grado, adultos
- Se observa el antecedente de cancer 2, también H cancer en familia paterna I-5, familiar de 3° grado, adulto

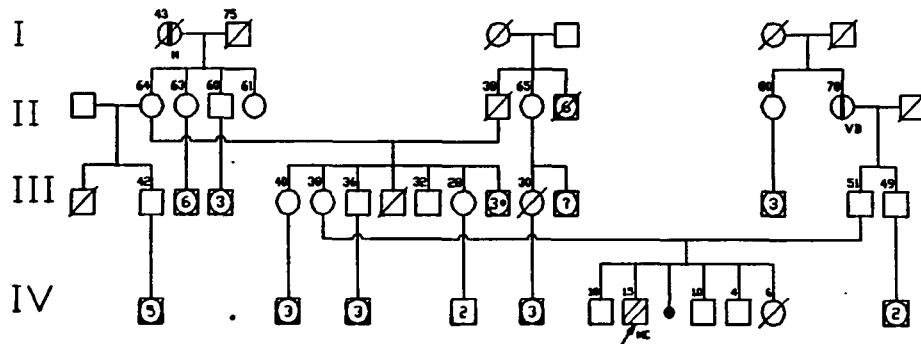
## ACM-CTL-161



### ACM-CTL-161

\*Agregación: 2 familiares con cancer I-4 y II-5, de 3° grado, Adultos

## NBJC-CTL-174

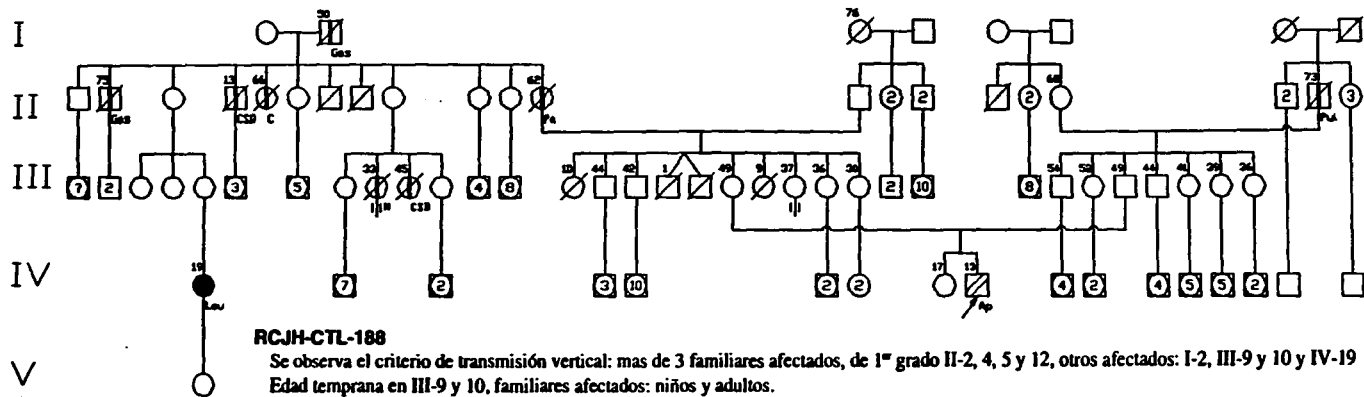


### NBJC-CTL-174

\*Existe el antecedente de cancer 2 cancer en familia materna I-1 y en la paterna II-10, de 3° y 2° grados, adultos

FALLA DE ORIGEN

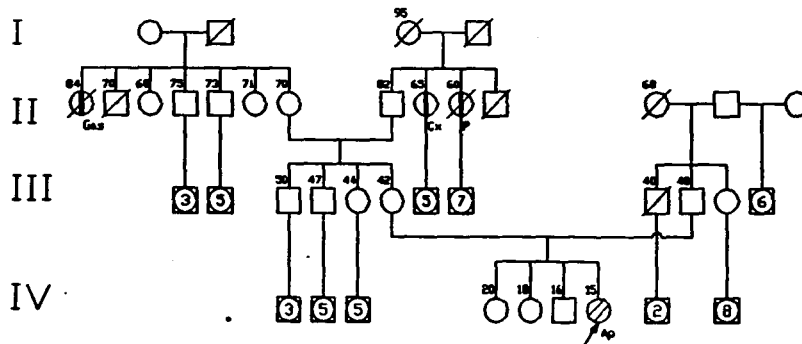
## RCJH-CTL-188



### RCJH-CTL-188

Se observa el criterio de transmisión vertical: mas de 3 familiares afectados, de 1<sup>er</sup> grado II-2, 4, 5 y 12, otros afectados: I-2, III-9 y 10 y IV-19  
 Edad temprana en III-9 y 10, familiares afectados: niños y adultos.  
 Antecedente de cancer 2: cancer en familia materna y en familia paterna (III-20)

## DRF-CTL-189

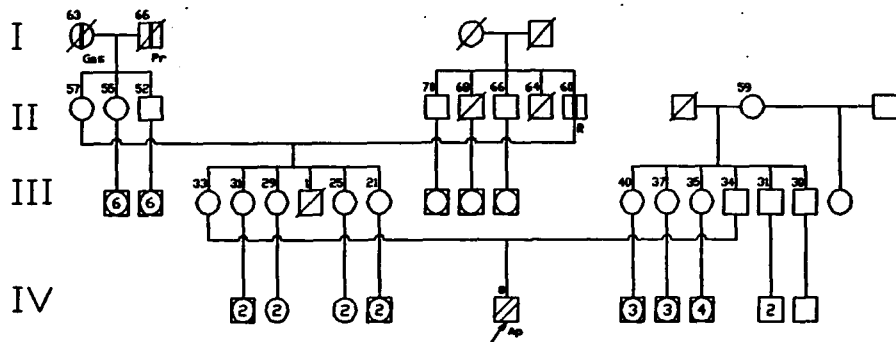


**FALLA DE ORIGEN**

### DRF-CTL-189

Agregación: 3 familiares afectados II-1, II-9 y II-10

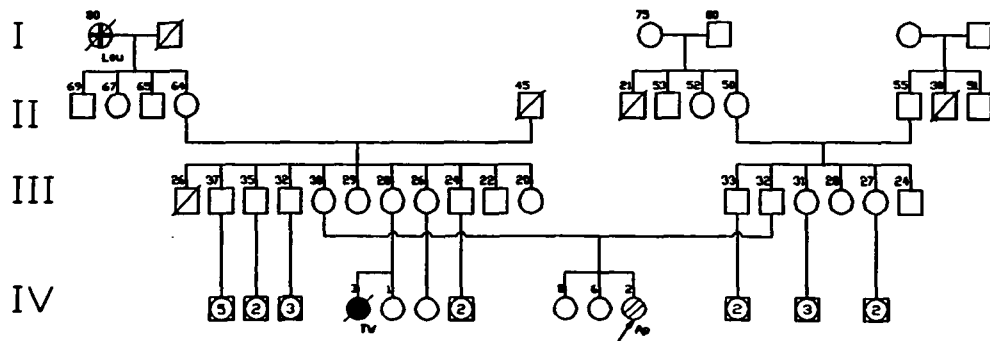
### LGA-CTL-5



#### LGA-CTL-5

- Agregación 3 familiares afectados I-1, I-2 de 3º grado y II-8 de 2º grado
- Afectados adultos

### QSHS-CTL-20

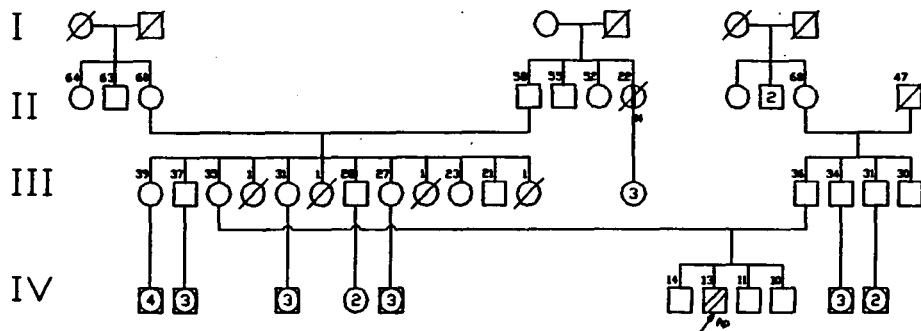


#### QSHS-CTL-20

- Un solo afectado de 3º grado, adulto I-1

FALLA DE ORIGEN

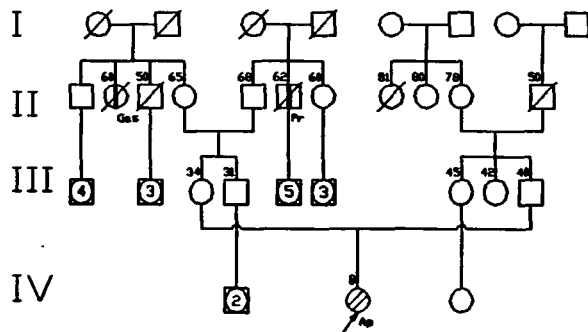
## MCUM-CTL-64



### MCUM-CTL-64

•Un solo afectado, de 3° grado de parentesco, adulto. III-7 con edad temprana, por cancer a los 22 años

## RAI-CTL-96



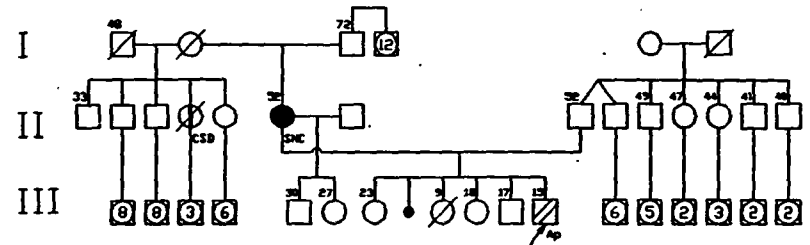
### RAI-CTL-96

•Dos afectados con cancer

•Distribuidos aleatoriamente: II-2 y II-6 de 3° grado, adultos



# ASMA-CTL-177

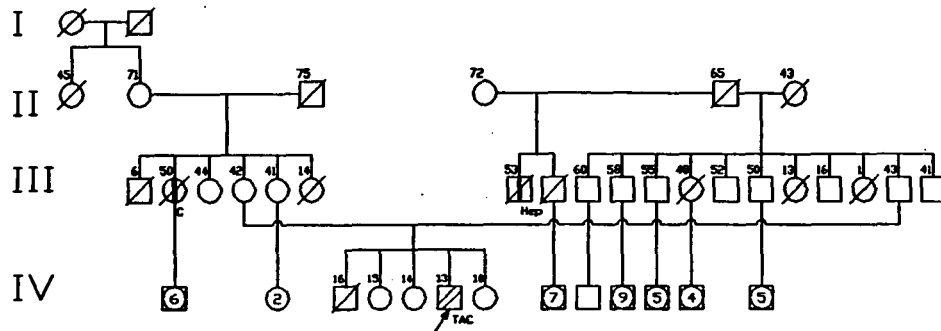


## ASMA-CTL-177

Agregación: 2 familiares afectados, de 1° y 2° grado, adultos.

FALLA DE ORIGEN

## SMA-CTL-2



### SMA-CTL-2

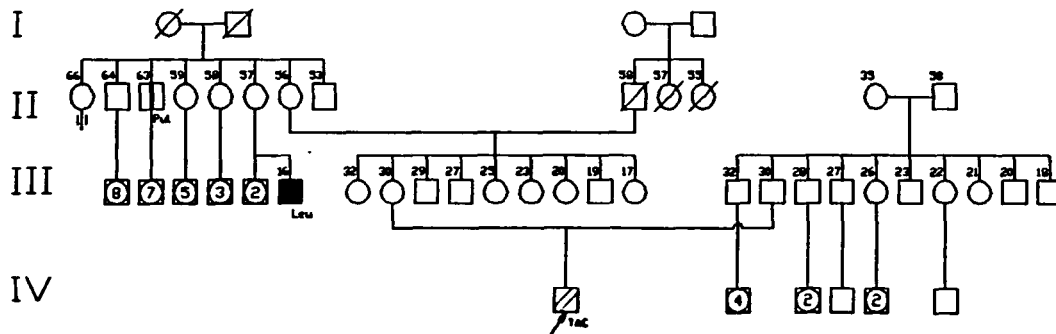
•Antecedente de cáncer 2:

Cáncer en familia materna III-2, familiar de 2º grado y cáncer en familia paterna III-7 familiar de 3º grado.

•Ambos adultos

FALLA DE ORIGEN

## GRCE-CTL-58

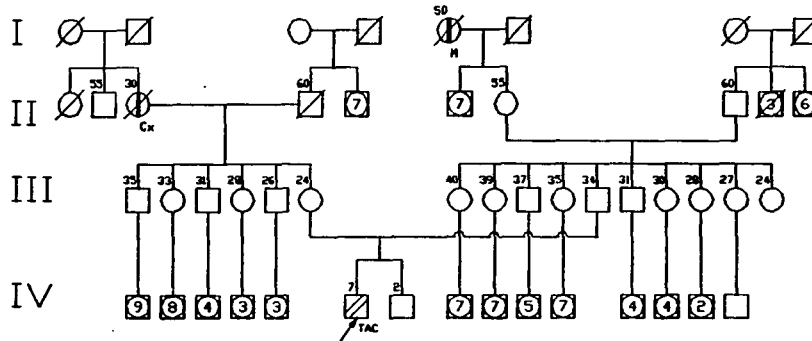


### GRCE-CTL-58

•Agregación: 2 familiares afectados II-3 y III-6, ambos de 3º grado de parentesco

•Afectados niño y adulto

## ALH-CTL-74



### ALH-CTL-74

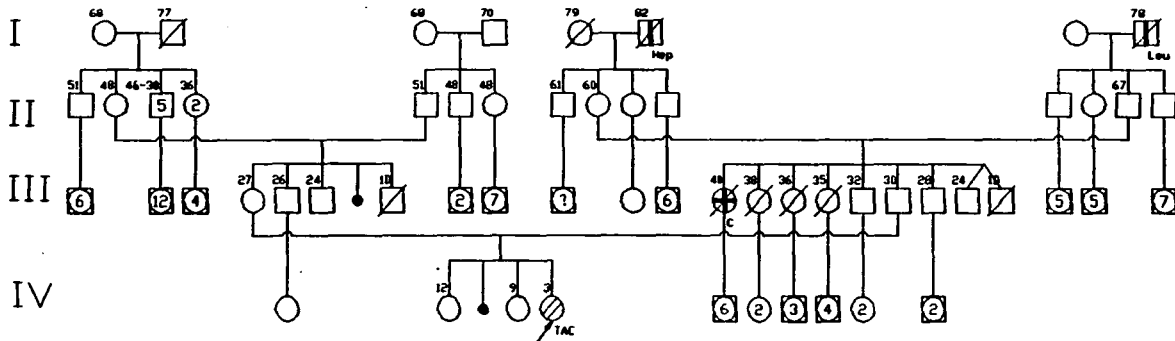
•Antecedente de cáncer 2:

Cáncer en familia materna II-3, familiar de 2º grado y cáncer en familia paterna I-5 familiar de 3º grado.

•Ambos adultos

## FALLA DE ORIGEN

## NMG-CTL-150



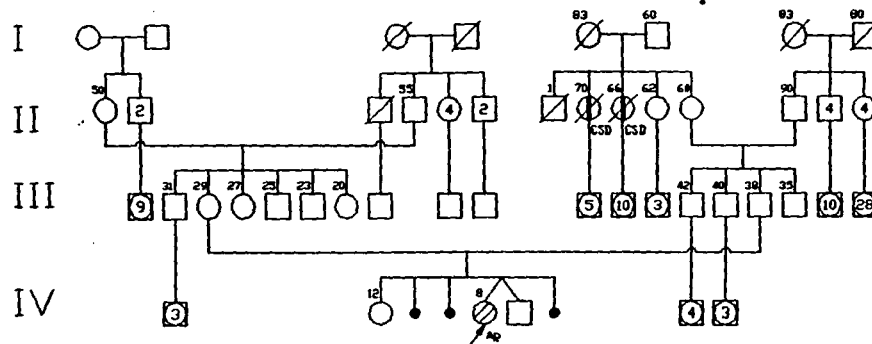
### NMG-CTL-150

•Se observa agregación 3 familiares afectados I-6, I-8 y III-14

•Edad temprana en III-14 por cáncer a los 40 años

•Afectados adultos

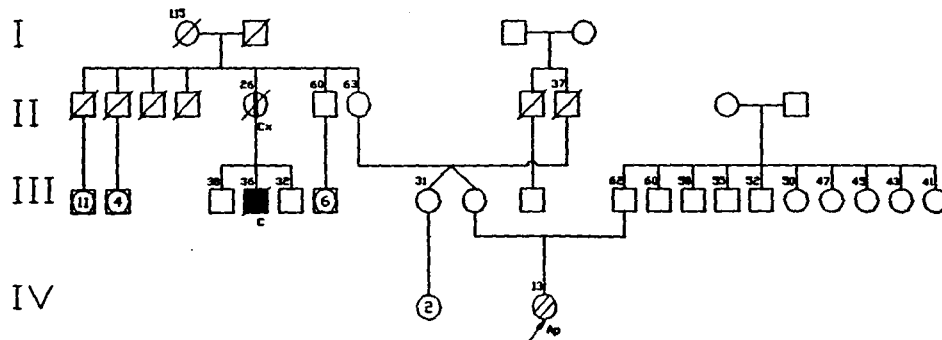
### HGL-CTL-145



#### HGL-CTL-145

Agregación: 2 familiares afectados II-8 y II-9 de 3º grado, adultos

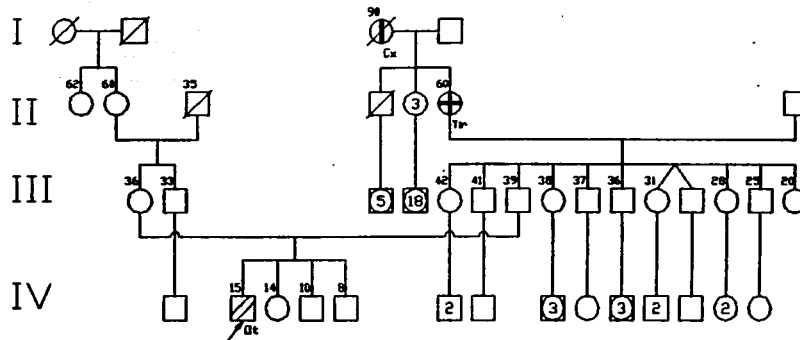
### VCK-CTL-165



#### VCK-CTL-165

Agregación: 2 familiares afectados, adultos: II-5 y III-4, edad temprana en ambos, cáncer a los 26 y 36 años respectivamente

## EAE-CTL-214

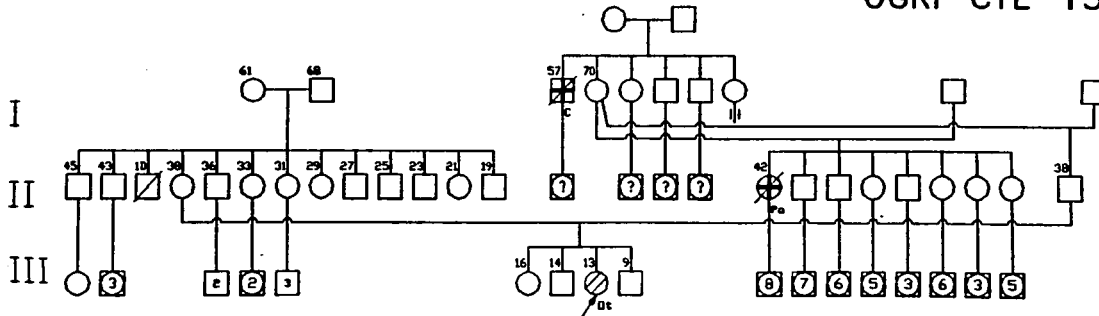


### EAE-CTL-214

- Agregación; 2 familiares afectados I-3 y II-6 de 3° y 2° grados
- Ambos adultos

## FALLA DE ORIGEN

## OGRI-CTL-15



### OGRI-CTL-15

- Agregación; 2 familiares afectados I-3 y II-18 de 3° y 2° grados
- Ambos adultos