

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume 43

Número
Number 1

Enero-Febrero
January-February 2005

Artículo:

Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia*

Juan Manuel
 Mejía Aranguré,¹
 Hilario
 Flores Aguilar,¹
 Irina Juárez Muñoz,²
 José Vázquez Langle,³
 Juan Games Eternod,²
 María Luisa
 Pérez Saldivar,¹
 Manuel Carlos
 Ortega Álvarez,¹
 Mario Enrique
 Rendón Macías,¹
 Arturo Fajardo
 Gutiérrez¹

¹Unidad de Investigación
 Médica en Epidemiología
 Clínica

²Servicio de Preescolares

³Servicio de Cirugía
 de Tumores

Hospital de Pediatría,
 Centro Médico Nacional
 Siglo XXI,
 Instituto Mexicano
 del Seguro Social

Comunicación con:

Juan Manuel
 Mejía Aranguré
 Tel.: 5627 6900,
 extensiones: 22451,
 22542 y 22453.
 Fax: 5697 3644.
 Dirección electrónica:
 jmejiaa@cis.gob.mx

*Parcialmente apoyado
 por el Instituto Mexicano
 del Seguro Social
 (FP-00038/218/415/459)

RESUMEN

Objetivo: identificar la principal edad de aparición para los diferentes tumores malignos en la infancia y describir la distribución de los tumores por cada grupo pediátrico.

Material y métodos: encuesta descriptiva. Se revisaron los expedientes de seis hospitales de la ciudad de México durante el periodo de 1980 a 1992. Se incluyeron 4595 casos divididos en 13 tipos de cáncer. Se definió un pico de edad cuando en un año de edad se encontró una frecuencia igual o mayor de 10 % de los casos.

Resultados: para los tumores hepáticos, del sistema nervioso simpático, de células germinales, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma, el pico de edad estuvo entre los dos y tres años; tumor de Wilms, entre el primer y cuarto año; tumores del sistema nervioso central, entre los cuatro y cinco; leucemia aguda linfoblástica, entre los dos y cuatro; linfoma no Hodgkin, entre los tres y seis; enfermedad de Hodgkin, entre cuatro y ocho; tumores óseos, entre 10 y 14. En leucemia aguda mieloblástica y carcinomas no se encontraron picos de edad de presentación.

Conclusiones: los linfomas presentan un pico de edad diferente al reportado en países desarrollados. En neonatos y lactantes el tumor más frecuente fue el retinoblastoma.

SUMMARY

Objective: To identify the main age of onset of different malignant tumors in childhood and to describe the distribution of the different tumors in each pediatric age group.

Material and Methods: Descriptive survey was used. We reviewed the files of six Mexico City hospitals from 1980 to 1992. We included 4595 cases divided into 13 types of cancer. Peak age was defined when in that year we encountered a frequency equal to or below 10 % of the cases.

Results: Peak ages for hepatic, sympathetic nervous system, germ cell tumors, retinoblastoma and rhabdomyosarcoma were between 2 and 3 years of age. Wilms' tumor appeared between the first and fourth years; central nervous system tumors between 4 and 5 years; acute lymphoblastic leukemia between 2 and 4 years; non-Hodgkin's lymphomas between 3 and 6 years; Hodgkin's disease between 4 and 8 years; bone tumors between 10 and 14 years. In acute myeloid leukemia and carcinomas no age peak was found.

Conclusions: Lymphomas present an age peak different from that reported in developed countries. In neonates and infants, the most frequent tumor was retinoblastoma.

Introducción

El cáncer en la infancia representa entre 0.5 y 5.7 % del total de las neoplasias reportadas.¹⁻⁵

Las neoplasias que ocurren en la infancia difieren de las formas principales de aparición en el adulto.⁶ En la infancia hay un mayor predominio de neoplasias no epiteliales (leucemias, linfomas y sarcomas) y en la etapa adulta hay un

mayor predominio de las epiteliales (carcinomas).⁷ Por ello, se infiere que las causas del cáncer en la infancia son diferentes a las de los adultos; además, es posible que los factores relacionados con el cáncer operen en etapas muy tempranas de la vida, incluso antes de la concepción.⁸

En relación con la edad de aparición de los tumores se han observado diferencias dependiendo del país, principalmente en la aparición de

Palabras clave

- ✓ cáncer
- ✓ infancia
- ✓ edad de aparición

Key words

- ✓ neoplasm
- ✓ childhood
- ✓ age of appearance

leucemias y linfomas. Por ejemplo, en la mayoría de los países el pico de edad para la leucemia es entre los dos y cuatro años, no obstante en países como Nigeria es entre los siete y 13 años.⁹ Algo similar ocurre con los linfomas, ya que en países como Dinamarca, Estados Unidos y Alemania, la frecuencia más alta se encuentra en el grupo de 10 a 14 años; en tanto que en países como México la frecuencia más alta se presenta en el grupo de cinco a nueve años.¹⁰⁻¹³

Por otro lado, también se han distinguido diferencias entre la frecuencia de los tumores dependiendo del país. En la mayoría la neoplasia más frecuente en los menores de 15 años es la leucemia;^{14,15} sin embargo, en algunas naciones como Nigeria no ocurre esto:⁹ los linfomas sobrepasan a las leucemias. De igual forma, se ha señalado que en los menores de un año los tumores más frecuentes son las leucemias, tumores del sistema nervioso central y los linfomas;^{15,16} no obstante, en algunas partes de Asia, África y Latinoamérica, no se ha observado dicho fenómeno.¹⁴ En Argentina, Cuba y México las neoplasias más frecuentes son las leucemias seguidas de los linfomas y los tumores del sistema nervioso central.^{13,14,17}

Con todo esto podemos señalar que existen diferencias relativas entre los países, tanto en la edad de aparición de las diferentes neoplasias como en el orden de su frecuencia, lo cual también depende del grupo de edad del que se hable. Así mismo, existen diferencias en la edad en la que aparece cada neoplasia. Por lo anterior, el presente estudio tuvo los siguientes objetivos:

1. Describir la edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia.
2. Describir la distribución de los tumores por cada grupo de edad pediátrica.

Material y métodos

Diseño: encuesta descriptiva

- *Hospitales participantes:* se incluyeron en el estudio los hospitales de la ciudad de México que con mayor frecuencia atienden pacientes pediátricos con cáncer: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital General del Centro Médico Nacional

La Raza, Hospital General de México, Hospital Infantil de México, Instituto Nacional de Pediatría y Hospital Regional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado.

- *Población:* se revisó el archivo clínico de los hospitales antes mencionados, seleccionándose todos los pacientes pediátricos (menores de 16 años) diagnosticados con alguna neoplasia maligna durante el periodo de 1980 a 1992. Se realizó una base de datos con los nombres de los pacientes para identificar registros repetidos; 96 % de los casos tuvo confirmación diagnóstica por histopatología. Se incluyeron 13 tipos de neoplasias malignas: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, tumores del sistema nervioso central (sistema nervioso central), del sistema nervioso simpático, retinoblastoma, tumores hepáticos, tumores de células germinales, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms, tumores óseos y carcinomas. No se incluyeron otros tipos de leucemias, tumores oculares diferentes a retinoblastoma, otros tumores de tejidos blandos diferentes a rabdomiosarcoma ni los tumores no clasificados.
- *Análisis:* se obtuvieron frecuencias simples de la edad al diagnóstico para cada tipo de tumor. Cada gráfica se presenta en su diferencial por sexo. El pico de edad por lo general se definió cuando en ese año de edad se encontró una frecuencia igual o mayor a 10 % de los casos.
- La distribución por grupos de edad de los tumores se calculó con base en los porcentajes. Los grupos se dividieron de la siguiente manera:

-Recién nacidos: menores de cuatro meses de edad (criterio de Parkes y colaboradores).¹⁸

-Lactantes: mayores de cuatro meses hasta 24 meses.

-Preescolares: de 25 a 60 meses.

-Escolares: de 61 a 132 meses.

-Adolescentes: de 133 a 180 meses.

Dentro del grupo de lactantes se analizó por separado el grupo de menores de un año. Se compararon las frecuencias de casos entre hombres y mujeres para obtener la razón por sexos.

Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 5022 niños con neoplasias, seleccionándose sólo 4595 (91.5 %) que correspondieron a las neoplasias de interés. En el cuadro I se presenta la frecuencia por cada tipo de cáncer. La razón hombre:mujer fue de 1.4.

Edad de aparición

En la figura 1 se presentan las frecuencias de los tumores con base en la edad de aparición más temprana.

La edad de aparición más frecuente en los tumores hepáticos fue dentro de los dos primeros años de vida para ambos sexos. Dentro de los tumores hepáticos el más frecuente fue el hepatoblastoma (84.4 %); 70.4 % de los casos se encontró en menores de tres años. Sólo se hallaron tres casos con hepatocarcinoma (de 1, 2 y 12 años de edad).

En los tumores del sistema nervioso simpático, la edad de aparición más frecuente fue entre los primeros cuatro años de vida en ambos sexos. El neuroblastoma ocupó 92.1 % de los casos, de éstos 78.4 % tuvo menos de cinco años y la mediana de edad fue de dos años ocho meses.

En el retinoblastoma también fue entre los primeros tres años de edad, con una mediana de 28 meses.

Los tumores de células germinales se encontraron entre los dos primeros años para el sexo masculino; en el sexo femenino se halló un pico de edad bimodal, el primero entre uno y tres años y el segundo entre los siete y 14 años. De éstos, 35.1 % correspondió a teratomas inmaduros y la edad más importante de aparición fue entre los dos primeros años de vida. En segundo lugar de frecuencia se encontró al disgerminoma de ovario (23.4 %); el mayor número de casos se concentró entre los siete y 14 años de edad (81.5 %). En tercer lugar estuvo el cáncer de testículo (19 %) y el mayor número de casos se presentó entre los primeros tres años de vida (86.4 %).

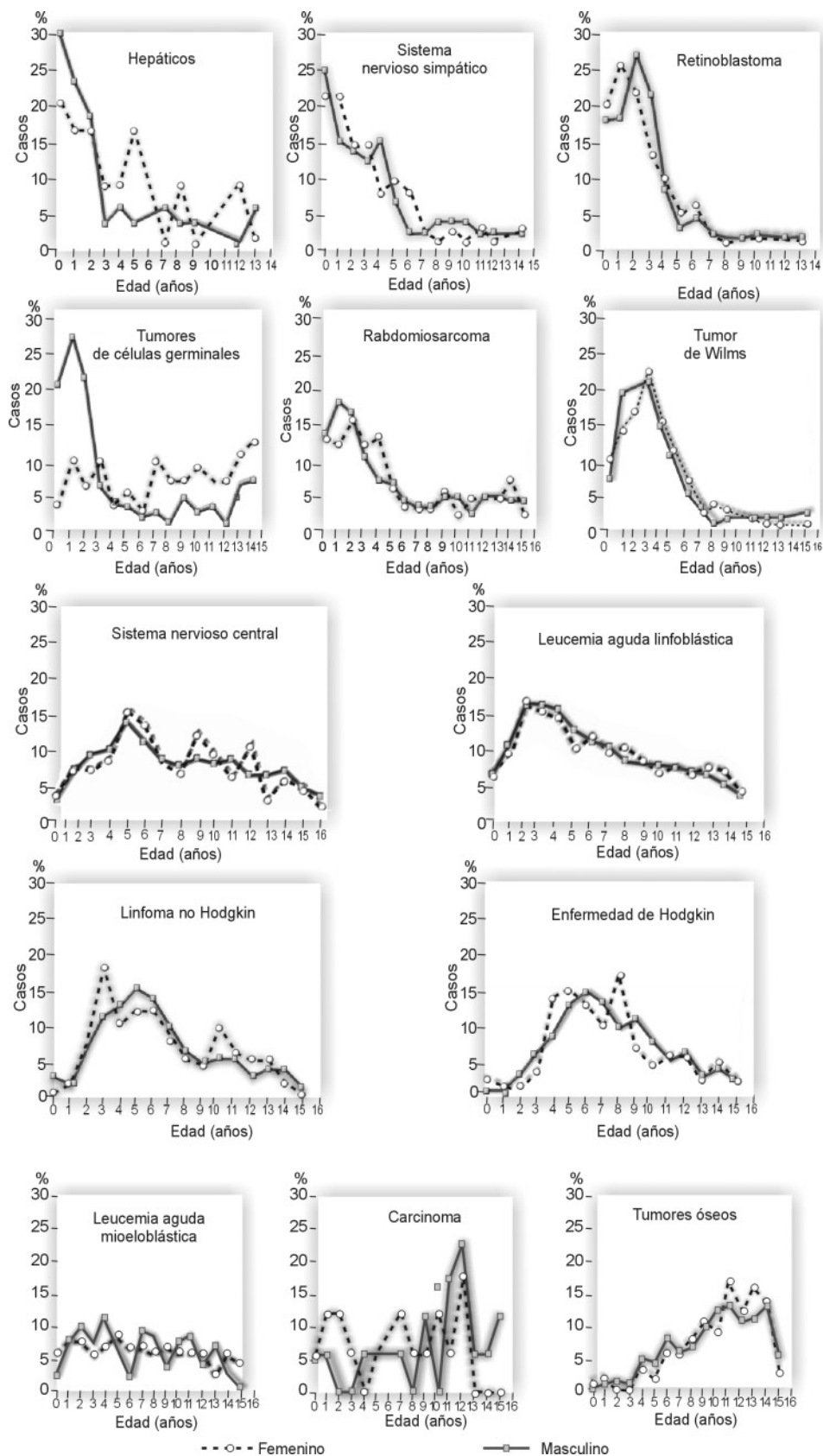
Para el rabdomiosarcoma fue entre los dos primeros años para el sexo masculino y entre los cuatro años para el sexo femenino.

Para el tumor de Wilms, entre el primer y cuarto año de vida para ambos sexos, siendo más marcado durante el primer año en el masculino. La mediana de edad de aparición fue a los 38 meses. Para el sexo masculino fue de 37.5 meses y para el femenino de 38.5. Hubo cinco pacientes con malformaciones congénitas, en ellos la mediana de edad fue de 17 meses.

Juan Manuel Mejía
Aranguré et al.
Edad de niños con cáncer

Cuadro I
Frecuencia por tipo de cáncer en niños atendidos en hospitales de la ciudad de México, 1980-1992

Tipo de cáncer	Masculino	Femenino	M/F	Total	(%)
Leucemia linfoblástica aguda	751	616	1.2	1367	(29.7)
Tumor del sistema nervioso central	276	225	1.2	501	(10.9)
Enfermedad de Hodgkin	394	99	4.0	493	(10.7)
Retinoblastoma	213	192	1.1	405	(8.8)
Linfoma no Hodgkin	220	123	1.8	343	(7.5)
Tumores óseos	163	133	1.2	296	(6.4)
Tumor de Wilms	128	142	0.9	270	(5.9)
Leucemia mieloblástica aguda	142	117	1.2	259	(5.6)
Tumor de células germinales	121	110	1.1	231	(5.0)
Rabdomiosarcoma	125	80	1.6	205	(4.5)
Tumor del sistema nervioso simpático	69	57	1.2	126	(2.7)
Tumores hepáticos	39	25	1.6	64	(1.4)
Carcinomas	18	17	1.1	35	(0.8)
Total	2659	1936	1.4	4595	



Los tumores del sistema nervioso central se observaron entre los cuatro y cinco años para ambos sexos. Dentro de éstos, los más frecuentes fueron los astrocitomas (33.9 %); el mayor número se presentó entre los cuatro y seis años. En segundo lugar se encontró el meduloblastoma (26.3 %), con el mayor número de casos entre los dos y cuatro años. En tercer lugar se presentó el glioblastoma, representando 16.4 % de los casos; la mayor frecuencia se observó entre los cuatro y cinco años para el sexo femenino y entre los cuatro y seis años para el masculino.

En la leucemia linfoblástica aguda el pico de edad se encontró entre los dos y cuatro años para ambos sexos.

El linfoma no Hodgkin se halló entre los tres y seis años de edad, observándose el pico más importante a los tres años en el sexo femenino. La mediana de edad en el sexo femenino fue de 74 meses y en el sexo masculino de 72.

La enfermedad de Hodgkin se presentó de una forma más importante entre los cuatro y ocho años. En el sexo masculino se centró entre los cinco y siete años.

En la leucemia mieloblástica aguda no se reconoció un pico de edad claro.

En los carcinomas tampoco se identificó un pico muy claro, aunque sobresalió la edad de 11 y 12 años en el sexo masculino y los 12 años en el sexo femenino. Dentro de los carcinomas, el más frecuente fue el carcinoma papilar de tiroides con 10 casos (28.65 %). La mitad de los casos se encontraron entre los 11 y 12 años.

Los tumores óseos predominaron entre los 10 y 14 años en ambos sexos. El más frecuente entre éstos fue el osteosarcoma (74 %); el mayor número de casos se ubicó entre los 10 y 14 años. En el sarcoma de Ewing (22.3 % de los casos) no se encontró un pico claro, aunque el mayor número de casos se centró entre los seis y 13 años.

Distribución de tumores por grupos de edad

En el grupo de recién nacidos se encontraron 74 casos, ocupando el primer lugar en frecuencia el retinoblastoma con 24.3 %, seguido de los tumores del sistema nervioso simpático y la leucemia linfoblástica aguda con 16.2 y 13.5 %, respectivamente (cuadro II).

En los lactantes la neoplasia más frecuente también fue el retinoblastoma, representando 24 % del total de neoplasias en este grupo de edad; le siguió la leucemia linfoblástica aguda y los tumores de células germinales (cuadro II).

En el grupo de preescolares la leucemia linfoblástica aguda ocupó el primer lugar con 32.9%, seguida del retinoblastoma y el tumor de Wilms (cuadro II).

Dentro de los escolares el primer lugar lo ocupó la leucemia linfoblástica aguda con 31 %, posteriormente se encontró la enfermedad de Hodgkin y los tumores del sistema nervioso central (cuadro II).

En los adolescentes también se encontró la leucemia linfoblástica aguda como la neoplasia más frecuente con 28.7 %, seguida de los tumores óseos y del sistema nervioso central (cuadro II).

Separando al grupo de lactantes en el de uno y dos años, el retinoblastoma fue el tumor más frecuente en los menores de un año, le siguió la leucemia linfoblástica aguda y los tumores de células germinales, con 26.3, 19.0 y 12.1 %, respectivamente. En la edad de uno a dos años la leucemia linfoblástica aguda fue el tipo de cáncer más frecuente, seguida del retinoblastoma y el tumor de Wilms, con 24.4, 22.7 y 10.8 %, respectivamente. Con esto se observa que a partir del segundo año de vida el cáncer más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda.

Discusión

El presente estudio abarcó los hospitales que atienden el mayor número de neoplasias pediátricas en la ciudad de México. La validez de los datos se resalta al haber obtenido el reporte histopatológico en 96 % de los casos.

Se revisaron todos los expedientes que existían en el archivo clínico de los respectivos hospitales. Debido al periodo de tiempo analizado (13 años) y a que fue un estudio retrospectivo, es probable que existiera pérdida de información, por lo que el número de casos identificados pudo estar por debajo de la cifra real. Sin embargo, de haberse cometido este error de medición, corresponde a un error no diferencial, es decir, que afecta por igual a todos los grupos de estudio,¹⁹ independientemente del grupo de edad, sexo y tipo de neoplasia. Debido

Cuadro II
Frecuencia de neoplasias de acuerdo a grupo de edad en niños atendidos en hospitales de la ciudad de México, 1980-1992

Recién nacidos (n = 74)	%	Lactantes (n = 641)	%	Preescolares (n = 1447)	%
Retinoblastoma	24.3	Retinoblastoma	24.0	Leucemia linfoblástica aguda	32.9
Tumor del sistema nervioso simpático	16.2	Leucemia linfoblástica aguda	22.5	Retinoblastoma	13.3
Leucemia linfoblástica aguda	13.5	Tumor de células germinales	10.8	Tumor de Wilms	10.2
Tumores hepáticos	10.8	Tumor de Wilms	10.0	Tumor del sistema nervioso central	9.9
Rabdomiosarcoma	10.8	Rabdomiosarcoma	8.3	Linfoma no Hodgkin	8.2
Tumor de células germinales	9.5	Tumor del sistema nervioso simpático	6.4	Enfermedad de Hodgkin	6.4
Leucemia mieloblástica aguda	2.7	Tumor del sistema nervioso central	6.4	Rabdomiosarcoma	4.7
Tumor de Wilms	2.7	Leucemia mieloblástica aguda	4.4	Leucemia mieloblástica aguda	4.6
Tumor del sistema nervioso central	2.7	Tumores hepáticos	3.7	Tumor de células germinales	3.8
Linfoma no Hodgkin	2.7	Linfoma no Hodgkin	1.6	Tumor del sistema nervioso simpático	3.2
Enfermedad de Hodgkin	2.7	Carcinoma	0.8	Tumores hepáticos	1.2
Carcinomas	1.4	Enfermedad de Hodgkin	0.6	Tumores óseos	1.1
		Tumores óseos	0.6	Carcinomas	0.3
Escolares (n = 1662)	%	Adolescentes (n = 771)	%		
Leucemia linfoblástica aguda	31.0	Leucemia linfoblástica aguda	28.7		
Enfermedad de Hodgkin	18.7	Tumor óseos	19.1		
Tumor del sistema nervioso central	13.2	Tumor del sistema nervioso central	12.5		
Linfoma no Hodgkin	9.7	Enfermedad de Hodgkin	10.9		
Tumores óseos	7.7	Leucemia mieloblástica aguda	7.3		
Leucemia mieloblástica aguda	6.4	Linfoma no Hodgkin	6.6		
Tumor de Wilms	3.1	Tumor de células germinales	6.5		
Tumor de células germinales	3.0	Rabdomiosarcoma	4.4		
Rabdomiosarcoma	2.5	Carcinomas	1.9		
Retinoblastoma	2.2	Tumor del sistema nervioso simpático	0.6		
Tumor del sistema nervioso simpático	1.3	Tumor de Wilms	0.6		
Carcinomas	0.6	Tumores hepáticos	0.5		
Tumores hepáticos	0.6	Retinoblastoma	0.4		

a lo anterior, no existen elementos para pensar que la pérdida de casos modificará los resultados obtenidos.

Entre los tipos de cáncer presentados en este estudio se incluyeron todos los que se registraron durante el periodo analizado, y se excluyeron aquellos que tuvieron un mínimo porcentaje.

Al hablar de picos de edad en las diferentes neoplasias, se utilizaron porcentajes en lugar de tasas de incidencia porque desde el punto de vista clínico es lo que más se ha reportado y facilita la comparación.^{2,14,20}

Con relación al orden de presentación de las neoplasias por grupos de edad, cabe aclarar que no hubiera existido ninguna diferencia si se hubieran referido como porcentajes o como tasas de incidencia, ya que todos los casos parten exactamente de la misma base poblacional.

Los tumores que tuvieron una edad de aparición más temprana fueron los tumores hepáticos, los tumores del sistema nervioso simpático, el retinoblastoma, los tumores de células germinales y el rabdomiosarcoma. Dentro de los tumores hepáticos el más frecuente fue el hepatoblastoma y dentro de los tumores del sistema nervioso simpático, el neuroblastoma. Es importante señalar que éstos son tumores embrionarios. El hepatoblastoma, el neuroblastoma y los demás tumores mencionados en este grupo forman el mayor número de los tumores embrionarios, los cuales tienen su pico más alto de edad de aparición antes de los cuatro años.⁶

En los tumores hepáticos el pico de edad se ha reportado para el hepatoblastoma antes de los tres años,²¹⁻²⁴ similar a lo encontrado en esta serie. El doctor Mahour y colaboradores, en Los Ángeles, encontraron la mayor parte antes de los 18 meses.²⁵ En relación con la edad de aparición del hepatocarcinoma, algunos autores refieren que tiene dos picos de edad: antes de los cuatro años y entre los 12 y 15 años;²² se reporta la media de edad de aparición a los 12 años.²⁶ Sin embargo, otros autores señalan que es raro antes de los cinco años de edad.^{21,23} En el presente estudio, como ya se señaló, sólo se encontraron tres casos de 1, 2 y 12 años.

Dentro de los tumores del sistema nervioso simpático el más frecuente resultó ser el neuroblastoma, el cual se discute por su mayor relevancia. La mediana de edad de aparición se ha reportado a los 22 meses.²⁷ El pico de edad más

importante se ha informado antes del año de edad, como ocurrió en esta investigación;^{27,28} presentándose el mayor número antes de los cinco años de edad.^{4,9} En este grupo de menores de cinco años se observa entre 75 y 79.5 % de los casos,^{29,23} similar a lo reportado aquí (78.4 %).

El pico de edad del retinoblastoma es a los dos años de edad,^{15,30} encontrándose el mayor número de casos antes de los cinco años,^{4,16} siendo raro después de esta edad.³¹ Tamboli y colaboradores encontraron que 95 % de sus casos tenía menos de cinco años.³² Devesa y colaboradores observaron lo mismo en 97 % de sus pacientes;³³ en el presente estudio se encontró esta característica en 90.1 % de la población. La mediana de edad es de un año tres meses,¹¹ que varía dependiendo si es unilateral o bilateral. Se ha reportado la mediana de edad para el retinoblastoma unilateral de 24 a 32 meses y de seis a 15 meses para el bilateral;^{34,35} en este estudio no se obtuvo el dato si era bilateral o unilateral, aunque la mediana de edad corresponde a los casos de bilateralidad. La media de edad alta se ha asociado con un diagnóstico tardío, en la India por ejemplo la media de edad se da a los 41 meses.³⁶ La edad más temprana se relaciona con la forma heredable que presenta una mutación germinal y una posnatal, y la etapa más tardía tiene relación con la forma no heredable con las dos mutaciones posnatales.³⁴

El mayor número de casos de tumores de células germinales ocurre antes de los cuatro años.⁶ Como aconteció en el presente estudio, el carcinoma embrionario de testículo se informa más frecuente entre los menores de tres años.¹⁵ El pico de edad más marcado ocurrió en el primer año de vida para el sexo masculino, como fue reportado en Dinamarca.¹⁰ En las mujeres se ha informado, además, un segundo pico de edad después de los ocho años de edad,^{11,37} como ocurrió en este estudio.

En el rabdomiosarcoma se ha señalado un pico de edad bimodal;¹⁶ esto no se observó en esta serie, ya que no se obtuvieron casos mayores de 15 años. Los picos de edad han sido reportados después del nacimiento y entre los 15 y 19 años.³⁸ En este estudio, el pico de edad concuerda con lo indicado en la literatura, que es entre los dos y cuatro años,^{15,39} aunque esto fue más acorde en el sexo femenino.

Entre 70 y 75 %^{40,41} de los tumores de Wilms ocurre en menores de cinco años; en este estudio se encontró que era casi de 77 %. La edad de aparición encontrada concuerda con la reportada internacionalmente: de dos a cuatro años.¹⁵ Este pico de edad se halló más marcado para el sexo femenino, situación que se ha presentado en diferentes artículos.⁴² En el presente estudio sólo se encontró una diferencia de dos meses entre las medianas por sexo; en la literatura esta diferencia se reporta entre seis y siete meses^{43,44} y cuando se comparan medias esta diferencia es hasta de un año,⁴⁵ siempre superior en el sexo femenino, situación que aún no ha podido ser explicada.^{42,43}

En relación a dicho tumor, también se ha encontrado que los casos bilaterales y cuando el tumor se acompaña de malformaciones congénitas como aniridia, anomalías genitourinarias y el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la edad de presentación es más temprana que en los casos unilaterales.^{43,46,47} Esto ha apoyado la teoría de Knudson sobre la doble mutación en este tipo de pacientes: una mutación germinal y una segunda mutación más fácil de adquirir al poco tiempo.^{39,46}

Respecto del pico de edad para tumores del sistema nervioso central en general, existen diferencias en la literatura, ya que algunos autores no encontraron un pico de edad;^{48,49} incluso algunos agrupan los datos y señalan que el mayor pico se encuentra entre los cero y cinco y de los cinco a nueve años de edad.^{39,50,51} Otros indican que el pico de edad se encuentra alrededor de los cinco años de edad,⁵² lo cual corresponde a lo reportado en este estudio. Con relación a los diferentes tipos de tumores se ha reportado que el pico de edad de los astrocitomas es alrededor de los tres años, en el meduloblastoma ocurre a los cinco años y en el glioblastoma a los siete.^{15,52} Estas edades no corresponden a las reportadas en el presente estudio, ya que se encontró el pico de edad para el astrocitoma un año más, y para el meduloblastoma y el glioblastoma sucedió lo contrario: el pico de edad se presentó un año antes. Esto se puede deber a que se utilizaron porcentajes y el doctor Schoenberg y colaboradores emplearon tasas.

El pico de edad reportado para la leucemia linfoblástica aguda por la *Leukaemia Research Fund Center, Collaborative Group Study*⁵³ es de dos a cinco años, similar a lo informado en este estudio.

Este pico de edad se observó primero en Inglaterra después de 1920, posteriormente fue observado en la población blanca de Estados Unidos de Norteamérica por 1940 y después de 1960 fue observado en la población japonesa y en la raza negra de Estados Unidos.^{54,55} Dicho pico de edad en la leucemia linfoblástica aguda ha sido asociado con el grado de industrialización de los países.^{54,56}

Inicialmente se pensó que este pico tenía que ver con la mejora en el tratamiento de las enfermedades infecciosas que a su vez condicionó disminución en la mortalidad infantil.⁸ Sobre todo en Estados Unidos se observó que este pico de edad en la población de raza no blanca se asoció con disminución de la mortalidad en los niños menores de tres años.⁵⁷ No obstante el pico de edad de dos a cinco años está determinado por el tipo de leucemia linfoblástica aguda común,⁵³ el cual se ha encontrado con mayor frecuencia en los países con alto nivel socioeconómico.^{53,54} Esto ha llevado a pensar a Taylor y colaboradores que este pico tiene que ver con factores diferentes a la prevención de la mortalidad por infecciones.⁵⁸

Kinlen y colaboradores, por su parte, consideran que la leucemia linfoblástica aguda es una manifestación rara de algún tipo de infección,⁵⁹ y que los niños menores de cuatro años serían los más susceptibles a presentar tal infección y por eso en ese grupo es más común la leucemia linfoblástica aguda.⁵³

En diferentes reportes no se ha encontrado un pico de edad de aparición clara en el linfoma no Hodgkin,^{39,60,61} sin embargo, en las curvas reportadas en los artículos se puede observar un cierto pico de incidencia para hombres entre los siete y 10 años en los países nórdicos y de cinco a seis años en Finlandia.^{61,62} Con el linfoma de Burkitt se ha reportado un pico entre los cinco y 10 años de edad en África Ecuatorial,^{37,63} y sólo en África del Norte se ha reportado un pico en menores de cinco años. En el presente estudio concuerda este pico de edad, ya que se encontró entre los dos y seis años. Este dato puede orientar a definir por qué en un país subdesarrollado como México son más frecuentes los linfomas que los tumores del sistema nervioso central: los linfomas, en especial los no Hodgkin, tienen una edad de aparición más temprana. Esto es importante al probar hipótesis causales, ya

que se ha propuesto que el tiempo de latencia para el desarrollo de un linfoma no Hodgkin provocado por agentes alquilantes o radiación es entre cinco y seis años,⁶⁴ lo cual conduce a pensar que en un país como México estos factores afectan durante el embarazo o son otros los involucrados en el desarrollo de linfoma no Hodgkin en dicha población.

Otra diferencia acentuada respecto al pico de edad se encontró con la enfermedad de Hodgkin. En los países desarrollados se reporta un pico de edad bimodal después de los 20 años de edad, sin indicarse en la mayoría de los estudios un pico de edad claro antes de los 15 años.^{39,65,66} En Estados Unidos al analizar sólo población menor de 20 años, se encontró entre los adolescentes blancos un pico entre los 15 y 19 años;^{67,68} cuando se analizan sólo menores de 15 años, el grupo con mayor número de casos estaba entre los 10 y 15 años.^{39,69,70} En los países en desarrollo se ha reportado un pico de edad entre los siete y 12 años.⁷¹ En Portugal al analizar sólo menores de 10 años se encontró una mayor frecuencia entre los 3 y 6 años.⁷² En Egipto entre los cinco y nueve años.⁷³ Todo ello similar a lo reportado en este estudio, que fue de cuatro a ocho años. Se ha señalado que el pico de edad indicado en los países en desarrollo se puede deber a que el niño no tiene inmunidad contra determinados agentes infecciosos y desarrolla la enfermedad al ponerse en contacto con éstos,⁷⁴ lo cual se considera sigue el modelo de la poliomielitis paralítica, un modelo también propuesto para la leucemia linfoblástica aguda común. Se ha sugerido que esta teoría infecciosa también podría explicar las diferencias entre sexos, dado que los niños tienen mayor susceptibilidad a infectarse en comparación con las niñas.⁷⁵

Si bien en algunos artículos no se señala un pico claro de aparición de la leucemia mieloblástica aguda en los niños,⁷⁶⁻⁷⁸ desde reportes muy antiguos se ha señalado que en los menores de un año es donde se encuentra la mayor frecuencia de leucemia mieloblástica aguda.^{14,20,39,79,80} En Francia se han reportado tasas hasta de 17.24 y 17.94 por millón para hombres y mujeres, respectivamente, en este grupo de edad.² Esto no puede observarse en los datos aquí presentados, debido a que se usaron frecuencias y no tasas; cuando se usaron tasas (datos no presentados)

la mayor frecuencia también fue en el grupo de menores de un año. No ha podido esclarecerse por qué no existe un pico similar a la leucemia linfoblástica aguda, algunos proponen que los niños no son sensibles a los agentes inductores de la leucemia mieloide.⁸¹

En el presente estudio para los carcinomas se encontró un aparente pico entre los 10 y 14 años, que se debió al mayor número de casos de carcinoma de tiroides. El pico de edad del carcinoma de tiroides se ha reportado entre los 10 y 14 años,^{39,82} aunque en niñas se ha encontrado un pico más temprano entre los siete y 12 años.⁸³ Son pocas las consideraciones que se pueden hacer al respecto, dada la escasa frecuencia de la enfermedad.

Los tumores óseos han sido los que mayor discusión han generado sobre el pico de edad de aparición. Su frecuencia se va incrementando conforme aumenta la edad, alcanzando su máximo entre los 10 y 14 años, similar a lo encontrado en este estudio.^{14,84} El pico de edad en el sarcoma de Ewing fue similar al reportado para la población blanca de Estados Unidos y población caucásica.⁸⁴

En el osteosarcoma se encontró en las niñas el pico más marcado entre los 13 y 14 años y en los hombres se encontró a los 15 años. Así, se ha señalado en otras series que el pico de edad en niñas aparece dos años antes que en los niños.^{85,86} Se ha propuesto que el pico de edad de aparición del osteosarcoma tiene que ver con el rápido crecimiento del hueso⁸⁷ y esto con base en tres argumentos:

- Los niños con osteosarcoma son más altos.
- El pico de edad aparece primero en niñas que en niños.
- Este tumor tiene una mayor predilección por la porción metafisial que es la que más rápido crece en los adolescentes.⁸⁸

En niños no se ha estudiado la relación entre la mutación en p53 o MDM2 con la edad de aparición,⁸⁹ lo cual podría resultar interesante ya que la mutación en p53 se ha encontrado en adultos de mayor edad.⁹⁰

Al señalar en el artículo la frecuencia de los diferentes cánceres por grupo de edad, cabe resaltar que en ningún grupo se encontró el patrón caucásico de primero leucemias, después

tumores del sistema nervioso central y linfomas.¹³⁻¹⁵ Llama la atención que en este estudio el retinoblastoma haya ocupado el mayor número de tumores detectados en los recién nacidos y menores de un año y no el neuroblastoma, como se reporta en la mayoría de las investigaciones.^{18,91} Esto puede deberse a que en México no existe un programa oficial de detección de neuroblastoma al nacimiento, a diferencia de otros países. Por otro lado, también es importante aclarar que en los neonatos el retinoblastoma fue más frecuente que el neuroblastoma (cuadro I) porque los tumores del sistema nervioso simpático son menos comunes en esta serie y la frecuencia de retinoblastoma reportada en este estudio es superior a la de otros países.¹³ Es importante aclarar esto, ya que en otras series se reporta que después del neuroblastoma el tumor que sigue en la etapa de neonato es el retinoblastoma.^{18,91} Se ha observado que el retinoblastoma neonatal es más probable cuando existe un antecedente familiar del mismo y esto puede conducir a la búsqueda intencionada del padecimiento, lo que puede influir en el gran número de casos detectados en esta etapa.¹⁸ El hecho de que tanto en los lactantes como en los preescolares se haya encontrado una gran frecuencia de retinoblastoma, resalta la importancia de este tumor no sólo en tales grupos de edad sino, además, remarca la elevada presentación de estas neoplasias en un país como México.¹³ Algo que se comentó al analizar los tumores óseos es cómo se incrementan con la edad,^{14,83} de tal forma que mientras en los lactantes sólo significan 0.6 %, en los adolescentes representan 19.1 %, sólo superados por la leucemia linfoblástica aguda con 28.7 %.

Finalmente, se puede señalar que el pico de edad de cada cáncer permite formular una hipótesis: es posible que exista una etapa de la vida donde un órgano o tejido sea más vulnerable al desarrollo de la neoplasia.^{92,93} Como se señaló en el caso de la leucemia y el osteosarcoma, en la etapa de mayor división de los linfocitos B^{94,95} o del tejido óseo⁸⁸ fue donde se encontró mayor frecuencia de la neoplasia.

Por otro lado, el pico de edad también parece estar relacionado con el grado de susceptibilidad que el individuo tiene al desarrollo de cáncer,⁹² como es el caso del retinoblastoma y el tumor de Wilms.^{34,43,46,47} En el primero se observa que cuando existe el antecedente genético de retinoblastoma

hay una edad más temprana de aparición de la enfermedad; además, cuando el retinoblastoma o el tumor de Wilms se presenta bilateralmente su edad de aparición también es más temprana, lo cual sugiere que la susceptibilidad a la enfermedad era mayor. Esto puede llevar a una hipótesis como conclusión: el pico de edad del cáncer en la infancia parece representar la etapa de mayor vulnerabilidad del tejido u órgano al desarrollo de la enfermedad y representar el grado de susceptibilidad individual al desarrollo de la misma.

Agradecimientos

A los médicos hematólogos, oncólogos, pediatras y al personal de los archivos clínicos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General de México, Hospital Infantil de México, Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Regional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado. Así mismo, al doctor Chuc López, por sus valiosos comentarios sobre el presente trabajo, y al técnico Efrén Hernández, por el apoyo de cómputo.

Referencias

1. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer* 1992;66(Suppl 18):2-4.
2. Bernard JL, Bernard-Couteret E, Coste D, Thyss A, Sceiner C, Perrimond H, et al. Childhood cancer incidence in the South East of France. *Eur J Cancer* 1993;29a:2284-2291.
3. Alert SJ, Lonchong RM. Incidencia y mortalidad de las neoplasias malignas de los niños en Cuba. *Rev Cub Pediatr* 1979;51:311-340.
4. Roush SW, Krischer JP, Pollock NC, Cox MW, Pollock BH, Bayer J. The incidence of pediatric cancer in Florida, 1981 to 1986. *Cancer* 1992;69:2212-2219.
5. Smith MA, Gloecker RL. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 1-12.
6. Schellong G. What's new in pediatric oncology? Epidemiology, treatment principles and prognosis in childhood malignancies. *Pathol Res Pract* 1985; 178:425-428.
7. Miller RW, Myers MH. Age distribution of epithelial and non-epithelial cancers. *Lancet* 1983;2:1250.

8. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994;19/20:493-517.
9. William AO. Tumors of childhood in Ibadan, Nigeria. *Cancer* 1975;36:370-378.
10. Nully-Brown P, Hertz H, Olsen JH, Yssing M, Scheibel E, Jensen OM. Incidence of childhood cancer in Denmark 1943-1984. *Int J Epidemiol* 1989;18:546-555.
11. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J. Childhood malignancies in Germany. Methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 1995;31A:993-999.
12. Young JL, Gloeckler RL, Silverberg E, Horm JW, Miller R. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598-602.
13. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:513-522.
14. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Beiber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511-520.
15. Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiologic Review* 1985;7:22-48.
16. Miller RW, Young JL, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75(Suppl):395-405.
17. Drut R, Hernández A, Pollono D. Incidence of childhood cancer in La Plata, Argentina, 1977-1987. *Int J Cancer* 1990;45:1045-1047.
18. Parkes SE, Muir KR, Sothorn L, Cameron AH, Darbyshire PJ, Stevens MC. Neonatal tumors: a thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:309-317.
19. Rothman KJ. Epidemiology. An introduction. New York: Oxford University Press; 2002. p. 94-112.
20. Stiller CA. Descriptive epidemiology of childhood leukemia and lymphoma in Great Britain. *Leuk Res* 1985;9:671-674.
21. Weinberg AG, Finegold ML. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983;14:512-537.
22. Exelby PR, Filler RM, Grosfeld JL. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329-337.
23. Salas-Martínez M. Neoplasias malignas en los niños. México: Interamericana McGraw-Hill; 1988. p. 324-337.
24. Fraumeni JF, Miller RW, Hill JA. Primary carcinoma of the liver in childhood: An epidemiology study. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:1087-1099.
25. Mahour GH, Wogu GU, Siegel SE, Isaacs H. Improved survival in infants and children with primary malignant liver tumors. *Am J Surg* 1983;146:236-240.
26. Tomlinson GE, Finegold MJ. Tumors of the liver. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 847-864.
27. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 895-938.
28. Stiller CA. Trends in neuroblastoma in Great Britain: Incidence and mortality. *Eur J Cancer* 1993;29:1008-1012.
29. Davis S, Rogers MAM, Pendergrass TW. The incidence and epidemiologic characteristics of neuroblastoma in the United States. *Am J Epidemiol* 1987;1063-1074.
30. Cowell JK. Genetics of pediatric solid tumours. *Br Med Bull* 1994;50:600-623.
31. Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598-602.
32. Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol* 1990;108:128-132.
33. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1975;80:263-265.
34. Francois J, Matton MT, De-Bie S, Tanaka Y, Vandenbulcke D. Genesis and genetics of retinoblastoma. *Ophthalmologica Basel* 1975;170:405-425.
35. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-80: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988;72:576-583.
36. Schultz KR, Ranade S, Neglia JP, Ravindranath Y. An increased relative frequency of retinoblastoma at a rural regional referral hospital in Miraj, Maharashtra, India. *Cancer* 1993;72:282-286.
37. Bernstein L, Smith MA, Liu L, Deapen D, Friedman DL. Germ cell, trophoblastic and other gonadal neoplasms. En: Ries LAG, Mith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER program. Bethesda, MD:NIH Pub. No. 99-4649, 1999:125-137.
38. Miller RW, Dalacer NA. Fatal rhabdomyosarcoma among children in the United States, 1960-69. *Cancer* 1974;34:1897-1900.
39. Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive epidemiology. En: Little J, editor. Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999. p. 10-66.
40. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood renal tumors. *Br J Cancer* 1990;62:1026-1030.
41. Schamhorst V, Van der Eb AJ, Jochemsen AG. WT1 proteins: functions in growth and differentiation. *Gene* 2001;273:141-161.
42. Breslow NE, Beckwith BJ. Epidemiological features of Wilms' tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:429-436.
43. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:172-181.
44. Pastore G, Carli M, Lemerle J, Tournade MF, Voute PA, Rey A, et al. Epidemiological features of Wilms'

- tumor: Results of studies by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol* 1988;16:7-11.
45. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Lewis ME, Fraser J. Wilms' tumor in New Zealand 1960-1986. *Br J Urol* 1992;70:663-668.
46. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms' tumor: Report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer Res* 1988;48:1653-1657.
47. National Wilms' Tumor Study Committee. Wilms' tumor: status report, 1990. *J Clin Oncol* 1991;9:877-887.
48. Teppo L, Salonen T, Hakulinen T. Incidence of childhood cancer in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1065-1067.
49. Ericsson JLE, Karnström L, Mattsson B. Childhood cancer in Sweden, 1958-1974. I. Incidence and mortality. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:425-432.
50. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol* 1994;23:458-464.
51. De-la-Torre ML, Ridaura SC, Reyes MM, Rueda FF. Central nervous system tumors in Mexican children. *Child's Nerv Syst* 1993;9:260-265.
52. Schoenberg BS, Schoenberg DG, Christine BW, Gómez MR. The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood: A population study. *Mayo Clin Proc* 1976;51:51-56.
53. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: Second report of the collaborative group study. *Leukemia* 1993;7:27-34.
54. Ramot B, Magrath I. Hypothesis: the environment is a major determinant of the immunological subtype of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in children. *Br J Haematol* 1982;52:183-189.
55. Pratt JA, Velez R, Brender JD, Manton KG. Racial differences in acute lymphoblastic leukemia mortality and incidence trends. *J Clin Epidemiol* 1988;41:367-371.
56. Reynolds T. Causes of childhood leukemia beginning to emerge. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:8-10.
57. Fraumeni JF, Miller RW. Epidemiology of human leukemia: recent observations. *J Natl Cancer Inst* 1967;38:593-605.
58. Taylor GM, Robinson MD, Binchy A, Birch JM, Stevens RF, Jones PM, et al. Preliminary evidence of an association between HLA-DPB1*0201 and childhood common acute lymphoblastic leukemia supports an infectious etiology. *Leukemia* 1995;9:440-443.
59. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective cause of childhood leukaemia: Comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988;10:1323-1327.
60. Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 661-706.
61. Márky I, Schmiegelow K, Perkkiö M, Jónsson OG, Storm-Mathiesen I, Gustafsson G, et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma in the five Nordic countries. A five-year population-based study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:163-166.
62. Franssila KO, Heiskala MK, Rapola J. Non-Hodgkin's lymphomas in childhood. A clinico-pathologic and epidemiologic study in Finland. *Cancer* 1987;59:1837-1846.
63. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:222-246.
64. Weisenburger DD. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl 1):19-24.
65. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6:76-106.
66. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 637-660.
67. Spitz MR, Sider JG, Johnson CC, Butler JJ, Pollack ES, Newell GR. Ethnic patterns of Hodgkin's disease incidence among children and adolescents in the United States, 1973-82. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:235-239.
68. Percy CL, Smith MA, Linet M, Gloeckler Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. En: Ries LAG, Mith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL y Bunin GR, editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER program. Bethesda, MD:NIH Pub. No. 99-4649, 1999. p. 35-49.
69. Norris DG, Burgert EO, Cooper HA, Harrison EG. Hodgkin's disease in childhood. *Cancer* 1975;36:2109-2120.
70. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. *Cancer* 1994;75:357-369.
71. Armstrong AA, Alexander FE, Pinto Paes R, Morad NA, Gallagher A, Krajewski AS, et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993;142:1683-1688.
72. Sobrinho-Simões MA, Areias MA. Relative high frequency of childhood Hodgkin's disease in the North of Portugal. *Cancer* 1978;42:1952-1956.
73. Gad-El-Mawla N, El-Deep BB, Abu-Gabal A, Abdel-Hadi S, Hamza MR, Zikri ZKH, et al. Pediatric Hodgkin's disease in Egypt. *Cancer* 1983;52:1129-1131.
74. Alexander E, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991;48:10-14.
75. Glaser SL. Reproductive factors in Hodgkin's disease in women: a review. *Am J Epidemiol* 1994;139:237-246.
76. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994;16:243-272.

77. Golub TR and Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 545-589.
78. Blair V, Birch JM. Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: I. Leukemia and lymphoma. *Eur J Cancer* 1994;30A: 1490-1498.
79. Fraumeni JF, Manning MD, Mitus WJ. Acute childhood leukemia: Epidemiologic study by cell type of 1263 cases at the Children's Cancer Research Foundation in Boston, 1947-65. *J Natl Cancer Inst* 1971;46:461-470.
80. Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Olsen JH, Frisch M, Sørensen HT, et al. Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: A population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:939-947.
81. Bhatia S, Neglia JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:94-100.
82. Stiller CA. International variations in the incidence of childhood carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:305-310.
83. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 1115-1148.
84. Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer* 1993;53:371-376.
85. Homa DM, Sowers MR, Scheartz AG. Incidence and survival rates of children and young adults with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1991;67:2219-2223.
86. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. En: Ries LAG, Mith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL y Bunin GR, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD:NIH Pub. No. 99-4649, 1999. p. 99-110.
87. Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, Pritchard DJ, Nesbit ME, Provisor AJ, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood. *Cancer* 1998; 83:1440-1448.
88. Link MP, Gebhardt MC and Meyers PA. Osteosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 1051-1089.
89. Little J. Genetic factors and familial aggregation. En: Epidemiology of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999. p. 67-89.
90. Lonardo F, Ueda T, Huvos AG, Healey J, Ladanyi M. p53 and MDM2 alterations in osteosarcomas. Correlation with clinicopathologic features and proliferative rate. *Cancer* 1997;79:1541-1547.
91. Isaacs H. Congenital and neonatal malignant tumors. A 28-year experience at children's hospital of Los Angeles. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:121-129.
92. Laconi E, Pani P, Farber E. The resistance phenotype in the development and treatment and treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1:235-241.
93. Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379.
94. Morris JA. The age incidence of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical Hypotheses* 1991;35:4-10
95. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35:1941-1953. 

**Juan Manuel Mejía
Aranguré et al.
Edad de niños con cáncer**

