

Estudio piloto de epidemiología ambiental en oncología pediátrica

Nombre y apellido del Becario: **Ethel Noemi Bajú**

DNI: 31.675.238

Domicilio: calle 57 N° 2083 Dto 2

Localidad: Hudson

Código Postal: 1885

Provincia: Buenos Aires

E-mail personal: ethelbaju@gmail.com

Institución donde se desarrolló el proyecto:

Hospital de Pediatría SAMIC

Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Director becario: **Dr. Pedro Zubizarreta**

Resumen

El objetivo del presente programa fue desarrollar un instrumento de encuesta adecuado para poner de manifiesto las exposiciones a factores medioambientales con potencial incidencia en la oncogénesis para aplicar en la población pediátrica argentina.

Se adaptó un modelo de encuesta producido en 2010 por la Universidad de Berkeley, School of Public Health Computerized Assisted Personalized Interview, California Childhood Leukemia Study, EEUU. Las tareas desarrolladas consistieron en la traducción del instrumento, la adaptación del lenguaje y la revisión de las categorías utilizadas que tienen en cuenta las recomendaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) y por el U.S. National Toxicology Program (NTP). Comprende una serie de preguntas mediante las cuales el interrogador trata de identificar circunstancias de posible exposición medioambiental a factores de riesgo descritos, con un mayor o menor grado de asociación al cáncer infantil.

Estas preguntas incluyeron también aspectos genéticos, genealógicos y constitucionales y también las categorías de la encuesta trabajada por el grupo de Estudio Medioambiental del Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Paralelamente se trabajó en la elaboración de la base de datos, donde se registró luego toda la información obtenida en las encuestas.

Desde octubre 2012 a mayo 2013 se realizaron 144 encuestas tomadas al azar a interlocutores convivientes de pacientes con leucemia aguda o linfoma diagnosticados entre los años 2007 y 2013 en el Hospital de Pediatría Garrahan.

El 59,3 % de los pacientes fueron del sexo masculino y en el 40,7 % del sexo femenino (M/F: 1,46). La mediana de edad fue de 7 años con un rango entre los 4 meses de edad hasta los 22 años. La encuesta ha sido suministrada en el 82,1% de los casos a la madre biológica del niño/a, en el 13,8% al padre biológico y en un 4,1% a otro adulto a cargo.

La encuesta proporcionó una enorme cantidad de datos que ponen de manifiesto muchas situaciones de riesgo ambiental y toxicológico en la población estudiada. Demostró funcionar como método útil y reproducible con algunos ajustes menores para el objetivo buscado.

Abstract

The aim of the present project was to develop an appropriate questionnaire to produce useful information on environmental toxic factors with potential implication in carcinogenesis of pediatric populations in Argentina.

A model of questionnaire released in 2001 by Berkeley University School of Public Health Computerized Assisted Personalized Interview, California Childhood Leukemia Study, USA, was adapted. This basic model was translated into a comprehensive language, taking into account local characteristics and the recommendations elaborated by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and by the U.S. National Toxicology Program (NTP). It comprised a long series of questions regarding a great variety of circumstances that could represent an environmental toxic threat to induce the development of pediatric malignancies.

These questions also included genetic, genealogic and constitutional issues and took into account the guidelines developed by the Environmental Study Group of Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina.

At the same time a data base was worked out to register the data obtained by the questionnaire.

From October 2012 to May 2013, 144 questionnaires were randomly filled among parents or close relatives of leukemia and lymphoma patients diagnosed between 2007 and 2013 at Hospital de Pediatría Garrahan.

Median age at the moment of the questionnaire was 7 (range: 4 months to 22 years). The Male /Female ratio was 1.46. Data source was the biologic mother in most cases (82.1%), fathers in 13.8% and some other adult in charge in 4.1% of cases.

The questionnaire produced a huge amount of data that put into light many situations of environmental toxic risk exposure in the studied population. It proved itself a useful and reproducible information tool. With minor adjustments it reached the expected objective.

Introducción:

La enfermedad maligna obedece a una causa multifactorial que se desarrolla muchas veces tras largos períodos de latencia. En todas las edades, las neoplasias son el resultado final de la interacción variable de dos determinantes, el genético o endógeno, y el ambiental o exógeno [1,2]. A su vez, cada determinante está constituido por una extensa gama de factores de riesgo cancerígeno, siendo en la actualidad la mayoría de ellos desconocida. Además, cada factor de riesgo puede agrupar a diversos agentes cancerígenos, como sucede con el humo de combustión del tabaco, que contiene 55 sustancias químicas diferentes cancerígenas [3]. Globalmente, los factores ambientales pueden participar como responsables del 98-99% de todos los cánceres y, para algunos autores, también del 85-96% de los desarrollados durante la época pediátrica [4-6].

El cáncer pediátrico, con una incidencia anual de 13-15 casos/100.000 habitantes entre 0 y 19 años de edad, aunque representa una fracción muy inferior a la incidencia de cáncer en la población general, origina un fuerte impacto personal, familiar y social [7,8].

Los factores ambientales juegan un rol importante en la carcinogénesis. Algunos son francamente evidentes como la exposición a radiación de alta energía o a la radiación ultravioleta B, a agentes alquilantes de uso bélico, o a la exposición al humo del cigarrillo. Pero resulta difícil discriminar la influencia de muchas otras variables del medio ambiente que interactúan entre sí y/o con factores genéticos del huésped.

En la Argentina no ha habido un trabajo sistemático en el estudio de estos factores y existen muy pocos datos para poner significativamente en evidencia vías de carcinogénesis ligadas epidemiológicamente al medio ambiente.

Durante los últimos 30 años se ha producido un incremento importantísimo en la supervivencia del cáncer pediátrico pasando del 10-15% hasta cerca del 80 %, pero apenas se ha progresado en los aspectos etiológicos y preventivos [7]. El conocimiento actual de los factores de riesgo medioambientales de los cánceres pediátricos es muy escaso [9-13].

Los niños son especialmente vulnerables a los agentes cancerígenos [14-16]. A menudo están expuestos a mayores concentraciones tisulares por sus características energético-metabólicas inherentes a su rápido crecimiento y desarrollo celular, respirando más aire, ingiriendo más alimentos y bebiendo más líquidos por kilogramo de peso que los adultos. La inmadurez fisiológica dificulta la neutralización, detoxificación y eliminación de la mayoría de carcinógenos químicos y físicos, aumentando de forma considerable los tiempos de exposición y actuación. La mayor exposición también está aumentada por las limitaciones y necesidades dietéticas que incrementan su contacto con químicos ambientales. Los patrones de conducta a ras del suelo y las actividades mano-boca también favorecen su mayor exposición y

penetración. Por todos estos motivos, es necesaria la investigación y adopción de medidas de protección pediátrica ante los agentes cancerígenos ambientales, ya que los modelos y estudios utilizados tradicionalmente para evaluar los riesgos de cáncer están basados generalmente en métodos y conceptos relevantes en modelos de adultos [17].

El poder estadístico de los estudios de cohortes y casos-control para detectar diferencias es escaso; es decir, que para demostrar una probabilidad estadísticamente significativa de riesgo (80 % de posibilidad) se necesitaría un elevadísimo número de casos, lo cual es difícil de conseguir. Otra limitación de los estudios en seres humanos es que los datos de exposición al factor de riesgo son de difícil recogida y, además, aunque se conozca el factor de riesgo, varía mucho el grado (concentración, tiempo, etc.) de la exposición. La aparición de las enfermedades oncológicas, además de las interacciones de los determinantes constitucionales y medioambientales, está condicionada por los períodos evolutivos vulnerables del desarrollo. Las diferentes ventanas de exposición o períodos críticos del desarrollo se corresponden con las diferentes fases de la oncogénesis, es decir, preconcepcional (células germinales), concepcional (fecundación del óvulo), transplacentaria (feto) y posnatal (recién nacido y resto del período pediátrico). Las acciones de los agentes cancerígenos en cualquiera de los cuatro momentos evolutivos pueden desarrollar un cáncer, no sólo en la edad pediátrica, sino también en la adulta, dependiendo del período de latencia.

La historia medioambiental pediátrica es un mecanismo clave para recoger datos de una manera sistemática que ayude a obtener la evidencia requerida para realizar intervenciones de prevención sobre el cáncer pediátrico y el adulto; y que mejoren la calidad de vida de los niños. Constituye una fuente básica para la obtención de datos con indudables fines instructivos y preventivos, garantizando su registro, análisis y confidencialidad.

Objetivos:

- Instrumentar un cuestionario que permita el desarrollo de una historia medioambiental pediátrica.
- Desarrollar y coordinar la recolección de datos de la historia medioambiental pediátrica en todos los casos de leucemia aguda y linfomas en niños actualmente en tratamiento en el hospital de pediatría Garrahan, con colaboración de los padres y/o tutores legales.
- Evaluar la factibilidad, compliancia y reproducibilidad del método empleado para la recolección de datos clínicos, sociales y epidemiológicos que permitan sustanciar una historia medioambiental.

Material y Métodos:

- **Diseño de la encuesta:** Poner de manifiesto la multiplicidad de exposiciones a factores ambientales.

Durante los primeros meses de trabajo, se adaptó un modelo de encuesta producido en 2010 por la Universidad de Berkeley, School of Public Health Computerized Assisted Personalized Interview, California Childhood Leukemia Study, EEUU, gentilmente brindado por la Dra Manuela Orjuela. Las tareas desarrolladas consistieron en la traducción del instrumento, la adaptación del lenguaje y la revisión de las recomendaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) y por el U.S. National Toxicology Program (NTP) [41,42]. La encuesta comprende una serie de preguntas mediante las cuales el interrogador trata de identificar circunstancias de posible exposición medioambiental a factores de riesgo descritos, con un mayor o menor grado de asociación al cáncer infantil, en la bibliografía especializada. Estas preguntas incluyeron también aspectos genéticos, genealógicos y constitucionales y también las categorías de la encuesta trabajada por el grupo de Estudio Medioambiental del Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”.

- **Aplicación de la encuesta:** Factibilidad, revisión de preguntas y formas de preguntar.

Desde octubre 2012 a mayo 2013 se realizaron 144 encuestas tomadas al azar a interlocutores convivientes de pacientes con leucemia aguda o linfoma diagnosticados entre los años 2007 y 2013 en el Hospital de Pediatría Garrahan.

El Hospital de Pediatría SAMIC “Dr. Prof. Juan P. Garrahan” es un centro de referencia especializado al cual los pacientes llegan derivados de hospitales, centros de salud y médicos de cabecera de todo el país así como de países limítrofes, para el diagnóstico y tratamiento de patologías complejas. Es un centro de atención terciaria, con los recursos suficientes como para realizar la atención integral de enfermedades hematológicas y oncológicas incluyendo soporte clínico, cirugía, ortopedia, métodos diagnósticos de alta complejidad y radioterapia. Cuenta con 550 camas de internación, de las cuales 70 son de Cuidados Intensivos.

Las encuestas se realizaron tomando pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma al azar, en las salas de internación y en las áreas de atención ambulatoria (Hospital de Día Oncológico y Consultorios) siendo una misma persona la que realizó el interrogatorio en todos los casos.

Resultados:

- **La encuesta**

- Una característica del instrumento desarrollado fue su extensión, para poder abarcar todas las variables requeridas, lo cual fue previsto como un obstaculizador. El número mínimo de encuestas a realizar fue previsto en 100, estableciendo que se llevarían a cabo aprovechando los momentos ociosos de los pacientes e interlocutores familiares, para disponer de tiempo y tranquilidad suficientes. La realización de la encuesta requirió un tiempo promedio de 50 minutos, dependiendo de algunos factores como ser: la trayectoria habitacional que estas familias han tenido, los requerimientos del niño/a a sus padres o adulto a cargo a lo largo del suministro de la encuesta, de las pausas realizadas durante la misma ante la presencia del equipo médico que concurre para controles o la realización de algún procedimiento.
- Para evaluar la adecuación del instrumento utilizado, se expuso la relevancia, la coherencia, la suficiencia y claridad de los ítems redactados en cada uno de los capítulos del mismo con el objetivo final de optimizar la encuesta y reducir los márgenes de error al momento de concluir y tomar decisiones.
- La encuesta quedó redactada en 16 capítulos con la siguiente distribución:
 1. Preguntas preliminares: datos personales del niño, grupo conviviente.
 2. Residencia: calefacción, consumo de agua.
 3. Uso de químicos y pesticidas.
 4. Historia laboral de la madre y el padre.
 5. Embarazo de la madre, lactancia, drogas y medicación.
 6. Historial de rayos x de la madre.
 7. Historial reproductivo de la madre.
 8. Parto de los niños: talla y peso, infecciones, hepatitis B.
 9. Historia de la salud de los niños: infecciones.
 10. Historial médico de los niños: enfermedades, rayos x, medicinas, radiación solar.
 11. Contacto del niño con otros niños.

12. Historial completo de enfermedades familiares: antecedentes de enfermedades oncológicas.
13. Contacto con animales.
14. Consumo de tabaco: cantidad, período.
15. Dieta del niño: embutidos, ingesta de hierro y vitaminas.
16. Entrevista a mellizos.

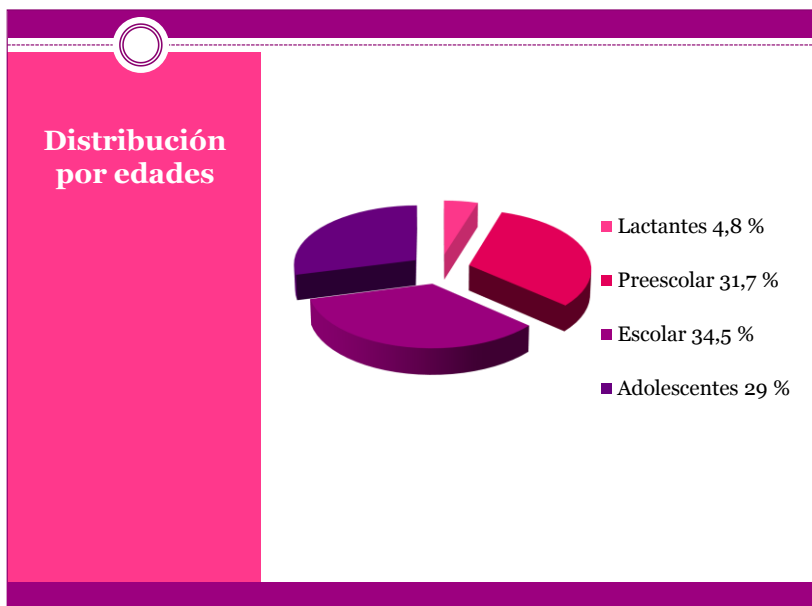
- **Aplicación de la encuesta**

- La receptividad por parte de las familias fue buena en general, los interlocutores cooperaron en responder y realizaron un valioso esfuerzo en tratar de recordar hechos pasados, para que la información resulte fiable.
- Relataron el impacto que produjo el diagnóstico en todos ellos. Mostraron interés en la temática y plantearon sus inquietudes al desconocer las causas de la enfermedad oncológica de sus hijos. Por este motivo, alentaron las actividades de investigación que lleven a develar esta problemática.

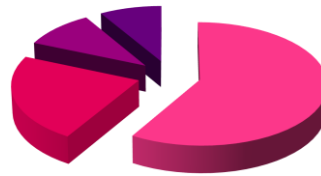
Datos obtenidos

- Se reunió una importante cantidad de datos, de utilidad en el conocimiento de la realidad medioambiental, pero también una gran cantidad de información sobre la realidad social, económica y cultural de las familias interrogadas.
- Su entrecruzamiento puede ser de interés para conocer en profundidad el contexto amplio de la realidad de las familias de los niños tratados por enfermedades malignas en la Argentina.

Perfil de la población encuestada:



Distribución por diagnósticos

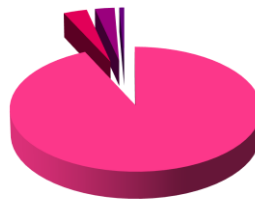


- Leucemia Linfoblástica Aguda 78 %
- Leucemia Mieloblástica Aguda 13,9 %
- Linfoma No Hodgkin 7,6 %
- Linfoma Hodgkin 3,5 %

Nacionalidad

De los 10 niños extranjeros, el 80% vino exclusivamente al hospital para recibir tratamiento en Argentina debido a su diagnóstico médico.

El 20 % restante residía en Argentina desde antes del diagnóstico de la enfermedad maligna.



- Argentina 93,1 %
- Bolivia 3,4 %
- Paraguay 2,8 %
- Perú 0,7 %

Distribución por regiones



- Ciudad de B.A - Interior pcia. de B.A - Conurbano Bonaerense 52,6 %
- Norte Grande Argentino 35,6 %
- Nuevo Cuyo 1,5 %
- Patagónica 4,4 %
- Centro 5,9 %



Ejemplos de datos obtenidos

Se seleccionaron algunos ejemplos de datos que ilustran sobre la diversidad y pormenorización de los mismos:

- Cruzando datos de viviendas con provisión de agua de pozos privados se desprende que de un total de 52 viviendas encuestadas en esta situación sólo 14 (26,9%) tuvieron algún control sobre la calidad de sus aguas sin precisar cuál (microbiológico y/o químico). De todas las viviendas con aguas

de pozo con algún control o ninguno, en el 58% de los casos los niños tomaban de esas aguas sin hervir.

- Un 40% de las madres de los pacientes reconocieron ser fumadoras de más de 100 cigarrillos a lo largo de sus vidas. De ellas casi un 40% continuó fumando durante el embarazo y un 70% lo venía haciendo durante los 4 meses anteriores al diagnóstico del embarazo del paciente. Entre el momento en que el niño/a nació y sus tres primeros años de vida, el 70 % de las madres afirmaron que había personas que fumaban alrededor de ella.
- Al 67 % de los niño/as se les administró hierro durante sus dos primeros años de vida. Al 37 % se les administró vitaminas indicadas por el médico durante los primeros dos años de vida.
- El 4,8 % afirmaron que alguna vez el paciente presentó quemadura solar con ampollas. El 95,2 % de las personas encuestadas manifestaron que tomaron precauciones con el niño/a ante la exposición a la radiación solar. En el 93,1 % sostuvieron que evitan la exposición solar entre las 10 y 15 horas entre los meses de Septiembre y Abril. El 53,1 % afirmaron que utilizaron pantallas protectoras con factores de 50 o más UVB. En el 91 % de los casos refirieron utilizar otros tipos de cuidados (gorros, ropa adecuada, sombrillas).

Discusión - Conclusiones:

La encuesta resultó una herramienta útil para recabar un gran caudal de información general con respecto a datos relacionados con la exposición ambiental de factores con potencial carcinogénico en niños. Además indagó sobre hábitos y otros factores genéticos que deben discriminarse del ambiental en dicha génesis.

El impacto de los factores ambientales en la carcinogénesis durante la edad pediátrica es aún materia poco conocida. Desde que se tiene registros adecuados de la incidencia del cáncer durante la infancia en los países desarrollados, la frecuencia de aparición de estas enfermedades parece ir en aumento. Esto podría responder a una suma de fenómenos multifactoriales relacionada con una mayor exposición a agentes carcinogénicos ambientales. Muchos agentes del ambiente requieren una exposición sostenida en el tiempo para expresar su potencial cancerígeno lo cual los aleja de la edad pediátrica. Pero en otros casos, la interacción entre factores ambientales y predisposición genética dispara los mecanismos que predisponen al cáncer con una velocidad mayor.

La multiplicidad de datos que requiere el desarrollo de la epidemiología ambiental, hacen particularmente compleja esta disciplina.

Esta encuesta ofrece la posibilidad de recabar información importante sobre el/los sitios de residencia habitual del paciente y sus hábitos que permiten una aproximación a los tóxicos ambientales de la localidad y el domicilio.

Los datos sobre la fuente de agua de consumo son de gran importancia para conocer las posibilidades de ingestión crónica de numerosos tóxicos. La exposición a arsénico con el uso de aguas subterráneas es importante en varias regiones de nuestro país. Lo mismo ocurre con la aparición de otros metales pesados en aguas de superficie que provienen de efluentes industriales o de yacimientos de minería a cielo abierto.

La exposición a fumigaciones aéreas en medios rurales se puso en evidencia cruzando estos datos, a pesar de la prohibición de su uso en el país.

Los datos sobre los antecedentes laborales u ocupacionales de los padres brindan información útil sobre eventuales exposiciones a agentes químicos con potencial carcinogénico.

El contacto con escapes de motores diesel, elevado a la categoría de agente comprobadamente carcinogénico recientemente por la IARC, resulta particularmente interesante.

La exposición a radiación electromagnética aún no tiene relevancia comprobada. Puede ser importante reunir la información por su implicancia en el largo plazo.

La interacción con agentes infecciosos induce la aparición de enfermedades malignas bien conocidas y abre las puertas a mecanismos oncogénicos aún no estudiados. Existen regiones en el mundo donde el sarcoma de Kaposi constituye la neoplasia más frecuente debido a la altísima prevalencia del VIH. Lo mismo ocurre con el linfoma de Burkitt endémico en regiones con alta prevalencia de malaria e infección precoz por virus de Epstein-Barr. También es conocida la asociación de Hepatitis viral B y C con infección crónica, cirrosis y hepatocarcinoma.

El interrogatorio sobre enfermedades malignas en parientes de primer grado es de gran importancia para establecer genealogías que pongan de relevancia factores genéticos que predisponen a la aparición de este tipo de patologías.

Los factores de riesgo durante el embarazo, el parto y la lactancia pueden estar asociados a la aparición subsecuente de enfermedades malignas.

Se trata de un interrogatorio muy pormenorizado, que no parece adecuado para incorporar como una herramienta en la confección de una historia clínica ambiental en la práctica asistencial habitual. Resulta pertinente considerar las sugerencias de la encuestadora para la utilización de esta encuesta en el futuro.

El registro de gran cantidad de datos recolectados por una encuesta como la presente debe ser tenido en cuenta para recabar información con fines epidemiológicos y de investigación. Solamente la autoridad sanitaria de un país está en condiciones de analizar los datos de un registro en gran escala y poner en valor los resultados obtenidos.

Esta encuesta puede utilizarse en forma parcial o recuperando una selección de ciertos datos a estudiar. Tomando las preguntas que indagan sobre datos relacionados con causas bien establecidas y frecuentes de cáncer en la población, se puede también seleccionar un interrogatorio con el objetivo de confeccionar una historia medioambiental básica.

El simple hecho de incorporar sistemáticamente un interrogatorio medioambiental implica la inducción de un cambio cultural entre los profesionales de la salud y el desarrollo de una nueva conciencia sobre la enfermedad oncológica y su prevención.

Bibliografía

1. Saracci R. Neoplasms. En: Detels R, Holland WW, Mc Ewen J, Omenn GS, editors. Oxford Textbook of Public Health. 3rd ed. New York: Oxford Univ Press, 1997; p. 1043-63.
2. Harris EL. Interactions between nature and nurture. En: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, editors. Cancer Prevention and Control. 1.ª ed. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 181-94.
3. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1994-2210.
4. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer 1991;63:993-9.
5. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. Rev Esp Pediatr 1999;55:166-77.
6. Quesnel S, Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. Pediatr Clin North Am 1997;44: 791-808.
7. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program NIH Pub N.º 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
8. López Andreu JA. Evaluación bio-psico-social de los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico [tesis]. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina, 1998.
9. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. An Esp Pediatr 1999;50:439-46.
10. Ferrís Tortajada J, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Pellicer Porres C. Factores de riesgo para los tumores del sistema nervioso central en la infancia. Rev Esp Pediatr 1999;55:203-14.
11. Little J. Epidemiology of Childhood Cancer. International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publications N.º 149. Lyon, France, 1999.
12. Ferrís Tortajada J, García Castell J, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S. Factores de riesgo para los linfomas no hodgkinianos. An Esp Pediatr 2001;55:230-8.
13. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, García Castell J, Berbel Tornero O, Llinares Riestra E, et al. Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos. Rev Esp Pediatr 2001;57:445-57.
14. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Ortí Martín A, Aliaga Vera J, García i Castell J, et al. Salud medioambiental pediátrica: un nuevo reto profesional. Rev Esp Pediatr 2002;58:304-14.
15. United Nations Report. Children in the New Millenium: Environmental Impact on Health. Genève, CH, UN Publications; 2002.
16. Griffiths R, Sanders P. Reducing Environmental Risks. En: Detels R, Holland WW, Mc Ewen J, Omenn GS, editors. Oxford Textbook of Public Health. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1997; p. 1601-20.
17. U S Environmental Protection Agency. Supplemental Guidance for Assesing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003. February 2003. (<http://www.epa.gov/ncea/raf/cancer2003.htm>)
18. Bolande RP. Prenatal carcinogenesis. An appraisal. Cancer 1994;74:1674-9.

- 19.** Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Perinatal and multigeneration carcinogenesis. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n.º 96), 1989; p. 1-15.
- 20.** Tomatis L, Narod S, Yamasaki H. Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* 1992;13:145-51.
- 21.** Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC SCI Publ N.º 96), 1989; p. 289-314.
- 22.** Feingold L, Savitz DA, John EM. Use of job exposure matrix to evaluate parenteral occupation and childhood cancer. *Cancer Control* 1992;3:161-9.
- 23.** Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 3):909-25.
- 24.** Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: Cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108:573-94.
- 25.** Tomatis L. Prenatal carcinogenesis. En: Kakunaga T, Sugimura T, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Cell differentiation, genes and cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ N.º 92), 1988; p. 121-32.
- 26.** Napalkov NP. Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. *Cancer Detect Prev* 1986;9:1-7.
- 27.** Alexandrov V, Aiello C, Rossi L. Modifying factors in prenatal carcinogenesis. *In Vivo* 1990;4:327-36.
- 28.** Odone-Filho V, Critofani LM, Bonassa EA, Braga PE, Eluf-Neto J. *In vitro* fertilization and childhood cancer. *J Pediatr Hematol/ Oncol* 2002;24: 421-2.
- 29.** Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schouten-van Meeteren AY, Boers H, Van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after *in vitro* fertilisation. *Lancet* 2003;361:309-10.
- 30.** Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2000;15: 604-7.
- 31.** Klip H, Burger CW, De Kraker J, Van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Risk of cancer of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001;16:2451-8.
- 32.** Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: A review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122:778-88.
- 33.** Anderson LM, Jones AB, Rice JM. Perinatal carcinogenesis: current directions. *Br J Cancer* 1991;63:1025-8.
- 34.** Estrategia europea de medio ambiente y salud. Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo y al Comité Económico y social europeo. Bruselas, 11-6-2003.
- 35.** Tumores Neonatales: factores etiopatogénicos, clínicos y evolutivos. Actualmente pendiente de lectura por el doctorando D Octavio Berbel Tornero en la Facultad de Medicina de la Universidad Literaria de Valencia.
- 36.** US Environmental Protection Agency (USEPA). Critical Periods in Development. OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment Paper 2003-2.

- 37.** Olshan AF, Anderson LM, Roman E, Fear NT, Wolff M, Whyatt R, et al. Workshop to Identify Critical Windows of Exposure for Children's Health: Cancer Work Group Summary. *Environ Health Perspect* 2000;108:595-7.
- 38.** Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Marco Macián A, Berbel Tornero O. Paediatric Environmental Health Speciality Units in Europe. For when? *Eur J Pediatr* 2004;163 (en prensa).
- 39.** DeBaun MR, Gurney JG. Environmental exposure and cancer in children: a conceptual framework for the pediatrician. *Ped Clin N Am* 2001;48:1215-22.
- 40.** Kilpatrick N, Frumkin H, Trowbridge J, Escoffery C, Geller R, Rubin L, et al. The environmental history in pediatric practice: a study of pediatricians' attitudes, beliefs, and practices. *Environ Health Perspect* 2002;110:823-7.
- 41.** International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. *IARC Monographs* Volumes 1-82 (a total of 885 agents, mixtures and exposures). Disponible en: <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>
- 42.** Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. Disponible en: <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html>.