



Universidad de Ciencias Médicas
Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo
Granma
Evento Científico AMBIMED 2021



FACTORES GENÉTICOS Y CARCINOGENOS AMBIENTALES ASOCIADOS AL CÁNCER INFANTIL

GENETIC AND CARCINOGENIC ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH CHILDHOOD CANCER.

Annie García de la Rosa^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-5373-5823>

Sady Novoa Casales¹ <http://orcid.org/0000-0002-0360-688X>

Yareisy Torres Delgado² <http://orcid.org/0000-0002-9816-4630>

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología clínica. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila, Cuba.

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila, Cuba.

*Autor principal para la correspondencia: annir.garces@infomed.sld.cu.

Teléfono 33224191

País: Cuba

RESUMEN

Introducción: el cáncer infantil es un problema de salud pública a nivel mundial y también a nivel nacional, constituye una de las principales causas de muerte en niños y adolescentes. **Objetivo:** describir los factores genéticos y carcinógenos ambientales asociados con el cáncer infantil. **Método:** se realizó búsqueda bibliográfica entre los 2005 y 2021. Los artículos seleccionados fueron publicados en los últimos cinco años en las bases de datos SciELO, EBSCO, Medline, ClinicalKey, LILACS y PubMed. Se tomaron artículos originales y de revisión de revistas médicas de altos índices de citación, así como, libros de la materia y listas de referencia. **Resultados:** Todos los tumores se originan por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético y el ambiental. Tienen diferentes formas de presentación y la eficacia del tratamiento oncológico depende de múltiples factores farmacológicos y biológicos. **Conclusiones:** El reconocimiento de los factores genéticos y los agentes carcinógenos frecuentemente asociados con cáncer infantil, permiten implementar medidas preventivas más eficaces que puedan reducir la carga global de la enfermedad

Palabras clave: cáncer infantil, factores de riesgo, carcinógenos, tumores, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: The childhood cancer is a worldwide public health issue into which we are included as well as a nation. It is one of the main causes of the death in children and teenagers. **Objective:** To describe the genetic and carcinogenic factors associated with the childhood cancer. **Methods:** A bibliographical search was conducted between 2007 and 2020, the selected articles were published in the last five years available in the regional data bases such as Scielo, Ebsco, Medline, Clinical key, Lilacs and PubMed. Original articles and revision of medical magazines of high rates of consultation published during the last 5 years, such as, books on the specialty and lists of reference were revised. **Results:** All tumors are originated due to the combination of two determining variables, the genetic and the environmental ones. They have two different presentation ways and the efficiency

of the oncological treatment depends on multiple biological and pharmacological factors. Conclusions: The recognition of the genetic factors and carcinogenic agents frequently associated with childhood cancer allow us to apply more effective preventive measures that can reduce the worldwide burden of the disease.

Key words: Childhood cancer, risk factors,carcinogens, tumors, mortality

INTRODUCCIÓN

En relación con las 10 primeras causas de muerte, los tumores malignos en el año 2019 ocuparon el segundo lugar, con una tasa de 223,0 por 100 000 habitantes.¹Según el Instituto Nacional de Cáncer (2017) ² el cáncer es una enfermedad que actualmente ha incrementado su incidencia a nivel mundial. El cáncer durante la infancia y la adolescencia es un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades cuyo factor común es un desequilibrio que se produce en la relación proliferación-muerte celular a favor de la acumulación de células aberrantes, provocado por mecanismos genéticos, que presentan características, biología tumoral y pronóstico distintos entre sí.

El cáncer pediátrico a nivel mundial tiene una incidencia de 13-15 casos/100.000 habitantes en menores de 14 años de edad/año, con un 1-2% del total de neoplasias.³La incidencia anual estandarizada de cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños de 0-14 años, lo que supone 1100 casos nuevos de cáncer infantil al año, incidencia similar a la del resto de Europa.⁴

Cada año se diagnostican más de 27.000 casos de cáncer en niños menores de 14 años en la región de las Américas y se estiman unas 10.000 muertes a causa de esta enfermedad.⁵

En Cuba el cáncer es un grave problema de salud, debido a las altas tasas de incidencia y mortalidad que se presentan. Su panorama epidemiológico representa el mayor obstáculo para lograr y sostener la “Esperanza de Vida de 80 años con mejor calidad”, afecta a todas las edades y constituye la primera causa de Años de Vida Potenciales Perdidos hasta los 74 años.⁶De ahí que la capacidad de

respuesta organizada para la prevención y control de este problema, forme parte de las prioridades del Sistema Nacional de Salud

El diagnóstico precoz del cáncer infantil, es un tema de gran interés médico social por el gran impacto que genera en los familiares y en los propios niños lo que nos motivó a preguntarnos. ¿Cuáles son los factores genéticos y ambientales asociados al diagnóstico de cáncer infantil?

OBJETIVO

Describir los factores genéticos y carcinógenos ambientales asociados con el cáncer infantil.

DESARROLLO

El cáncer es una de las causas principales de muerte en niños y adolescentes.⁷ Todos los tumores se originan por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético o endógeno y el ambiental o exógeno. Diversos autores asignan el 4-15 % de los tumores infantiles a los factores de riesgo genéticos, prevaleciendo en los restantes casos los cancerígenos ambientales.

Los datos actuales indican que aproximadamente el 10% de los niños que padecen cáncer tienen una predisposición genética.⁸ Es por ello que los tumores malignos en los niños son generalmente de origen embrionario o sarcomatoso.⁹ Las tasas estimadas de mutaciones de la línea germinal patógenas son de casi 10 % según los estudios en los que se aplican estos métodos de secuenciación en cohortes de cáncer infantil.^{10,11}

Cerca de 45 % de los niños con retinoblastoma, heredaron una mutación en un gen llamado RB1 de uno de los padres.¹² Las mutaciones heredadas relacionadas con algunos síndromes familiares, como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de anemia de Fanconi, el síndrome de Noonan, y el síndrome de von Hippel-Lindau aumentan también el riesgo de cáncer en la niñez.

Los niños con síndrome de Down, una afección genética causada por la presencia de una copia adicional del cromosoma 21, tienen de 10 a 20 veces más probabilidad de padecer leucemia que los niños que no tienen este síndrome.¹³

Las variaciones estructurales desempeñan una función importante en muchos cánceres infantiles. Las translocaciones que producen genes de fusión oncógenos o sobreexpresión de oncogenes cumplen una función central; en especial en las leucemias y los sarcomas. No obstante, en otros tipos de cáncer infantil no se identifican fusiones génicas funcionales y estos se caracterizan esencialmente por exhibir variaciones estructurales.

Se han confirmado los mecanismos oncógenos de las variaciones estructurales recurrentes en el osteosarcoma (translocaciones confinadas al primer intrón de TP53) y el meduloblastoma (variantes estructurales que yuxtaponen secuencias codificantes de GF11 o GF11B cerca de elementos potenciadores activos que producen activación transcripcional [secuestro de potenciadores]).^{14,15} Sin embargo, todavía están por aclararse los mecanismos de acción oncógena de las variaciones estructurales recurrentes de otros cánceres infantiles (por ejemplo, las alteraciones cromosómicas segmentarias del neuroblastoma).

Varias exposiciones ambientales se han relacionado al cáncer infantil. Una es la radiación ionizante. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, clasifica la radiación ionizante como carcinogénico del grupo 1, con alto riesgo de producir neoplasias que comprometen principalmente el tegumento, tiroides, cerebro, mamas y sangre, no sólo por la exposición ambiental sino por el efecto iatrogénico por el uso en métodos diagnósticos y tratamiento contra neoplasias.¹⁶

En niños con exposición previa a radiación ionizante se ha observado que los tumores malignos secundarios más comunes fueron cáncer de piel no melanoma, cáncer de mama y tiroides, tumores óseos y tumores benignos del Sistema Nervioso Central, como meningiomas.¹⁷ Las consecuencias por sobreexposición a la radiación ionizante incluyen trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares y aumento del riesgo a neoplasias, debido a una mayor tasa de

división celular, tejidos más blandos, órganos más contiguos, mayor susceptibilidad a factores ambientales y menor diámetro corporal.¹⁸

La exposición al tabaco como factor desencadenante de neoplasias en la población infantil, así como de infecciones respiratorias, disfunciones pulmonares y asma, que se favorecen por la inmadurez anátomo-fisiológica de sus sistemas orgánicos.¹⁹ El tabaco es un potencial carcinogénico con componentes tóxicos como el benceno, formaldehído, hidrocarburos aromáticos policíclicos y el polonio, causando daños epiteliales, inflamación e irritación.²⁰

Los estudios de tumores cerebrales infantiles han indicado asociaciones posibles con exposiciones a insecticidas en el hogar o cerca de él.^{21, 22} Los que incrementan el riesgo de leucemia infantil, cáncer cerebral, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing y tumores de células germinales.²³ Se ha demostrado la asociación por exposición ocupacional preconcepcional de los padres a pesticidas con el aumento del riesgo a desarrollar leucemias infantiles, la exposición paterna se relacionó con el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda, mientras que la exposición materna se asoció con leucemia mieloblástica aguda, con una prevalencia de 30% y 90% respectivamente.²⁴

El déficit de nutrientes como riboflavina, ácido fólico, ácido ascórbico y zinc, la se asocian con el riesgo a desarrollar leucemia infantil; mientras que el consumo de alimentos ricos en sal incrementa el riesgo de padecer cáncer colorrectal y de estómago.²⁵

Dentro los signos y síntomas que hacen sospechar cáncer infantojuvenil, se pueden citar: síndrome febril prolongado, síndrome adénico, astenia, anorexia y pérdida de peso, dolores óseos y articulares persistentes, anemia crónica de etiología desconocida, enfermedad diarreica crónica, dolor abdominal recurrente, masa tumoral palpable, hematuria, hipertensión arterial, varicocele bilateral o derecho, coloboma del iris y aniridia.

Actualmente, existe un amplio consenso en la literatura internacional, donde se sostiene que el niño con una neoplasia maligna sufre consecuencias nutricionales

adversas como resultado tanto de la enfermedad como del tratamiento y que es precisamente la desnutrición el diagnóstico secundario más común en los pacientes con cáncer.²⁶La valoración de los estados de malnutrición puede obtenerse a través de distintos parámetros clínicos, antropométricos, inmunológicos o marcadores bioquímicos.²⁷Dentro de los tipos más comunes de cáncer infantil se encuentran las leucemias, linfomas, tumores del Sistema Nervioso Central y tumores de riñón como el tumor de Wilms.²⁸

El diagnóstico precoz de cáncer infantil consta de tres componentes³⁴el conocimiento de los síntomas por las familias y acceso a profesionales de la salud; la evaluación clínica, diagnóstico y determinación del estadio de forma precisa y oportuna y el inicio rápido del tratamiento. En los países de altos ingresos más del 80% de los niños con cáncer se curan, pero en muchos de bajos y medianos ingresos solo alrededor del 20%.^{29,30}

En los últimos años se han registrado avances muy importantes en el tratamiento, como la introducción de la radioterapia y la quimioterapia, así como la creación de nuevos protocolos clínicos controlados y pautas más adecuadas para cada neoplasia y para cada paciente.³¹

La eficacia del tratamiento oncológico depende de múltiples factores farmacológicos y biológicos.³²La comprensión a nivel molecular de los mecanismos de acción y de los de resistencia a fármacos, la sensibilidad de los distintos subtipos histológicos tumorales a cada fármaco antineoplásico, el perfil farmacocinético de cada agente y sus implicaciones farmacodinámicas, el conocimiento de las interacciones antagónicas o sinérgicas de diferentes fármacos administrados en combinación, su actividad antitumoral y sus efectos secundarios y la identificación de los patrones normales de toxicidad en cada órgano para cada antineoplásico aislado y su combinación.

La probabilidad de sobrevivir a un cáncer diagnosticado a esa edad depende del país de residencia: en los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y

bajos la tasa de curación es de solo el 15% al 45%.³³Dependiendo del tipo de cáncer y tratamiento recibido, los pacientes que sobreviven 5 años pueden permanecer en riesgo de recurrencia o progresión de su cáncer primario y tener un mayor riesgo de desarrollar neoplasmas malignos posteriores, enfermedades crónicas y discapacidades funcionales.³⁴Es importante que los sobrevivientes de cáncer infantil y adolescente sean monitoreados para detectar efectos a largo plazo y tardíos.³⁵

Cabe señalar que la mejora del acceso a la atención oncológica para los niños, que incluye técnicas y fármacos esenciales, puede mejorar las tasas de recuperación, resulta muy rentable y es viable en todos los lugares.³⁶Las tasas de curación más bajas se pueden deber al retraso en el diagnóstico o a la detección de la enfermedad cuando ya se encuentra en un estadio avanzado, la ausencia de diagnóstico preciso, la falta de tratamientos disponibles, el abandono de las pautas terapéuticas, la muerte por la toxicidad (los efectos secundarios) causada por los medicamentos y las recidivas evitables.

CONCLUSIONES

Todos los tumores se originan por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético y el ambiental. Tienen diferentes formas de presentación y la eficacia del tratamiento oncológico depende de múltiples factores farmacológicos y biológicos. El reconocimiento de los factores genéticos y los agentes carcinógenos frecuentemente asociados con cáncer infantil, permiten implementar medidas preventivas más eficaces que puedan reducir la carga global de la enfermedad

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses. Todos los autores de la investigación participaron en la revisión crítica y estuvieron de acuerdo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019
2. Instituto Nacional de Cáncer (2017), Genética del cáncer. Washington: Estados Unidos. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>
3. Jiménez García R, Alfonso Novo L, Santana Porbén S, Álvarez Fumero R, Piñero Fernández E, González Ochoa T, et al. Evolución de la desnutrición hospitalaria. Rev cubana Pediatr [Internet.] 2014 Sep [citado 7 abr 2021 en 23];86(3): [Aprox. 11p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312014000300004&lng=es.
4. PerisBonet R, et al. Cáncer infantil de España. Estadísticas 1980-2013. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2014 (Edición preliminar, CD-Rom).
5. El cáncer infantil en las Américas. 2014. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18352&Itemid=270
6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016
7. Steliarova E, Colombet M, Ries L, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. The Lancet Oncology [Internet]. junio de 2017;18(6):719-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517301869>
8. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med. 2015 Dec 10;373(24):2336-2346.
9. Cofre J, Abdelhay E. Cancer Is to Embryology as Mutation Is to Genetics: Hypothesis of the Cancer as Embryological Phenomenon. ScientificWorldJournal [Internet]. 2017;2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434308/>

- 10.-Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, et al.: Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA* 314 (9): 913-25, 2015. [[PUBMED Abstract](#)]
- 11.Parsons DW, Roy A, Yang Y, et al.: Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children with Solid Tumors. *JAMA Oncol* 2 (5): 616-624, 2016. [[PUBMED Abstract](#)]
- 12.Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2015; 1:15021.
- 13.Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric Blood and Cancer* 2005; 44(1):8-12.
- 14.Northcott PA, Lee C, Zichner T, et al.: Enhancer hijacking activates GF11 family oncogenes in medulloblastoma. *Nature* 511 (7510): 428-34, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
- 15.Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al.: Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep* 7 (1): 104-12, 2014. [[PUBMED Abstract](#)]
- 16.Pandharipande PV, Reisner AT, Binder WD, Zaheer A, Gunn ML, Linnau KF, et al. CT in the emergency department: a real-time study of changes in physician decision making. *Radiology* 2016; 278:812-821.
- 17.Whelan K, Alva E. Pediatric Cancer Genetics. Chapter 1, Epidemiology of Childhood Cancer. Elsevier; 2018. p. 1-20 16
- 18.Ariyoshi K, Miura T, Kasai K, Akifumi N, Fujishima Y, Yoshida MA. Age Dependence of Radiation-Induced Genomic Instability in Mouse Hematopoietic Stem Cells. *Radiat Res*. 2018. doi: 10.1667/RR15113.1
- 19.Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest*. 2016;149(2):552-561.

20.Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *CurrProblPediatrAdolesc Health Care*. 2016; 46(10):317-352

21.Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *International Journal of Cancer* 2015; 137(11):2644-2663.[[PubMed Abstract](#)]

22.Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: A meta-Analysis. *Pediatrics* 2015; 136(4):719-729.[[PubMed Abstract](#)]

23.Hernandez AF, Menendez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2016; 29;17(4):461.

24.Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016;47(8):607-614

25.Moulik NR, Kumar A, Agrawal S. Folic acid, one-carbon metabolism & childhood cancer. *Indian J Med Res*. 2017;146(2):163-174

26.Pérez Lledó E, López Iniesta S, Manrique O. Valoración nutricional en el paciente oncológico [Internet] Servicio de Pediatría: Módulo Oncología y Nutrición Pediátrica; 2016 Ene [citado 2017 en 20]. Disponible en: <http://www.serviciopediatria.com/wpcontent/uploads/2015/02/>

27.Molina Villaverde R. El paciente oncológico del siglo xxi. Maridaje terapéutico Nutrición Oncología. *NutrHosp* [Internet] 2016 [citado 2017 feb 12];33(1): [Aprox. 14 p.]. Disponible en: http://www.redalyc.org/pdf/3092/30924_5774002.pdf

28.Guía para el diagnóstico precoz del cáncer (en inglés). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254500/9789241511940-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consultado en enero de 2020)

- 29.-Rahman S, Otim M, Almarzouqi A, Rahman S. Setting Priorities in Childhood Cancer in Low Income Countries Using Nominal Group Technique: Experience from an International Childhood Cancer Forum Exercise in Bangladesh. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2019;20(1):97-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485563/>
- 30.Howard S, Zaidi A, Cao X, Weil O, Bey P, Patte C, et al. The My Child Matters programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2018;19(5): e252-66.
- 31.OPS. Nueva publicación de la OPS/OMS busca contribuir a la detección temprana del cáncer infantil [Internet] Washington: OPS/OMS; 2015 Feb [citado 2017 ene 23]. Disponible en:http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10414%3A2015-new-pahowhopublication-gives-guidance-on-earlydiagnosis-of-childhoodcancer&Itemid=1926&lang=es
- 32.Merino Arribas JM. Quimioterapia en el cáncer infantil. En: Madero L, Lassaleta A, Sevilla ed. *Hematología y oncología pediátricas* Madrid Ergon S.A.; 2015. P. 263-70
33. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019 Mar 15;363(6432):1182-1186. doi: 10.1126/science.aaw4892. PMID: 30872518.
- 34.Armstrong G, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson T, Mertens A, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 de marzo de 2016;374(9):833-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510795>
- 35.Paquette K, Coltin H, Boivin A, Amre D, Nuyt A, Luu T. Cancer risk in children and young adults born preterm: A systematic review and meta-analysis. Rota M, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 4 de enero de 2019;14(1): e0210366. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210366>
36. Visión general de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil (en inglés). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020

(https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true, consultado en enero de 2021).