

## Factores de riesgo para los tumores renales malignos pediátricos

J. Ferris i Tortajada, O. Berbel Tornero<sup>1</sup>, J.A. Ortega García<sup>2</sup>,  
J.A. López Andreu<sup>3</sup>, J. García i Castell<sup>4</sup>, J. Balaguer Guill<sup>2</sup>, J. Aliaga Vera

Unidad de Oncología Pediátrica. Sección de Nefrología Pediátrica<sup>1</sup>. Departamento de Pediatría<sup>2</sup>.  
Sección de Neumología Pediátrica<sup>3</sup>. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.  
Servicio de Anatomía Patológica<sup>4</sup>. Hospital de Sagunt. Sagunt.  
Grupo de Trabajo de Salud Medioambiental de la Sociedad Valenciana de Pediatría.

### RESUMEN

**Objetivo.** Divulgar entre los pediatras los factores de riesgo (FR) asociados a los tumores renales malignos (TRM) pediátricos, para fomentar su prevención primaria y secundaria.

**Material y métodos.** Revisión bibliográfica sistemática, de los últimos 30 años, de los FR relacionados con los TRM, durante las primeras dos décadas de vida, obtenida del Medline, Index Citation Science y Embase. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido: "pediatric/childhood malignant renal tumors", "pediatric/childhood renal cancer/neoplasm", "Wilm's tumor/renal cell carcinoma" and "risk factors/etiology/epidemiology". Se han seleccionado los artículos más interesantes y de sus referencias, las más relevantes.

**Resultados.** Los dos TRM más frecuentes de la época pediátrica son el tumor de Wilms (TW) y el carcinoma renal (CR) con el 92 y el 5,4% de los casos, respectivamente. Estudios epidemiológicos, clínicos y genéticos han permitido identificar FR asociados a estas neoplasias. En el desarrollo del TW intervienen los siguientes FR: 1. Étnico-geográficos; 2. Genéticos (gen del TW1, TW2, TW familiar y otras localizaciones génicas); 3. Exposiciones parentales profesionales (plomo, boro y pesticidas) y 4. Prenatales/gestacionales (infecciones, tabaco, tintes capilares, edad materna, anomalías congénitas y peso al nacimiento). Para el CR se han descrito los siguientes FR: 1. Genéticos (Síndrome de Von Hippel-Lindau, CR papilar hereditario, oncocitoma renal-síndrome de Birt-Hogg-Dubé, y CR hereditario de células claras); 2. Tabaquismo y 3. Otros FR (fármacos, dieta, exposiciones laborales...).

**Conclusiones.** Los FR de la mayoría de los TRM pediátricos (TW y CR) son desconocidos. Los síndromes genéticos del TW1, TW2, TW familiar y VHL deben ser estudiados para proporcionar el adecuado consejo genético familiar y para detectar precozmente los TRM pediátricos y las restantes neoplasias asociadas. La implicación profesional de los pediatras contra el tabaquismo también reducirá la prevalencia de los TRM en las épocas infantojuvenil y adulta.

**Palabras Clave:** Tumores renales malignos pediátricos; Factores de riesgo; Tumor de Wilms; Carcinoma renal; Epidemiología.

### ABSTRACT

**Objective.** To divulge among paediatricians the risk factors related to paediatric renal malignancies, in order to implement primary and secondary prevention.

**Material and methods.** Systematic literature review of the last 30 years on risk factors related to pediatric renal malignancies during the first two decades of life, using Medline, Science Citation Index and Embase. Search profiles were: "pediatric/childhood malignant renal tumours", "pediatric/childhood renal cancer/neoplasm", "Wilms tumor/renal cell carcinoma" and "risk factors/etiology/epidemiology". The most interesting papers and the most relevant referenced by them were selected.

**Results.** The most frequent renal malignancies in childhood and adolescence are Wilms tumour and renal cell carcinoma, which represent 92% and 5.4% of cases respectively. Diverse epidemiological, clinical and genetic studies have identified risk factors associated with these neoplasms. The risk factors related to Wilms tumour development are: 1. Ethnic-geographic; 2. Genetic (WT1, WT2, familial WT and other genetic loci); 3. Parental work exposure (lead, boro and pesticides) and 4). Prenatal/gestational (infections, tobacco, hair dyes, maternal age, congenital anomalies, and

*Correspondencia:* Josep Ferris i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Avda. Campanar 21. 46009 Valencia. E-mail: ferris\_jos@gva  
*Recibido:* Febrero 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(6):527-536

birth weight). The risk factors related to renal cell carcinoma are: 1. Genetic (Von Hippel-Lindau syndrome, hereditary papillary renal carcinoma, renal oncocyoma-Birt-Hogg-Dubé syndrome, and hereditary clear cell renal carcinoma); 2. Tobacco and 3. Other risk factors (drugs, diet, work exposures, etc.).

**Conclusions.** The majority of paediatric renal malignancies (Wilms tumour and Renal Cell Carcinoma) risk factors are unknown. Genetic syndromes (WT1, WT2, Familial WT and Von Hippel-Lindau syndrome) should be investigated to offer adequate genetic familial counselling, and to diagnose paediatric renal malignancies and other related tumours early. Professional involvement of paediatricians against tobacco use will surely reduce renal cancer prevalence during childhood, adolescence and adulthood.

**Key Words:** Paediatric malignant renal tumour; Risk factor; Wilms tumour; Renal cell carcinoma; Epidemiology.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores renales malignos (TRM) durante la época pediátrica, primeras dos décadas de vida, abarcan diversos tipos histológicos, entre los que destaca el tumor de Wilms (TW) como la variedad más frecuente (Tabla 1)<sup>(1-4)</sup>. Otras entidades más raras son el carcinoma renal (CR), el sarcoma renal de células claras y el tumor rabdoide renal<sup>(4,5)</sup>. El nefroma mesoblástico, variedad típica del periodo neonatal y de los primeros meses de vida, se caracteriza por una conducta biológica benigna<sup>(4,2)</sup>. Según los datos de los EE.UU. obtenidos del SEER (*surveillance epidemiology and end result*) durante el periodo 1975-1995, los TRM correspondían al 4,4% de todos los cánceres diagnosticados antes de los 20 años de edad<sup>(6)</sup>. La contribución de los TRM al total de las neoplasias varía en función de los segmentos etarios pediátricos, con mayor prevalencia entre los 0-5 años (Tabla 2)<sup>(6)</sup>.

El TW, también denominado nefroblastoma o embrioma renal, representa el 4-5% del total de cánceres pediátricos y el 92% de todos los TRM que se desarrollan durante las primeras dos décadas de vida<sup>(1,7)</sup>. Es un tumor característico de los primeros años de vida, con ligero predominio en el sexo femenino y con una edad media de diagnóstico de 44 meses para los unilaterales y de 31 meses para los bilaterales<sup>(8)</sup>. El TW se origina a partir del blastema metanéfrico primitivo, precursor del tejido renal normal, aunque histológicamente pueden contener restos tisulares diferentes, como músculo esquelético, cartílago y epitelio escamoso<sup>(4)</sup>. Más del 90% de los TW son unilaterales, y un 12% de estos casos presentan lesiones multifocales sincrónicas. Aproximadamente el 7% de los TW son bilaterales<sup>(6,8)</sup>.

La etiología de la mayoría de las neoplasias pediátricas en general, y de las renales en particular, es hoy por hoy desconocida<sup>(9)</sup>. A pesar de la rareza de los TRM pediátricos, diversos estudios epidemiológicos, genéticos y moleculares han permitido identificar factores de riesgo (FR) asociados al posterior desarrollo de los TW y de los CR<sup>(10-19)</sup>. La identificación, control y seguimiento en las poblaciones con FR permiten diseñar estrategias para su prevención primaria y secundaria. El propósito de este trabajo es divulgar entre los pediatras los FR asociados a los TRM para que, tras su detección, ofrezcan a los pacientes, padres y familiares, el asesoramiento y controles oportunos<sup>(5,17)</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica sistemática de los últimos 30 años, obtenida principalmente del Medline, Embase e Index Citation Science de los FR asociados a los TRM pediátricos, y principalmente a las dos variedades histológicas más prevalentes: TW y el CR. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido los siguientes: "pediatric/childhood malignant renal tumors", "pediatric/childhood renal cancer/neoplasms", "Wilm's tumor/renal cell carcinoma" and "risk factors/etiology / epidemiology". Se han seleccionado los artículos más interesantes y de sus referencias las más relevantes e importantes.

## FACTORES DE RIESGO PARA EL TUMOR DE WILMS

### Factores étnicos y geográficos<sup>(1,6,10-13,18,19)</sup>

Históricamente se consideró al TW como un tumor sin apenas variaciones en la incidencia internacional y se propuso su utilización como "índice tumoral" pediátrico en estudios epidemiológicos comparativos. Sin embargo, durante la década de los años 80 se encontraron diferencias significativas entre las incidencias internacionales e incluso entre poblaciones étnicas en una misma nación<sup>(1,12,13,19)</sup>.

Los países con tasas más bajas corresponden a China, Japón, India y Sudeste Asiático, con incidencias anuales de 2-4 casos /10<sup>6</sup>. Las poblaciones pediátricas blancas de Europa, Norteamérica y Oceanía presentan valores medios que oscilan entre 6-9 casos/10<sup>6</sup>/año. Las tasas más elevadas corresponden a las poblaciones negras de EE.UU. y a diversos países africanos como Nigeria, Zimbabwe y Uganda, con cifras entre 9 y 13,7 casos / 10<sup>6</sup> / año<sup>(6,13,18)</sup>.

En el Reino Unido, la incidencia entre la población asiática es inferior a la de la población blanca autóctona. Asimismo, en EE.UU. la etnia negra sigue presentando tasas de incidencia muy superiores a la blanca, y ésta, a su vez, mayores que la asiática. Todos estos resultados sugieren que la incidencia del TW no se afecta por la inmigración y que, por tanto, los factores genéticos influyen más que los medioambientales en la mayor o menor determinación del ries-

**TABLA 1.** Frecuencia de los principales subtipos histológicos en los tumores renales malignos en la época pediátrica<sup>(1-4)</sup>.

	0-5 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	Total
Tumor de Wilms	96,2%	95,9%	66,1%	35%	92%
Carcinoma renal	0,7%	2,6%	32,2%	63,3%	5,4%
Sarcoma renal de células claras	1,8%	-	-	-	1,6%
Tumor rabdoide renal	1,3%	-	-	-	0,9%

go. Algunos casos de TW están asociados a un origen genético, apareciendo como parte de agrupaciones familiares o desarrollándose en anomalías congénitas con base genética bien establecida. Pero, como estos casos sólo representan a una escasa minoría de los TW, las diferencias observadas entre los grupos étnicos probablemente reflejan variaciones en la predisposición/resistencia genético-constitucional, sin relación aparente con los síndromes genéticos específicos<sup>(10,11,18,19)</sup>.

### Factores genéticos

#### *Gen del tumor de Wilms 1 (TW1)*<sup>(1,4,14, 20-28)</sup>

La primera localización genética asociada al TW fue descrita en pacientes con el síndrome WAGR (Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities and mental retardation) y está ubicada en el cromosoma 11, región p13. Actúa como gen supresor tumoral modulando y frenando los sistemas de transcripción nuclear y citoplasmática. La integridad del gen es fundamental para dirigir y controlar el desarrollo normal del aparato genitourinario. La delección encontrada en el síndrome WAGR engloba a un número variable de genes contiguos, incluyendo el gen de la aniridia, denominado PAX6, y el gen supresor tumoral TW1, por lo que el síndrome WAGR en realidad constituye un síndrome genético complejo.

Inicialmente se consideró el TW1 como un gen supresor tumoral clásico, requiriendo la pérdida de ambos alelos para desarrollar el tumor. Recientemente se ha demostrado que alteraciones específicas en un único gen pueden contribuir al crecimiento tumoral, ya que la proteína anormal altera la función del producto proteico normal del otro alelo, actuando como un oncogén con efecto dominante. Estos hallazgos se han documentado en el síndrome de Denys-Drash (anomalías urogenitales severas, pseudohermafroditismo, glomerulopatía y TW), en el que la proteína anómala actúa más como disfuncional que como no funcional, como sucede en el síndrome WAGR. También se han encontrado mutaciones dominantes de un solo alelo afectando el TW1 de tumores esporádicos.

#### *Gen del tumor de Wilms 2 (TW2)*<sup>(1,4,14,20-23,29,30)</sup>

La segunda localización genética está ubicada en el cromosoma 11, región telomérica p15. El TW 2 explica la aso-

**TABLA 2.** Distribución de los principales cánceres pediátricos<sup>(6)</sup>.

Leucemia	25,2%
Linfomas no Hodgkin	4,6%
Linfomas Hodgkin	8,8%
Sistema nervioso central	16,7%
Sistema neurosimpático	5,4%
Retinoblastomas	2,1%
Renales	4,4%
Hepáticos	1,1%
Óseos	5,6%
Sarcomas	7,4%
Germinales	7,0%
Carcinomas	9,2%
No especificados	0,1%

ciación del TW con el síndrome de Beckwith-Wiedeman (B-W), caracterizado por un sobrecrecimiento congénito, variable desde gigantismo hasta hipertrofias regionales (hemihipertrofia, hipertrofia de una extremidad, macroglosia, visceromegalias, etc.), hipoglucemia hiperinsulinémica y predisposición a desarrollar diversos tumores embrionarios (TW, hepatoblastoma, gonadoblastoma, neuroblastoma y carcinoma adrenocortical). Todavía no está demostrado que el gen del síndrome de B-W y el TW2 sea el mismo o que sean genes distintos, pero contiguos.

Al menos tres genes se han propuesto para el TW 2 incluyendo el gen del factor II de crecimiento *insuline-like*, el H19 y el p57<sup>(31-34)</sup>. Los tres son genes improntados, en los cuales un alelo específico parental está predeterminado por mecanismos epigenéticos de metilación, para ser funcionalmente inactivo. En los tres genes la copia del alelo materno está funcionalmente anulada. En el organismo humano sólo el alelo paterno del factor II de crecimiento *insuline-like* está expresado y su anormal amplificación génica y funcional puede contribuir al desarrollo del síndrome de B-W y al TW. Codifica un factor de crecimiento embrionario que está altamente expresado en riñones fetales y en el TW. El gen H19 está ubicado en un locus génico adyacente, así como el p57, los cuales codifican proteínas reguladoras e inhibidoras del ciclo celular, y la pérdida de expresión del alelo paterno determina la aparición de TW.

### **Otras localizaciones génicas para el TW**

En el 20% de los TW se han encontrado pérdidas de heterocigocidad de la región distal del brazo largo del cromosoma 16, y de pérdidas del brazo corto del cromosoma 1 en el 10% de los casos<sup>(35)</sup>. Todavía no se conoce si son consecuencia de la disregulación tumoral o son alteraciones pre-existentes y favorecedoras del desarrollo del TW.

En pacientes con TW, y en los análisis carotípicos de células tumorales, se han identificado deleciones recurrentes y translocaciones que afectan al brazo corto del cromosoma 7. También se han detectado pérdidas de heterocigocidad para el brazo 7p en el 14% de los TW analizados, sin que se sepa su papel ni su correlación clínica-pronóstica<sup>(36,37)</sup>.

Las alteraciones en el gen supresor tumoral p53 y de su proteína codificada constituyen la anomalía genética más frecuente encontrada en neoplasias humanas, habiendo sido descrita en casi todos los tipos histológicos de cánceres esporádicos<sup>(38,39)</sup>. Las mutaciones constitucionales del p53 están asociadas al síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por una frecuencia elevada de sarcomas, especialmente de partes blandas, pero también óseos, en niños y adultos jóvenes, cáncer de mama premenopáusico y, en menor proporción, tumores del sistema nervioso central, leucemias agudas y carcinomas adrenocorticales. La incidencia de mutaciones del gen p53 en TW esporádicos es inferior al 10%, habiéndose descrito, tanto en variedades histológicas de mal pronóstico (anaplásicas) como de buen pronóstico<sup>(37,39)</sup>. Por lo tanto, son necesarios más estudios para determinar con más exactitud el significado biológico de las mutaciones del gen supresor tumoral p53 en el TW<sup>(39)</sup>.

Finalmente, existen otras entidades genéticas como el síndrome de Perlman, síndrome de Sotos, síndrome de Bloom, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y la neurofibromatosis Tipo I, que conllevan un mayor riesgo a desarrollar un TW<sup>(1,3,5)</sup>.

### **TW familiar (TWF)**

La frecuencia de TWF oscila entre el 1-2% de todos los casos, con un tipo de herencia, generalmente autosómica dominante, con penetrancia y expresividad muy variables<sup>(40,41)</sup>. Sólo en el 10% de los TWF están afectados los padres, apareciendo frecuentemente en hermanos, primos y otros familiares. Asimismo, en un estudio de 191 hijos de 99 pacientes con TW unilaterales, no se identificó ningún caso de TW<sup>(41)</sup>. En un futuro, los resultados de los seguimientos a largo plazo de los supervivientes de los dos principales grupos colaborativos internacionales, la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* y el *National Wilms' Tumor Study Group*, determinarán la verdadera estimación de los casos bilaterales y una aproximación más exacta de los unilaterales.

Los análisis de biología molecular en los casos de TWF han excluido que los genes TW1 y TW2 condicionen la sus-

ceptibilidad de los casos familiares. Recientemente, se han asociado en el cromosoma 17, región q 12-21, a un locus denominado TWF 1, el cual no presenta pérdida de heterocigocidad como sería de esperar en un gen supresor tumoral<sup>(42)</sup>. Un segundo locus, denominado TWF 2, se ha localizado en el cromosoma 19, en la región q 13.3-13.4<sup>(43)</sup>. Otras áreas de interés, en casos familiares y esporádicos, son los brazos cromosómicos 4q, 9p, 20p y 3q<sup>(44)</sup>. En un futuro próximo, el conocimiento estructural y funcional más completo de todos los loci génicos implicados en todas las variedades del TW nos permitirá aclarar el desarrollo, conducta biológica y progresión de esta neoplasia pediátrica.

### **Exposiciones profesionales parentales**

Numerosos trabajos han estudiado las exposiciones laborales de los padres y madres y su relación con el desarrollo de TW en sus descendientes<sup>(6,12,15,21,45)</sup>. A pesar de las limitaciones metodológicas y epidemiológicas que entrañan tanto el diseño como la interpretación de estos estudios, así como la enorme complejidad de mezclas químicas en los ambientes industriales, se han podido evaluar los siguientes apartados: hidrocarburos; plomo; boro y pesticidas.

#### **Hidrocarburos<sup>(45,46)</sup>**

Los diversos estudios realizados en exposiciones laborales paternas a hidrocarburos y la posible relación con TW en sus hijos no han evidenciado ninguna asociación consistente<sup>(45)</sup>. Tampoco encontró ninguna relación estadísticamente significativa el único trabajo realizado sobre exposición profesional materna a hidrocarburos de todos los tipos y el mayor o menor riesgo de desarrollar TW sus hijos<sup>(46)</sup>.

#### **Plomo<sup>(46-50)</sup>**

En 1979 se publicó la primera asociación positiva entre TW y la exposición paterna ocupacional al plomo, con un riesgo relativo (RR) de 3,4 con intervalo de confianza (IC) 95% entre 1,3-8,5<sup>(47)</sup>. Este trabajo despertó el interés del posible efecto de la exposición ocupacional parental a metales y el subsiguiente desarrollo de TW en sus descendientes. Tres trabajos publicados en la década de los años 80 para relacionar el TW con la exposición profesional parental al plomo no confirmaron los hallazgos iniciales<sup>(46,48,49)</sup>. En 1992 se publicaron los datos obtenidos en los descendientes de hombres pertenecientes a la Unión de Impresores de Oslo. Entre 12.440 niños nacidos durante el periodo 1950-1987 se encontraron 33 cánceres pediátricos, siendo la media esperada de 39,2, y sólo uno de ellos fue un TW, siendo esperados entre 2-3 casos<sup>(50)</sup>.

Algunos estudios en ocupaciones paternas, como soldados y otras profesiones expuestas a metales, han encontrado asociaciones positivas con el desarrollo de TW en

sus descendientes, aunque otros investigadores no han obtenido relaciones convincentes<sup>(21,46,51,52)</sup>.

### **Boro**

En un trabajo de 62 casos de TW y 124 controles, con relación a las exposiciones parentales, se encontraron RR superiores a 3,5 en 24 de 298 agentes químicos evaluados<sup>(48)</sup>. El único compuesto en el que se encontró una asociación estadísticamente significativa fue para el boro, con 7 casos expuestos y RR de 3,5, con IC 95% entre 1,02-15,1.

En otra revisión que incluye a 70 casos de TW, se encontró que 28 padres de TW de tipo genético (enfermedad bilateral o asociado con nefroblastomatosis) estuvieron expuestos al boro en los periodos preconcepcional, gestacional y postnatal. Ningún padre de los restantes 42 casos no genéticos (unilaterales sin nefroblastomatosis) y sin anomalías relacionadas estuvo expuesto al boro<sup>(46)</sup>.

Finalmente, en otro estudio multicéntrico realizado sobre 4.000 ingenieros de diversos campos tecnológicos<sup>(49)</sup>, las *odds ratio* de las exposiciones al boro durante los periodos preconcepcional, gestacional y postnatal fueron de 1,4 (IC 95% entre 0,5-3,8), de 1,9 (IC 95% entre 0,5-6,7) y de 2,4 (IC 95% entre 0,6-9,6), sobre 11, 6 y 6 casos expuestos, respectivamente.

### **Pesticidas**

En un estudio multicéntrico realizado en EE.UU. sobre 200 casos de TW y 233 controles, el RR asociado al menos con un insecticida doméstico en los últimos tres años antes del diagnóstico de TW fue de 2,2 (IC 95% entre 1,2-3,8)<sup>(53)</sup>.

Para investigar las posibles causas de las elevadas incidencias de TW encontradas en Brasil<sup>(13,54)</sup>, se entrevistaron durante el periodo 1987-1989 a familiares de 109 TW y 218 controles<sup>(57)</sup>. El RR de TW asociado a padres trabajadores agrícolas y expuestos a insecticidas comparado con los no agrícolas fue de 3,9 (IC 95% entre 1,3-11,1), después de ajustar los ingresos familiares y de educación. El RR asociado a padres trabajadores agrícolas sin exposición a pesticidas fue de 1,3 (IC 95% entre 0,6-2,7) y para madres de 1,2 (IC 95% entre 0,6-2,3). El RR para madres, ajustado para ingresos económicos y educación, asociado con la madre trabajadora en explotaciones agrícolas con exposición a pesticidas, fue de 3,1 (IC 95% entre 0,9-10,9). A pesar de realizar los ajustes pertinentes, los niveles de ingresos económicos y la educación fueron más elevados en los casos que en los controles, por lo que la posible asociación entre TW y exposición a pesticidas puede estar artefactada por las diferencias poblacionales entre ambos grupos estudiados.

En un estudio realizado en Noruega en los descendientes de agricultores de ambos sexos, el TW se asoció con los que vivían en explotaciones de huertos o invernaderos, con RR de 4,8 (IC 95% entre 1,6-14,7). Aquellos que no vivían en dichas instalaciones pero utilizaban equipos con pesti-

cidas también presentaban RR 2,5 (IC 95% entre 2,7-29,5)<sup>(56)</sup>.

### **Factores prenatales/gestacionales**

#### **Infecciones durante el embarazo**<sup>(53,57)</sup>

En 1993 se describió una asociación positiva entre infección materna prenatal y mayor riesgo de TW entre los descendientes con RR 2,0 (IC 95% entre 1,0-3,7). Las infecciones vaginales se relacionaban con RR 5,5 (IC 95% entre 1,0-71,9), sin resultados significativos cuando se relacionaban con el uso de cremas y óvulos vaginales<sup>(57)</sup>.

#### **Vitaminas durante el embarazo**<sup>(53,58)</sup>

En dos trabajos realizados para determinar el mayor o menor riesgo de TW en hijos de gestantes con administración de suplementos vitamínicos durante el embarazo, no se ha encontrado ninguna asociación<sup>(53,58)</sup>.

#### **Consumo de bebidas estimulantes durante el embarazo**

En un estudio de 23 niños con TW con nefroblastomatosis nacidos durante el periodo 1951-1975 comparado con controles similares, se encontró una asociación positiva con el consumo frecuente durante el embarazo de café y té (más de tres bebidas/día)<sup>(59)</sup>. En otro trabajo el consumo materno frecuente de té durante el embarazo se relacionaba con mayor riesgo de TW en sus descendientes con RR 2,2 (IC 95% entre 1,0-4,7)<sup>(57)</sup>. Contrariamente, en un estudio multicéntrico realizado en EE.UU., no se encontró ninguna relación entre el consumo gestacional de café, té y café descafeinado, y el riesgo de TW entre sus hijos<sup>(53)</sup>.

#### **Tabaco**

Algunos trabajos han encontrado una relación positiva, pero sin significado estadístico, entre el consumo de tabaco durante el embarazo y el mayor riesgo de TW entre sus hijos<sup>(60)</sup>.

#### **Alcohol**

El único trabajo específico realizado al respecto no encontró ninguna asociación entre el consumo de alcohol gestacional y el riesgo de desarrollar TW en sus hijos<sup>(57)</sup>.

#### **Tintes capilares**

En un estudio realizado en el área de Philadelphia (EE.UU.), el RR de TW en hijos de madres que usaban tintes capilares durante el embarazo fue de 3,6 (IC 95% entre 1,4-10,2), alcanzando valores de 15,0 entre los casos diagnosticados en los dos primeros años de edad<sup>(57)</sup>. En otro estudio multicéntrico realizado en EE.UU. no se encontró asociación significativa global pero sí que fue aparente en el subgrupo de TW diagnosticados antes de los 2 años de edad con RR 2,9 (IC 95% entre 0,9-9,3)<sup>(53)</sup>.

### **Edad materna, orden de nacimiento, abortos previos, hormonas sexuales y controles ecográficos**

No se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre estas variables y el riesgo subsiguiente de TW en los hijos. No obstante, en los casos diagnosticados antes de los 25 meses de edad hay un mayor riesgo a medida que aumenta la edad materna. La edad paterna no ha evidenciado ninguna influencia<sup>(61)</sup>.

### **Hipertensión gravídica**

Algún estudio ha encontrado un mayor riesgo de TW en hijos de gestantes con hipertensión gravídica, con RR de 5,0 (IC 95% entre 1,2-31,2)<sup>(57)</sup>, pero estos hallazgos no han sido confirmados en otras casuísticas<sup>(53,62)</sup>.

### **Anestesia y cesárea**

Un estudio realizado en Suecia<sup>(62)</sup> encontró un mayor riesgo de TW diagnosticados después de los 4 años de edad asociado al uso inhalatorio de Pentrane en el parto, pero no con los restantes anestésicos utilizados. Otros investigadores no han encontrado relaciones significativas ni con el tipo de anestésico utilizado ni con la modalidad, vaginal o cesárea, de parto<sup>(53,63)</sup>.

### **Anomalías congénitas**

Los resultados de los trabajos entre la asociación del TW con anomalías congénitas en general son inconsistentes<sup>(64)</sup>, pero con las anomalías específicas, anteriormente descritas, sí que son evidentes<sup>(65)</sup>. La frecuencia de anomalías congénitas específicas (aniridia, criptorquidia, hipospadias y hemihipertrofia) entre los casos de TW bilaterales, supera al doble de las encontradas en las unilaterales<sup>(65)</sup>. Este tipo de anomalías específicas están ligadas a los genes implicados que ya hemos comentado previamente.

### **Peso al nacimiento**

En estudios con grandes casuísticas, se ha encontrado una asociación positiva entre pesos altos al nacimiento y mayor riesgo de desarrollar TW<sup>(61)</sup>. Esta relación incluso persiste al eliminar los síndromes congénitos (SBW y hemihipertrofia) así como a otros factores de confusión como sexo, grupo étnico y año de nacimiento. Estos datos sugieren que el exceso de los factores de crecimiento postulados en el desarrollo de los TW pueden no estar únicamente limitados a los síndromes congénitos con hipercrecimiento.

### **Enfermedades biliares**

En un estudio se encontró una asociación positiva entre patologías de las vías biliares en las madres y un mayor riesgo de desarrollar un TW los hijos<sup>(57)</sup>.

## **FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA RENAL**

El CR constituye la variedad histológica de neoplasia renal más frecuente de la población adulta. Por su menor prevalencia en épocas pediátricas<sup>(1,6,12)</sup>, comentaremos más brevemente los principales FR asociados.

### **Genéticos**

Se han descrito al menos cuatro tipos de CR hereditarios que son los siguientes.

#### **Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)<sup>(67,70)</sup>**

Constituye un síndrome de cáncer familiar con herencia autonómica dominante, en el cual los sujetos afectados desarrollan tumores en riñones, sistema nervioso central (cerebelo y médula espinal), ojos, oído interno, páncreas, glándulas adrenales y epidídimo. El gen denominado VHL, secuenciado y clonado, está ubicado en el cromosoma 3, región p 25-26.

Los familiares con el gen VHL presentan precozmente CR bilaterales y multifocales con quistes múltiples renales. Frecuentemente, los tumores renales se encuentran creciendo dentro de los quistes renales. Se estima, por cada riñón de un paciente afectado, un promedio de 1.100 quistes benignos atípicos y 600 CR. Los tumores renales se presentan en la 3ª y 4ª décadas de vida. En el cerebelo y médula espinal desarrollan hemangioblastomas entre la 2ª y 3ª décadas de vida. Los angiomas retinianos hipervasculares ya se diagnostican durante el primer año de vida. En el oído interno presentan tumores papilares de saco endolinfático, gliomas de bajo grado que se diagnostican entre la 3ª y 4ª décadas. En el páncreas desarrollan quistes y tumores de los islotes no funcionantes pero que pueden ser malignos. Durante la 4ª y 5ª décadas de vida, entre el 18-20% de los pacientes presentan feocromocitomas bilaterales, que pueden ser extra-adrenales y malignos. Finalmente, desarrollan cistoadenomas epididimarios bilaterales malignos.

Se reconocen tres variedades de síndrome de VHL: tipo I sin feocromocitoma; tipo II-A con feocromocitoma, más angioma retiniano y tumores cerebelares y medulares; y tipo II-B que, además, presentan CR y afectación pancreática.

#### **Carcinoma renal papilar hereditario<sup>(67,71)</sup>**

En esta variedad más rara de CR el gen asociado está localizado en el cromosoma 7q 31,1-34.

#### **Oncocitoma renal familiar y síndrome de Birt-Hogg-Dubé<sup>(67,72,73)</sup>**

Los pacientes desarrollan oncocitoma renal multifocal bilateral. Esta neoplasia oncocítica renal es similar a la que aparece en el síndrome cutáneo hereditario de Birt-Hogg-Dubé. Está caracterizado por una predisposición hereditaria dominante a desarrollar fibrofolículos del folículo pi-

**TABLA 3.** Principales cánceres asociados al tabaquismo<sup>(60,74)</sup>.

<b>Cánceres en adultos</b>
Pulmón
Laringe
Labios y cavidad oral
Faringe
Cavidades nasales
Riñón y pelvis renal
Vejiga urinaria
Esófago
Páncreas
Estómago
Hígado
Colon y recto
Intestino delgado
Mama
Leucemias mieloides y linfoides
Cuello uterino

  

<b>Cánceres pediátricos</b>
Leucemias agudas
Tumores del sistema nervioso central
Neuroblastoma
Tumor de Wilms
Carcinoma renal
Sarcoma óseo y de partes blandas

loso en cara, cuello y región escapular, tumores colónicos, quistes pulmonares y oncocitomas renales. Esta última tumoración es una variedad de CR papilar, cromófoba de células claras. Todavía no se ha identificado el gen responsable en este síndrome.

#### ***Carcinoma renal hereditario de células claras***

Variedad rarísima de CR hereditario, en la que aún no se ha podido identificar el gen asociado<sup>(67)</sup>.

#### **Tabaquismo**

Después de los cánceres de vías respiratorias, el CR y las restantes neoplasias del tracto urinario (pelvis, uréter y vejiga urinaria) constituyen los tumores malignos asociados con mayor evidencia al consumo de tabaco (Tabla 3)<sup>(74-77)</sup>. La relación directa entre tabaquismo y carcinoma de vías urinarias es debida a que las 43 sustancias cancerígenas del humo tabáquico después de su absorción mucosa respiratoria y digestiva se eliminan principalmente por vía urinaria<sup>(74,75)</sup>.

Los fumadores presentan un riesgo 2 a 3 veces superior al esperado de desarrollar CR directamente asociado al

número de cigarrillos y años de fumador. Estudios de base poblacional sugieren que entre el 30-37% de los CR en hombres y entre el 14-24% en mujeres son atribuidos al tabaquismo activo<sup>(75,77)</sup>. También se han publicado estudios de su asociación con el tabaquismo pasivo<sup>(76)</sup>.

#### **Otros factores de riesgo<sup>(77-80)</sup>**

Diversos estudios epidemiológicos han asociado, con menor consistencia e incluso con resultados contradictorios, otros FR con el desarrollo de CR: el uso frecuente de ciertos fármacos (fenacetina, hidroclorotiacida, furosemida); el consumo dietético elevado de carnes y proteínas animales, leche entera, margarinas y aceites; la escasa ingesta de verduras, frutas, legumbres y cereales; el consumo de grandes cantidades de té (algunos taninos son mutagénicos y cancerígenos en animales de experimentación); la obesidad y determinadas ocupaciones laborales paternas (asbesto, hidrocarburos policíclicos aromáticos, cadmio, plomo, emisiones de motores diesel, refinerías y derivados del petróleo) se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar CR.

#### **COMENTARIOS FINALES**

Por las limitaciones actuales en el conocimiento de los FR asociados a los TRM pediátricos, las instituciones científicas deben diseñar y desarrollar trabajos de cohortes, para identificar qué otros FR intervienen en la etiopatogenia de estas neoplasias, para mejorar su prevención primaria y secundaria<sup>(76,77)</sup>. En los próximos años los avances de la biología molecular determinarán todos los genes y proteínas subsidiarias implicadas en el desarrollo de los TRM. Hasta entonces, los pediatras debemos diagnosticar los síndromes clínicos asociados a un mayor riesgo de TRM, para identificar los genes específicos conocidos (WT1, WT2, WT familiar, VHL), tanto en los pacientes como en los familiares. Así podremos proporcionar consejo genético familiar y planificar el seguimiento adecuado de los pacientes para diagnosticar precozmente los TRM y los restantes tumores asociados<sup>(81-83)</sup>.

En los síndromes congénitos asociados al TW debemos realizar controles clínicos y ecográficos abdominales cada 3 meses durante los primeros años de vida, ya que el riesgo de cáncer disminuye con el tiempo, especialmente más allá de los 8 años<sup>(5,9,82)</sup>. Aunque las radiaciones ionizantes no están implicadas como FR en los TRM pediátricos, sí tenemos en cuenta su capacidad cancerígena, su bioacumulación de por vida y que la TAC abdominal equivale a una exposición de 500 radiografías simples de abdomen, por el principio de precaución, sólo emplearemos estas técnicas diagnósticas ante sospechas clínicas o ecográficas fundadas de TRM y nunca rutinariamente<sup>(84)</sup>.

Cada vez existe mayor evidencia epidemiológica sobre la conveniencia de minimizar las exposiciones profesionales al plomo, boro y pesticidas, no sólo como medida di-

recta de salud laboral de los trabajadores sino para reducir indirectamente el riesgo tóxico y neoplásico infantil. Finalmente, esta revisión debe, por enésima vez, concienciar a todo el colectivo pediátrico a liderar, impulsar y fomentar las actuaciones profesionales modélicas, coherentes y pertinentes, para que día a día podamos prevenir y tratar el tabaquismo pasivo y activo en la población infantojuvenil y en su entorno familiar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, et al. Renal Tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 865-93.
2. Ebb DH, Green DM, Schamberger RC, et al. Solid tumors of childhood. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2169-214.
3. Grundy PE, Green DM, Breslow NE, et al. Renal Tumors of Childhood. En: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III E, eds. Cancer Medicine. 5th edition. Hamilton: B C Decker Inc, 2000. p. 2174-80.
4. Charles AK, Vujanic GM, Berry PJ. Renal tumors of childhood. *Histopathology* 1998; 32: 293-309.
5. García Miguel P. Tumores renales malignos. En: Madero López L, Muñoz Villa A, eds. Hematología y Oncología Pediátrica. 1ª edición. Madrid: Ediciones Ergon 1997. p. 521-35.
6. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SERR Program 1975-1995. National Cancer Institute, SERR Program. NIH Pub No 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
7. Mc Lorie GA. Wilm's tumor (nephroblastoma). *Curr Opin Urol* 2001; 11: 567-70.
8. Ritchey ML. Recent progress in the biology and treatment of Wilm's tumor. *Curr Urol Rep* 2001; 2: 127-31.
9. Harris A, Edwards BK, Blot W, et al. Cancer Rates and Risks. 4th edition. National Institutes of Health. Natl Cancer Institute. Bethesda: NIH Publ N° 96-691, 1996.
10. Stiller LA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull* 1996; 52: 682-703.
11. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 172-81.
12. Little J. Epidemiology of childhood cancer. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Scientific Publications N° 149, 1999.
13. Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, et al. International Incidence of Childhood Cancer, vol II. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Scientific Publications N° 144, 1999.
14. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 5-11.
15. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, et al. Risk factors for Wilms tumor. *Cancer* 1993; 72: 938-44.
16. Kissane JM, Dehner LP. Renal tumors and tumor-like lesions in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 365-82.
17. Beckwith JB. Children at increased risk for Wilms tumor: monitoring issues. *J Pediatr* 1998; 132: 377-9.
18. Birch JM, Breslow N. Epidemiology features of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1157-78.
19. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Ethnic variation in the incidence, diagnosis, prognosis, and follow-up of children with Wilm's tumor. *J Natl Cancer Int* 1994; 86: 49-51.
20. Coppes MJ, Haber DA, Grundy PE. Genetic events in the development of Wilm's tumor. *N Engl J Med* 1994; 331: 586-90.
21. Sharpe CR, Franco EL. Etiology of Wilm's tumor. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 415-32.
22. Yokomori K. Wilms tumor (nephroblastoma). *Contrib Nephrol* 1999; 128: 82-98.
23. Coppes MJ, Williams BR. The molecular genetics of Wilms tumor. *Cancer Invest* 1994; 12: 57-65.
24. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997; 9: 209-25.
25. Li M, Squire JA, Weksberg R. Overgrowth syndromes and genomic imprinting: from mouse to man. *Clin Genet* 1998; 53: 165-70.
26. Beckwith J. Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism and hyperplastic visceromegaly. *Birth Defects* 1969; 5: 188-92.
27. Mueller RF. The Danys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 471-7.
28. Ivanov I, Shuper A, Shohat M, et al. Aniridia: recents achievements in paediatric practice. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 795-800.
29. Kovfos A, Grudy P, Morgan K, et al. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilm's tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Human Genet* 1989; 44: 711-9.
30. Mannens M, Slater RM, Heyting C, et al. Molecular nature of genetic changes resulting in loss of heterozygosity of chromosome 11 in Wilm's tumors. *Human Genet* 1988; 81: 41-8.
31. Coppes MJ, Bonetta L, Huang A, et al. Loss of heterozygosity mapping in Wilms tumor indicates the involvement of three distinct regions and a limited role for non disjunction or mitotic recombination. *Genes Chromosomes Cancer* 1992; 5: 326-34.
32. Scott J, Cowell J, Robertson MF, et al. Insulin-like growth factor II gene expression in Wilm's tumor and embrionic tissues. *Nature* 1985; 317: 260-2.
33. Hao Y, Crenshaw T, Moulton T, et al. Tumour-suppressor activity of H19 RNA. *Nature* 1993; 365: 765-7.
34. Hatada I, Inazawa J, Abe T, et al. Genomic imprinting of human p57 and its reduced expression in Wilms tumors. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 783-8.
35. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 1994; 54: 2331-3.
36. Rivera H. Constitutional and acquired rearrangements of chromosome 7 in Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 81: 97-8.
37. Grundy PE. Molecular basis of Wilms tumor. *Cancer Treat Res* 1997; 92: 101-23.



38. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53.
39. Malkin D, Sexsmith E, Yeger H, et al. Mutations of the p53 tumor suppressor gene occur infrequently in Wilms tumor. *Cancer Res* 1994; 54: 2077-9.
40. Breslow N, Olson J, Moksness J, et al. Familial Wilms tumor: a descriptive study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 398-403.
41. Hawkins MM, Winter DL, Burton HS, et al. Heritability of Wilms tumor. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1323-4.
42. Rahman N, Arbour I, Tonin P, et al. Evidence for a familial Wilms tumor gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet* 1996; 13: 461-3.
43. McDonald JM, Douglas EL, Fisher R, et al. Linkage of familial Wilms tumor predisposition to chromosome 19 and two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Research* 1998; 58: 1387-90.
44. Huff V, Amos CI, Douglass EL, et al. Evidence for genetic heterogeneity in familial Wilms tumor. *Cancer Res* 1997; 56: 3837-41.
45. Colt J, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106 (supl 3): 909-25.
46. Bunin GR, Nass CC, Kramer S, et al. Parental occupation and Wilms tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1989; 49: 725-9.
47. Kantor AF, Curnen MGM, Melgs JW, et al. Occupations of fathers of patients with Wilms tumor. *J Epidemiol Commun Health* 1979; 33: 253-6.
48. Wilkins JR, Sinks TH Jr. Occupational exposures among fathers of children with Wilms tumor. *J Occup Med* 1984; 26: 427-35.
49. Olshan AF, Breslow NE, Daling JR, et al. Wilms tumor and paternal occupation. *Cancer Res* 1990; 50: 3212-7.
50. Kristensen P, Andersen A. A cohort study on cancer incidence in offspring of male printing workers. *Epidemiology* 1992; 3: 6-10.
51. Olsen JH, de Nully-Brown P, Schulgen G, et al. Parental employment at time of conception and risk of cancer in offspring. *Eur J Cancer* 1991; 27: 958-65.
52. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, et al. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med* 1980; 11: 722-6.
53. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, et al. Risks factors for Wilms tumor. Report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1993; 72: 938-44.
54. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 106 (supl 3): 893-908.
55. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, et al. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 210-7.
56. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, et al. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996; 65: 39-50.
57. Bunnin GR, Kramer S, Marrero O, et al. Gestational risk factors for Wilms tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1987; 47: 2972-7.
58. Salonen T, Saxin L. Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* 1975; 15: 941-6.
59. LeMaters SK, Bove KE. Genetic/environmental significance of multifocal nodular renal blastema. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; 2: 81-7.
60. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final Report. Los Angeles, Cal EPA, 1997.
61. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, et al. The influence of parental age on the risk of Wilms tumor. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 283-5.
62. Lindblad P, Zack M, Adami HO, et al. Maternal and perinatal risk factors for Wilms tumor: a nationwide nested case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1992; 51: 38-41.
63. Hench JM, Hench J, Kvåle G. Birth characteristics and risk of Wilms tumors: a nationwide prospective study in Norway. *Br J Cancer* 1996; 74: 1148-51.
64. Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms tumors: results of the National Wilms Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 429-36.
65. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, et al. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Human Genet* 1997; 60: 474-85.
66. Schuz J, Kaletsch V, Meinert R, et al. High-birth weight and other risk factors for Wilms tumor: results of a population-based case-control study. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 333-8.
67. Linehan WM, Zbar B, Leach F, et al. Molecular Biology of Genitourinary Cancers. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 1343-61.
68. Linehan WN, Lerman MI, Zbar B. Identification of the VHL gene: its role in renal carcinoma. *JAMA* 1995; 273: 564-9.
69. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 1995; 194: 629-42.
70. Neumann HP, Lips CI, Hsia YE, et al. Von Hippel-Lindau disease syndrome. *Brain Pathol* 1995; 5: 181-93.
71. Zbar B, Glenn G, Lubensky JA, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995; 153: 907-11.
72. Weirich G, Glenn G, Junker R, et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathologic study of 5 families. *J Urol* 1998; 160: 335-9.
73. Toro J, Duray PH, Glenn G, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1195-8.
74. Engstrom PF, Clapper M, Schnoll RA, et al. Prevention of Tobacco related Cancers. En: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III E, eds. *Cancer Medicine*. 5th edition. Hamilton: BC Decker Inc, 2000. p. 314-27.
75. McGredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales: I. Cigarette smoking. *Eur J Cancer* 1992; 28: 2050-4.
76. Kreifer N, Marett LD, Dodds L, et al. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 101-10.

77. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, et al. Renal Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford University Press 1996. p. 1142-55.
78. Mellemegaard A, Niwa S, Mehl ES, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. II. Role of medication and medical history. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 923-30.
79. Mellemegaard A, Engholm G, McLaughlin JK, et al. Risk of renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 105-13.
80. Health Effects Institute. *Diesel Exhaust: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects*. A special report of the Institute's Diesel Working Group. Cambridge: HEI, 1995.
81. Nichols KE, Li FP, Haber DA, et al. Childhood cancer predisposition: applications of molecular testing and future implications. *J Pediatr* 1998; 132: 389-97.
82. DeBaum MR, Tucker MA. Risk of cancer during the firsts four years of life in children from The Beckwith-Wiedeman Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132: 398-400.
83. Lindor NM, Greene MH, and the Mayo Familial Cancer Syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1040-71.
84. Royal College of Radiologist. *Making the best use of a Department of Clinical Radiology: Guidelines for Doctors*. 4th edition. London: Royal Collage of Radiologist, 1998.