

Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos

J Ferrís i Tortajada, J A Ortega García*, J A López Andreu**, J García i Castell***, O Berbel Tornero*, E Llinares Riestra y J Aliaga Vera.

Unidad de Oncología Pediátrica. *Departamento de Pediatría. **Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario «La Fe. Valencia». ***Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt.

RESUMEN

Fundamento: El objetivo de este artículo es divulgar entre los pediatras los principales factores de riesgo (FR) asociados a los sarcomas de partes blandas (SPB) para facilitar su diagnóstico precoz y prevención.

Material y método: Revisión sistemática bibliográfica de los últimos 30 años obtenida principalmente del Medline y complementada en el Science Citation Index y Embase sobre los FR asociados a los SPB pediátricos. Se han seleccionado los trabajos más importantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes de los años previos a la búsqueda.

Resultados: Los SPB abarcan a un grupo heterogéneo de neoplasias, que constituyen el 7,4% de todos los cánceres durante las primeras dos décadas de la vida.

Los dos tipos histológicos más frecuentes son el Rbdomiosarcoma (40%) y el Fibrosarcoma (30%). Estudios epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos y genéticos han identificado diversos FR que condicionan un mayor riesgo de presentar SPB durante la época pediátrica y adulta. Los principales FR son A) Constitucionales: 1. Lesiones benignas precursoras; 2. Síndromes genéticos (Síndrome de Li-Fraumeni, Retinoblastoma, Neurofibromatosis Tipo 1, Síndrome de Gardner, y otros síndromes); 3. Inmunodeficiencias; y 4. Otros factores constitucionales. B) Medioambientales: 1. Radiaciones ionizantes y no ionizantes; 2. Exposiciones ocupacionales; 3. Fármacos; y 4. Otros factores medioambientales (consumo parental de tabaco, marihuana y cocaína).

SUMMARY

Objective: The aim of this article is to divulge among paediatricians the risk factors (RF) associated with soft-tissue sarcomas (STS) to facilitate its prevention and early diagnosis.

Material and methods: Bibliographical systematic review of the last 30 years obtained principally from the Medline and supplemented by the Science Citation Index and Embase data bases, were included. The search profile was «paediatric and adult soft tissue sarcoma» and «risk factor». The most important works were selected as well as the most relevant ones published earlier and quoted in the former.

Results: STS include an heterogeneous group of neoplasias, that constitute 7.4% of all cancers during the first two decades of life. The most frequent histological types are Rhabdomyosarcoma (40%) and Fibrosarcoma (30%). Epidemiological, clinical, immunological, virological and genetic studies have identified diverse RF that determine a major risk to develop STS during both the paediatric and adult epochs. The principal RF are A) Constitutional: 1) benign precursor injuries; 2) genetic syndromes (Li-Fraumeni's syndrome, Retinoblastoma, Neurofibromatosis type 1, Gardner's syndrome, among others); 3) Immunodeficiencies; and 4) Other constitutional factors. B) Environmental: 1) Ionizing and non-ionizing radiations; 2) occupational exposures; 3) Drugs; and 4) Other environmental factors (parental tobacco, marijuana and cocaine consume).

Conclusions: 1) The aetiology of most STS is still

Conclusiones: 1. La mayoría de las causas de los SPB son todavía desconocidas. 2. Entre los FR constitucionales destacan el Síndrome de Li-Fraumeni, la Neurofibromatosis Tipo 1 y las Inmunodeficiencias. 3. Los factores medioambientales más importantes son las radiaciones ionizantes; exposiciones ocupacionales a herbicidas, dioxinas y cloruro de vinilo; y el consumo de drogas recreacionales (tabaco, marihuana y cocaína) en los progenitores. 4. La población pediátrica de alto riesgo para desarrollar SPB debe ser monitorizada con métodos de diagnóstico por imagen que eviten las radiaciones ionizantes. 5. La investigación de otros FR es fundamental para conocer mejor la biología y etiología de los SPB y conseguir una prevención eficaz.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de partes blandas. Factores de riesgo. Población pediátrica. Rbdomiosarcoma. Fibrosarcoma. Síndrome de Li-Fraumeni. Neurofibromatosis Tipo 1. Inmunodeficiencias. Radiaciones ionizantes. Exposiciones ocupacionales.

unknown. 2) among constitutional RF stands out Li-Fraumeni's syndrome, Neurofibromatosis Type 1 and Immunodeficiencies. 3) Environmental RF include ionizing radiations; occupational exposures to herbicides, dioxins and chloride of vinyl; as well as parental consumption of tobacco, marijuana and cocaine. 4) Imaging surveillance of high-risk paediatric population should be done with free-ionizing radiation techniques. 5) Further research on other RF is essential to improve our knowledge of STS biology and aetiology in order to implement an effective prevention.

KEY WORDS: Soft-tissue sarcomas. Risk factors. Paediatric population. Rhabdomyosarcoma. Fibrosarcoma. Li-Fraumeni's syndrome. Neurofibromatosis type 1. Immunodeficiency. Ionizing radiation. Occupational exposure.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias originadas de las células mesenquimales, cuya naturaleza multiestructural y funcional (tejido adiposo, fibroso, muscular estriado y liso, sinovial, vasos sanguíneos, etc.) determina las variaciones fenotípicas de los diversos subtipos histológicos (1-4). Las células mesenquimales están presentes en todas las regiones anatómicas, y por ello los SPB se pueden desarrollar en cualquier parte del organismo humano (5-7).

En la tabla I están descritos los diferentes tumores en sus formas benignas y malignas de cada tipo celular (1-8). No obstante conviene matizar que los términos «benigno» y «maligno» no corresponden siempre a su menor o mayor agresividad biológica con sus correlaciones pronósticas (1, 3, 5, 6, 8). El grupo benigno puede ser fácilmente tratado con una simple escisión (lipoma, leiomioma) o recurrir ferozmente con infiltración local como sucede con la fibromatosis tipo desmoide. Similarmente el grupo maligno abarca desde tumores de bajo grado, como el fibrosarcoma infantil con escasa capacidad metastásica, hasta de alto grado como el rbdomiosarcoma alveolar y el tumor neuroectodérmico periférico con gran agresividad local y a distancia.

Tabla I. Tumores benignos y malignos de partes blandas (1-8).

Tipo tisular	Tumor benigno	Tumor maligno
Grasa	Lipoma (lipoblastoma)	Liposarcoma
Vasos		
Linfáticos	Linfangioma	
Sanguíneos	Hemangioma (hemangioendoteliona) (hemangiopericitoma)	Angiosarcoma
Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma
	Cicatriz queiloide (fibromatosis)	
Fibrohistiocítico	Histiocitoma fibroso	Histiocitoma fibroso maligno
Músculo esquelético	Rbdomioma	Rbdomiosarcoma
Músculo liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Tejido nervioso periférico	Neurofibroma	Neurilenmoma
	Neurilenmoma	Tumor neuroectodérmico primitivo periférico
Sinovial «like»	Sinovitis villonodular pigmentada	Sarcoma sinovial
Oseo	Miositis osificante	Osteosarcoma extraoseo
Condorcito	Condroma extraóseo	Condrosarcoma extraesquelético
Epitelial	¿?	Sarcoma epiteloide
Melanocítico	¿?	Sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis
Miofibroblasto	Tumor miofibroblástico inflamatorio	Miofibrosarcoma

Entre paréntesis variedades de tumores benignos pero con potencial agresividad local y excepcionalmente metastásica.

Tabla II. Subcategorías de los sarcomas de partes blandas según la ICCC e incidencia por millón de habitantes según datos del SEER entre 1975-1995 (9, 10).

	0-4,9 años	5-9,9 años	10-14,9 años	15-20 años
SPB (IX)	10,6	8,0	10,3	15,5
<i>Rabdomiosarcoma (IXa)</i>	<i>6,4</i>	<i>4,4</i>	<i>3,1</i>	<i>3,6</i>
- Embrionario	4,4	2,7	1,6	1,8
- Alveolar	0,8	0,8	0,6	0,8
- Otros	1,2	0,9	0,9	0,9
<i>Fibrosarcoma (IXb)</i>	<i>2,0</i>	<i>1,5</i>	<i>3,5</i>	<i>6,0</i>
- Fibrosarcoma	0,3	0,3	0,5	
- Fibrosarcoma infantil	0,7	0,0	0,0	
- Histiocitoma fibroso maligno	0,4	0,4	0,7	
- Dermatofibrosarcoma	0,2	0,5	1,2	
- Tumor de vaina nerviosa periférico maligno	0,2	0,2	0,8	
<i>Sarcoma de Kaposi (IXc)</i>	<i>0</i>	<i>0,1</i>	<i>0</i>	<i>0,2</i>
Restantes variedades especificadas (IXd)	1,3	1,3	2,5	4,0
- Liposarcoma	0,1	0,0	0,1	0,4
- Leiomiomasarcoma	0,1	0,2	0,2	0,7
- Mesenquimoma maligno	0,3	0,2	0,1	0,1
- Sarcoma sinovial	0,1	0,3	0,8	1,4
- Hemangioendotelioma maligno-hemangiosarcoma	0,1	0,1	0,1	0,3
- Hemngioepicitoma maligno	0,2	0,1	0,1	0,1
- Sarcoma alveolar	0,1	0,1	0,1	0,1
- Condrosarcoma	0,0	0,0	0,2	0,0
- Familia Ewing extraóseo	0,2	0,3	0,4	0,6
<i>Variedades no especificadas (IXe)</i>	<i>0,8</i>	<i>0,7</i>	<i>1,1</i>	<i>1,7</i>

SPB: Sarcomas de partes blandas. ICCC: International Classification of Childhood Cancer. SEER: Surveillance Epidemiology and End Results.

La incidencia de los SPB en la época pediátrica, entendiéndose como tal las primeras dos décadas de vida, es de 11 casos por millón, representando el 7,4% del total de neoplasias (7, 9). Los SPB pediátricos están agrupados según la ICCC (*International Classification of Childhood Cancer*) en cinco subcategorías con los subgrupos e incidencias que están expuestos en la tabla II (9, 10). Como se puede observar, los dos tipos más frecuentes corresponden al rabdomiosarcoma (RMS) y al fibrosarcoma (FS), con casi el 40% y el 30% de los casos respectivamente.

La mayoría de los diversos tipos histológicos de los SPB se asocian con alteraciones cromosómicas específicas que pueden ser utilizadas en algunos casos como ayuda o confirmación diagnóstica (tabla III) (1-3, 11-14). En ocasiones, por su localización inespecífica y por la indiferenciación celular, plantean el diagnóstico diferencial con otros tumores de partes blandas de células redondas o fusiformes, siendo de gran ayuda la realización de las técnicas descritas en la tabla IV (1, 5, 6, 15). El tratamiento es multidisciplinario con diversas combinaciones de cirugía, poliquimioterapia y radiote-

Tabla III. Características moleculares y genéticas de los SPB (1-3, 11-14).

Tipo histológico	Alteración cromosómica	Genes afectados
RMS embrionario	Hiperploidia y pérdida de heteroziguidad en el cromosoma 11p15	No descubierto en la banda p15 del cromosoma 11.
RMS alveolar	t (2; 13) ó t (1;13)	FKHR en cromosoma 13 y PAX 3 en cromosoma 2 ó PAX2 en cromosoma 1.
Fibrosarcoma infantil	t (12; 15)	TEL (ETV 6) en cromosoma 12 y MTRK3 (TRKC) en cromosoma 15.
Dermatofibrosarcoma protuberans	t (17;22)	PDGFB (Platelet-derived growth factor b-chain) en cromosoma 17 y COL 1A1 (Collagen type 1 alpha 1) en cromosoma 22.
Tumor de vainas nerviosas periférico maligno *	Cromosoma 17	NF 1 (gen de la neurofibromatosis múltiple).
Sarcoma sinovial	t (x; 18)	SYT en cromosoma 18. SSX-1 en cromosoma x ó SSX-2 en cromosoma x.
Liposarcoma	t (12; 16)	FUS en cromosoma 16 y CHOP en cromosoma 12.
Condrosarcoma	t (9; 22)	EWS en cromosoma 22** y TEC en cromosoma 9.
Familia Ewing extraóseo y TNEP	t (11; 22)	EWS en cromosoma 22 y FL 1 en cromosoma 11.
Sarcoma alveolar	t (x; 17)	No descubierto en el cromosoma 17 banda q25.

* También conocido como neurofibrosarcoma y schwannoma maligno. ** Es el mismo gen que está asociado al Sarcoma de Ewing. RMS: Rabdomiosarcoma. TNEP: Tumor neuroectodérmico periférico.

rapia. El pronóstico depende de la histología, edad, localización, extensión y determinantes cromosómicos. La supervivencia relativa para todas las variedades de SPB a los cinco años es del 71% para el período de 1985-1994 con pequeños cambios respecto al período de 1975-1984 (5, 9). Debido al escaso progreso real de los tratamientos empleados, el papel decisivo de la prevención recupera mayor protagonismo. A pesar de ello la mayoría de los esfuerzos económicos y humanos de la comunidad científica en general y sanitaria en particular van dirigidos al tratamiento, relegando y olvidando la parcela preventiva (16, 17).

Como sucede con las restantes neoplasias humanas pediátricas o adultas, los factores etiológicos de la mayoría de los SPB son desconocidos (17, 18). Pero estudios epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos y genéticos están logrando identificar diversos factores de riesgo para desarrollar estos tumores (19, 20). El propósito del presente artículo es divulgar entre los

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de los SPB (1, 5, 6, 15).

Tumor	Inmunohistoquímica	M. E.	Estudio genético	Otros
Células redondas				
RMS	Desmina, Actina muscular, Myo D.	Filamentos gruesos y finos. Bandas Z.	Tabla III	PAS + Reticulina +
Tumor Ewing y TNEP	CD 99, Sinaptofisina, Vimentina, ENE.	Depósitos de glucógeno. Ctiplasma primitivo. Gránulos neurosecretorios.	Tabla III	PAS + Reticulina -
Linfoma	CD 45, CD 45RO, CD 20, CD3, CD 43, CD 30.	Citoplasma indiferenciado. Ausencia de uniones intercelulares.	Burkitt: t (2; 8) t (8; 14) t (8; 22) Anaplásico: t (2;5)	Citometría de flujo. Cadenas de inmunoglobulinas (IgH, Igκ, Igλ).
Tumor desmoplásico	Vimentina, Citoqueratina, Desmina, Sineptofisina, CD57.	-	t (11; 22) (p13; q12)	Estroma desmoplásico
Histiocitosis de células de Langerhans	S100, CD1a, Lectina.	Gránulos de Birbeck.	-	Presencia de eosinófilos
Neuroblastoma	ENE, Sinaptofisina, Tirosinhidroxilasa, Cromagramina débil.	Microtúbulos. Gránulos neurosecretorios.	Delección cromosomas 1p. Amplificación N-myc.	Ferritina ù Catecolaminas ù Diferenciación gangliónica
Células fusiformes				
Sarcoma sinovial	Citoqueratina, EMA.	Diferenciación epitelial.	Tabla III	
Tumor maligno de vainas nerviosas	S100, CD 57, GFAP.	Cuerpos de Cuse. Lámina basal. Pseudomesaxones.	Cromosoma 17. Gen- NF-1.	Antecedentes familiares de NF. Estigmas cutáneas.
Fibrosarcoma y miofibrosarcoma	Vimentina, Actina.	Vesículas pinocitóticas. Microfilamentos de actina. Gránulos de colágeno. Uniones fibronexas.	-	Células inflamatorias en el tumor miofibroblástico inflamatorio.

M.E.: Microscopía electrónica. RMS: Rabdiosarcoma. TNEP: Tumor neuroectodérmico periférico. ENE: Enolasa neuronal específica.

pediatras los principales factores de riesgo asociados a los SPB con la modesta intención de que su conocimiento y difusión ayude al diagnóstico precoz y a prevenir algunos casos. Para su realización nos hemos basado en el análisis bibliográfico de los últimos 30 años, obtenido principalmente del Medline y complementado con el Science Citation Index y Embase, sobre los FR relacionados a los SPB en la población pediátrica y adulta. Se han seleccionado los trabajos más importantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes de los años previos a la búsqueda. La decisión de englobar a la época pediátrica y adulta obedece a los siguientes motivos: *a)* la escasez de trabajos de base poblacional dirigidos a investigar las causas potenciales de los SPB en niños; *b)* superponerse la segunda década de la vida en el segmento pediátrico o de adultos según el criterio variable de los investigadores; y *c)* los largos períodos de latencia de algunos factores de riesgo, determinan que a pesar de actuar en los primeros años de vida las neoplasias aparezcan después de los 20 años de edad. Por todo lo expuesto es conveniente y aconsejable que los pediatras conozcan los FR más importantes asociados a los SPB (tabla V).

FACTORES CONSTITUCIONALES

Lesiones precursoras (1, 5, 8, 19)

Como hemos comentado en la introducción, y reflejado en la tabla I, los diferentes tipos de células mesenquimales desarrollan tumores específicos benignos y malignos. Globalmente las variedades benignas son de cinco a siete veces más frecuentes que sus equivalentes de SPB, pero habitualmente la gran mayoría de las variedades malignas se originan en regiones anatómicas sin ninguna lesión benigna preexistente. Muy raramente la transformación maligna de una tumoración benigna puede estar desencadenada por el uso de radiaciones ionizantes, documentándose casos de SPB (angiosarcomas, angiolioposarcomas, angiofibrosarcomas, RMS, etc.) a partir de angiomas tratados con dicha modalidad (19).

Síndromes genéticos

Diversos síndromes de cáncer hereditario o familiar se asocian a un mayor riesgo para desarrollar SPB junto

Tabla V. Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas.

A. Factores constitucionales	
1.	Lesiones benignas precursoras
2.	Síndromes genéticos.
2.1.	Síndrome de Li-Fraumeni.
2.2.	Retinoblastoma.
2.3.	Neurofibromatosis tipo 1.
2.4.	Síndrome de Gardner.
2.5.	Otros síndromes.
3.	Inmunodeficiencias.
4.	Otros factores constitucionales.
B. Factores medioambientales.	
1.	Radiaciones.
1.1.	Radiaciones ionizantes.
1.2.	Radiaciones no ionizantes.
2.	Exposiciones ocupacionales.
3.	Fármacos.
4.	Otros factores medioambientales.

con otras variedades tumorales (tabla VI) (21-28). Los tumores benignos o malignos incluidos en los síndromes genéticos de cáncer familiar presentan las características descritas en la tabla VII (22, 23). A continuación comentaremos brevemente los principales síndromes de cáncer hereditario asociados a los SPB.

Síndrome de Li-Fraumeni

Fue inicialmente descrito en una revisión de 648 historias de RMS pediátricos, donde se encontraron a cuatro familias con afectación de hermanos o primos y en los antecedentes familiares casos de cáncer de mama y otros tumores en adultos jóvenes (29). Además en las neoplasias se observó la existencia de un patrón autosómico dominante. Desde su primera descripción se ha demostrado este síndrome en diversos países y grupos raciales (30). Con la experiencia de más de un centenar de familias el fenotipo tumoral se ha ampliado a osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemias, carcinoma corticoadrenal, tumores de células germinales, melanoma, carcinoma pulmonar, gástrico, pancreático y prostático (30-32). En los supervivientes de cáncer infantil existe una mayor susceptibilidad a desarrollar segundos tumores especialmente en las regiones irradiadas, siendo mayor el riesgo durante las dos primeras décadas de vida (25-31). Entre las madres de pacientes afectados de SPB, osteosarcomas o condrosarcomas, existe una mayor prevalencia a desarrollar cáncer de mama antes de los 40 años de edad (31, 32).

Uno de los componentes principales, pero no el único como se creía inicialmente, es la presencia de mutaciones en el gen supresor tumoral p53, localizado en el

Tabla VI. Principales síndromes genéticos asociados a tumores de partes blandas (21-28).

Síndrome	Herencia	Gen	Malignos	Benignos
<i>Li-Fraumeni</i>	AD	P53	RMS	-
<i>Retinoblastoma</i>	AD	RTB	RMS, FS	Lipomas
<i>Neurofibromatosis tipo 1</i>	AD	NF1	NFS, RMS, SI	NF
<i>Gardner</i>	AD	APC	FS	Desmoides Fibromatosis
<i>Gorlin (SNCB)</i>	AD	PTC	FS, RMS	Fibromas
<i>Esclerosis tuberosa</i>	AD	TSC 1 TSC 2	RMS	Angiofibromas Angiomiolipomas Rabdomiomas Fibromas
<i>Cowden (SHGM)</i>	AD	PTEN	SI	Lipomas Fibromas
<i>Carney</i>	AD	-	Leiomioma-sarcoma	Mixomas, Leiomiomas
<i>Werner (PA)</i>	AD	WRN	RMS, SI	-
<i>Hidronefrosis familiar</i>	AR	-	Sarcoma renal	-
<i>Fibromatosis congénita múltiple</i>	AR	-	FS	Fibromas
<i>Hemocromatosis genética</i>	AR	-	Angio-sarcoma	-

AD: Autosómico dominante. AR: Autosómico recesivo. RMS: Rabdomiosarcoma. FS: fibrosarcoma. NFS: Neurofibrosarcoma. SI: Sarcoma indiferenciado. SNCB: Síndrome nevoide de células basales. SHGM: Síndrome de hamartoma gingival múltiple. PA: Progeria adulta.

cromosoma 17 p13 en las líneas germinales de algunas familias (31). Puede haber un subgrupo de familias con síndrome de Li-Fraumeni con un patrón muy típico de cánceres: alta frecuencia de neoplasias múltiples, osteosarcoma y tumores del sistema nervioso central, asociados siempre con mutaciones específicas del p53 en las células germinales. A pesar de los progresos en la biología molecular todavía no se conoce con exactitud el

Tabla VII. Principales características de los tumores asociados a síndromes genéticos (22, 23).

1. Desarrollo de un cancer en edad más temprana a la habitual para el tipo histológico, generalmente antes de los 40-45 años.
2. Tumor multicéntrico en órganos únicos y bilateral uni o multicéntrico en órganos pares.
3. Aparición de más de un tumor primario de cualquier tipo histológico (maligno o benigno) en la misma persona.
4. Historia familiar de un cáncer del mismo tipo histológico en pacientes de 1º y 2º grado.
5. Alta frecuencia de cáncer de diversos tipos histológicos en miembros familiares.
6. Desarrollo de cáncer en una persona o familia con rasgos dismórficos o anomalías genéticas.

grado de extensión, penetración y la contribución causal del gen p53 en la etiopatogenia de este síndrome (32). No obstante la investigación y detección del gen supresor tumoral p53 tiene implicaciones muy importantes en el origen, monitorización y prevención futura de los miembros familiares afectos (25, 27, 28, 31, 32).

Retinoblastoma

En los supervivientes de la variedad hereditaria de retinoblastoma, los SPB constituyen, después de los osteosarcomas, los tumores que con mayor frecuencia se desarrollan como segundos tumores (33, 34). Los SPB se originan en exceso dentro de las regiones periorbitarias irradiadas pero también en localizaciones distantes, como extremidades inferiores y pacientes que no han recibido radioterapia (35). El gen supresor tumoral que está implicado tanto en la génesis del retinoblastoma como en los SPB secundarios es el gen del retinoblastoma que está localizado en el cromosoma 13q14 (33-36). Además, dicho gen supresor también está deleccionado o mutado en los tejidos tumorales de algunos SPB esporádicos donde los subtipos morfológicos específicos evidencian defectos genéticos, incluyendo translocaciones cromosómicas, mutaciones puntiformes y pérdidas de alelos (34, 36).

Neurofibromatosis tipo 1

Otro síndrome hereditario autosómico dominante asociado a un mayor riesgo de SPB es la neurofibromatosis tipo 1 (37). En la población pediátrica se desarrollan con una frecuencia mayor de la esperada RMS, fibrosarcomas y liposarcomas (37, 38). Después de la segunda década de vida existe una mayor predisposición a aparecer sarcomas neurogénicos (38).

Síndrome de Gardner

Esta modalidad de poliposis adenomatosa familiar incrementa el riesgo a desarrollar un amplio espectro de tumores mesenquimales, incluyendo a tumores desmoides, fibromatosis agresivas y más raramente fibrosarcomas (39, 40).

Otros síndromes genéticos

Los restantes síndromes reflejados en la tabla VI se presentan con menos incidencia que los comentados previamente, remitiendo a los lectores interesados a la bibliografía específica (21-28, 41).

Inmunodeficiencias

En pacientes trasplantados, especialmente renales, que recibieron drogas inmunosupresoras se ha observado un mayor riesgo a presentar SPB como el segundo grupo de tumores más frecuentes después de los linfomas no Hodgkin (42). En los síndromes de inmunodeficiencias primarias congénitas también se ha demostrado una mayor frecuencia de los linfomas y de los SPB (43). Se ha publicado una mayor propensión a desarrollar SPB en los pacientes con leucemia linfocítica crónica, asociación atribuida aparentemente a la inmunodeficiencia que genera este tipo de leucemia (44). También la inmunodeficiencia ligada al linfoma de Hodgkin y al no Hodgkin puede contribuir a un excesivo riesgo de SPB como segundos tumores en los supervivientes a largo plazo de dichos linfomas (45). La variedad más frecuente de SPB en las inmunodeficiencias primarias y secundarias es el sarcoma de Kaposi (SK) (42-45).

La constatación de que los SPB junto con los linfomas no hodgkinianos constituyen la gran mayoría de neoplasias asociadas a las inmunodeficiencias, sugiere la gran importancia de los mecanismos de inmunovigilancia intactos en la génesis y desarrollo de ambos grupos de tumores (43, 45).

Otros factores constitucionales

Las alteraciones en la circulación linfática como edemas y linfedemas crónicos, congénitos o secundarios a vaciamientos ganglionares post-cirugía mamaria se relacionan con un mayor riesgo a desarrollar SPB en dichas localizaciones (19, 46). También se originan con mayor prevalencia en las zonas subyacentes a ulceraciones tórpidas y crónicas (47).

Algunos trabajos han asociado el RMS infantil con una historia materna de abortos, siendo el riesgo mayor a mayor número de abortos (48). La interpretación de estos datos sugiere la existencia de un factor de riesgo común de base genética o exógeno que transplacentariamente afecta al feto en las primeras fases de la gestación (49). Otro factor de la historia obstétrica encontrado en tres estudios epidemiológicos es el mayor riesgo asociado con una edad materna superior a 30 años que curiosamente no se observa en las mayores de 35 años (48, 50, 51).

Existe concordancia de la localización anatómica de RMS pediátricos con malformaciones congénitas. En un estudio necrópsico de 115 niños y adolescentes con RMS, el 32% presentaba una o más anomalías congéni-

tas subyacentes (52). Estos datos también apoyan la hipótesis de un factor común como se ha mencionado con los abortos (9, 52).

FACTORES MEDIOAMBIENTALES

Radiaciones

Radiaciones ionizantes

La exposición fetal intrauterina a rayos X diagnósticos incrementa en dos veces el riesgo a desarrollar RMS infantil (53, 54).

Globalmente una pequeña proporción de SPB son inducidos por el uso de la radioterapia externa (54). En un estudio de cohortes en registros de tumores se observó un incremento significativo de tumores conectivos después de cáncer de mama, ovario, testicular, cuello uterino y linfoma no-hodgkiniano, no siendo significativo en el linfoma de Hodgkin (55). Sin embargo en estudios hospitalarios de cohortes sobre niños y adultos tratados de enfermedad de Hodgkin, se encontraron riesgos mayores al esperado de 40 y 15 veces respectivamente, originándose el SPB sobre la región irradiada (54, 56).

Las mujeres irradiadas para cáncer de mama y ovario, durante los primeros 10 años de evolución presentan un riesgo de 8 a 25 veces mayor al esperado de desarrollar SPB (57). También el riesgo de desarrollar sarcoma uterino está incrementado en supervivientes de cáncer de cuello uterino que han recibido radioterapia (58).

En niños diagnosticados de retinoblastoma bilateral o familiar y en miembros de familias con el síndrome de Li-Fraumeni, se ha descrito un riesgo muy alto de desarrollar SPB radiogénicos después de breves períodos de latencia de cuatro a seis años (59). En las diversas series de pacientes irradiados y en los que aparentemente no coexiste una alteración genética, los SPB se han presentado tras un período de latencia de 2 a 40 años y con un tiempo medio de 8 a 10 años (60).

Los SPB secundarios a la radioterapia habitualmente se diagnostican en estadios más avanzados y con peor grado histológico que los SPB espontáneos (61). En los SPB post-radioterapia se han descrito todas las variedades histológicas, pero la más frecuente es el histiocitoma fibroso maligno. Se han realizado muy pocos estudios para evaluar el riesgo de SPB según la dosis total de irradiación administrada. En el seguimiento a largo plazo de cánceres pediátricos, el 60% de los SPB se originaban dentro del campo de radioterapia y el riesgo era 50 veces mayor al esperado cuando los pacientes habían recibido dosis iguales o superiores a 50 Gy (62).

También se ha sugerido que el nivel de riesgo de segundos tumores podía ser más bajo en pacientes tratados con megavoltaje que con ortovoltaje. Sin embargo, la dosis total es más importante que la modalidad de radioterapia utilizada.

El thorotrast (dióxido coloidal de Thorio) era un radioisótopo alfa emisor que se utilizaba para visualizar antiguamente el sistema vascular (63). Fue abandonado en 1955 cuando se conoció su relación causal con determinados tipos de cáncer, siendo el más frecuente el angiosarcoma hepático (63). El riesgo de desarrollar cáncer hepático, angiosarcoma y carcinoma, estaba relacionado con la dosis total recibida en el tejido hepático, siendo el 30% a los 40 años en el grupo que había recibido más de 20 cc (= 30 rads por año) (63, 64). El número de angiosarcomas inducidos por el thorotrast se incrementó en las décadas de los 70-80, debido al efecto acumulativo de los procedimientos diagnósticos con bajas dosis y a los prolongados tiempos de latencia (63-65). También se describieron diversos tipos histológicos de SPB en los granulomas secundarios a la inyección y/o extravasación del radiofármaco (65). La administración diagnóstica o terapéutica de otras sustancias radioactivas puede inducir SPB en los lugares anatómicos cercanos a su depósito, describiéndose sarcomas laríngeos después del tratamiento de hipertiroidismo con yodo-125, el cual liberaba mayores dosis extratiroideas de radiación ionizante que el yodo-131 (66).

Radiaciones no ionizantes

En algunos estudios sobre la exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia y cáncer infantil se ha encontrado una asociación directa, aunque no significativa, entre los SPB y la mayor exposición domiciliar a dichas radiaciones (67, 68). En un estudio de cohortes sobre trabajadores electricistas potencialmente expuestos a las radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia se evidenció un exceso de prevalencia de SPB superior al esperado (69). La explicación sugerida por los autores consiste en la inmunosupresión y disregulaciones hormonales ocasionadas por la modificación del ritmo circadiano de la melatonina (69). Estos hallazgos han sido documentados y reproducidos en animales de experimentación (68, 69).

Exposiciones ocupacionales

Los herbicidas derivados del ácido fenoxiacético, los clorofenoles y sus derivados, especialmente el 2,3,7,8 -

tetradiclorodibenceno-para-dioxina (2,3,7,8 TCDD) o dioxina, han sido asociados a un mayor riesgo de SPB en poblaciones agrícolas, trabajadores de industrias manufactureras y de plásticos, áreas geográficas expuestas accidentalmente a fugas y entre los veteranos de la guerra del Vietnam (70-78). En Suecia, observaciones clínicas promovieron un estudio de casos controles donde se evidenció un riesgo seis veces mayor de SPB asociado con la exposición ocupacional con ácido fenoxiacético y clorofenoles (74). Posteriormente otros estudios en diferentes países (Dinamarca, Escocia, Italia, Inglaterra, etc), han encontrado una relación directa entre trabajadores agrícolas y forestales, tanto hombres como mujeres, expuestos a dichas sustancias tóxicas y el desarrollo de SPB (75). También se han documentado dichas relaciones en granjeros y trabajadores de industrias manufactureras del ácido fenoxiacético, clorofenoles y dioxinas (71-73). No obstante estos datos no han sido reproducidos en otros trabajos sobre poblaciones potencialmente expuestas (79, 80). Las razones de la inconsistencia de resultados en los estudios de poblaciones expuestas a los herbicidas fenólicos y sus contaminantes pueden ser debidas a la gran diversidad de derivados fenólicos (en EE.UU. predomina el uso agrícola del ácido 2,4-diclorofenoxiacético, mientras que en Suecia el principal herbicida es el 2-metil-4-clorofenoxiacético), extensión e intensidad de la exposición; definiciones variables respecto a los SPB, errores en la memoria al recordar los casos, susceptibilidad individual, insuficiente tiempo de latencia, etc. (81). La realización de estudios con la metodología e infraestructura necesaria para resolver estas hipótesis son extremadamente difíciles por la complejidad de los parámetros poblacionales, industriales, ocupacionales, clínicos, biológicos, toxicológicos y evolutivos (82).

La relación entre la exposición a la dioxina y los SPB es más consistente. En un estudio en EE.UU. con más de 5.000 trabajadores se evidenció un riesgo tres veces mayor al esperado, incrementándose a nueve veces entre las personas con más de un año de exposición y con 20 o más años de latencia (83). En otro estudio de cohortes con más de 19.000 trabajadores de 10 países se encontró un riesgo seis veces mayor entre los 10-19 años de la exposición (84). También se ha descrito un mayor riesgo a desarrollar SPB entre las poblaciones expuestas a dioxinas como resultado de contaminaciones accidentales como las sucedidas en Seveso (Italia) y en Missouri (EE.UU.) (76, 85).

Durante la guerra del Vietnam, las tropas norteamericanas utilizaron como exfoliante el herbicida «Agente Naranja» compuesto de un 50% por el 2, 4, 5-T (ácido

2,4,5-Triclorofenoxiacético) y el restante 50% del 2,4-D (ácido 2,4-Diclorofenoxiacético) (77). A pesar de las dificultades en la verificación de la exposición se ha encontrado un exceso de SPB entre los veteranos de guerra expuestos al herbicida (77, 78).

Otros pesticidas también han sido relacionados a un mayor riesgo de SPB, destacando los insecticidas inorgánicos arsenicales (especialmente con angiosarcomas hepáticos), los insecticidas clorohidrocarbonados, hexaclorobenceno y productos organoclorados (86-88). La exposición al cloruro de vinilo durante los procesos industriales de manufacturación de plásticos de cloruro de polivinilo también se asocia a un mayor riesgo de angiosarcomas hepáticos, precedidos por lesiones de fibrosis hepática (86). La existencia de lesiones hepáticas precursoras también se ha documentado en las exposiciones a compuestos inorgánicos arsenicales y al thoro-trast (63, 65).

Aunque los mecanismos biológicos subyacentes a la asociación entre los SPB y las sustancias químicas que hemos comentado no están suficientemente aclarados, los datos disponibles sugieren que actúan alterando las señales bioquímicas de comunicación intercelular, las vías de replicación celular e inhibiendo la apoptosis (89).

Finalmente, otros estudios de casos controles han relacionado los SPB con otras ocupaciones: trabajadores de mataderos, forestales y en la exposición al formaldehído (90-93). Respecto a los primeros, discernir las posibles causas es muy difícil por la gran cantidad de exposiciones: manipulación de plásticos para envolver la carne, virus y otros organismos zoonóticos potencialmente oncogénicos, diversas sustancias químicas, incluyendo 2, 4, 6-triclorofenol, utilizadas para el pretratamiento del cuero a partir de la piel, etc. (90).

Fármacos

La administración de medicamentos arsenicales inorgánicos, los esteroides androgénicos anabólicos y los compuestos estrogénicos, se han relacionado con el desarrollo posterior de angiosarcoma hepático (94-96).

En los supervivientes de cáncer la aparición de un SPB como segundo tumor es considerado como radiogénico independientemente de la utilización o no de la quimioterapia (60, 61). No obstante existen algunas evidencias que sugieren una posible relación entre los SPB y algunas drogas antineoplásicas (97). En animales de experimentación las perfusiones regionales arteriales de doxorubicina incrementan el riesgo a desarrollar RMS en las zonas anatómicas regionales, siendo el

efecto dosis dependiente (98). En el linfoma de Hodgkin se ha encontrado una prevalencia superior a la esperada de presentar SPB después de la utilización exclusiva de poli quimioterapia (97). En estudios de cánceres secundarios en niños se ha observado un riesgo dos veces mayor a desarrollar SPB entre los pacientes que habían recibido quimioterapia alquilante más radioterapia en comparación a los que sólo habían sido tratados con radiaciones ionizantes (19). Son necesarios más estudios para clasificar si los agentes alquilantes y la doxorubicina contribuyen al desarrollo de SPB secundarios (19, 97).

La utilización de fármacos inmunosupresores en patologías distintas al cáncer y al trasplante, también incrementa el riesgo a desarrollar diversos tipos de SPB, especialmente el SK (99). El uso de antibióticos durante el período neonatal se asocia a un mayor riesgo de RMS pediátricos (100).

Otros factores medioambientales

Algunas observaciones han intentado establecer una relación causal entre traumatismos y SPB, pero las evidencias disponibles sugieren que la injuria local sólo descubre al tumor preexistente y quizás pueda acelerar su crecimiento (101). Se han descrito casos de SPB en las cicatrices quirúrgicas, de quemaduras y en la vecindad de prótesis metálicas para fijar fracturas o implantes óseos. Pero estudios epidemiológicos con grandes casuísticas no han encontrado un riesgo excesivo a presentar SPB o osteosarcomas después de artroplastia de cadera (106, 107).

El riesgo de sarcoma de mama en mujeres con prótesis de silicona está siendo evaluado. La observación de la curva de incidencia para dicho tumor, que presenta un ligero incremento temporal, parece no establecer dicha relación. Pero dada la escasa incidencia de dicho tumor y la baja prevalencia de la exposición, el valor de dicha observación es muy limitado para evaluar la hipotética asociación (108).

La influencia de los factores dietéticos en estos tumores apenas ha sido estudiada (109). Un trabajo de casos controles sugería un riesgo mayor asociado al consumo elevado de productos lácteos y aceites de semillas, así como un riesgo menor con la ingesta abundante de cereales, pan y pastas (110). Otro trabajo encontró una mayor prevalencia de RMS pediátricos entre los consu-

midores de dietas con órganos de animales (hígado, sesos, lengua, molleja, etc.) (51).

Algunos autores han observado una mayor prevalencia de SPB pediátricos en las familias con bajos niveles socioeconómicos (9, 51). El uso del tabaco sin humo (mascado o aspirado) aumenta el riesgo a desarrollar SPB especialmente en el tracto gastrointestinal superior, aparato respiratorio y región cervico-facial (111). El tabaquismo activo o pasivo presenta un ligero incremento, no significativo, de presentar SPB, pero tras la utilización parental se ha descrito un mayor riesgo para desarrollar RMS infantil (51). La interacción entre el tabaquismo y la exposición ocupacional el 2,3,7,8-TCDD es sinérgica respecto al riesgo de SPB (112). El consumo de marihuana y cocaína en períodos superiores a 12 meses previos al nacimiento, aumenta de dos a cinco veces el riesgo a desarrollar RMS infantil, asociándose a malformaciones urogenitales y microcefalia (113).

PREVENCIÓN

El conocimiento actual de los FR asociados a los SPB, aunque muy limitado, tiene implicaciones importantes para la prevención primaria y secundaria (diagnóstico precoz) de estos tumores (17-20). Las personas de mayor riesgo (exposiciones ambientales o terapéuticas a las radiaciones ionizantes, inmunosupresión primaria o secundaria, síndromes genéticos susceptibles, etc.) necesitan, tras una información comprensible y adecuada, la instauración de vigilancia médica apropiada (19). El control evolutivo deberá incluir métodos de diagnóstico por imagen (ecografías y resonancias magnéticas) que eviten las radiaciones ionizantes, para monitorizar el diagnóstico precoz de los SPB y otros tumores asociados. Además de dichas radiaciones se evitará la exposición a compuestos químicos (herbicidas, dioxinas, cloruro de vinilo, etc.) y el consumo de tabaco y otras drogas recreacionales (17, 20). Estas recomendaciones también deben extenderse a todas las poblaciones pediátricas y adultas independientemente de sus FR.

La comunidad científica debe esforzarse en diseñar y realizar estudios futuros para identificar otros FR asociados a los SPB, ya que indudablemente aportarán nuevos datos a la biología, etiología y prevención del cáncer (114).

BIBLIOGRAFÍA

1. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. 3rd edition. St Louis: Mosby; 1995.
2. Wexler LH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 799-829.
3. Miser JS, Triche TJ, Kinsella TJ, Pritchard DJ. Other soft tissue sarcomas of childhood. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 865-88.
4. Ortega JA. Sarcomas de partes blandas en la infancia. En: Madero López I, Muñoz Villa A, eds. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 1ª edición. Madrid: Ediciones Ergón; 1997. p. 537-56.
5. Pappo AS, Parham DM, Rao BN, et al. Soft tissue sarcomas in children. *Semin Surg Oncol* 1999;16:121-43.
6. Pisters PW, Brennan MF. Sarcomas of Soft Tissue. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2273-313.
7. Ruymann FB. Rhabdomyosarcoma in children and adolescents. A review. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1: 621-54.
8. Parham DM, Webber BL, Jenkins JJ, et al. Nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation a simplified system for grading. *Mod Pathol* 1995; 8:705-10.
9. Gurney JG, Young JL Jr, Roffers SD, et al. Soft tissue sarcomas. En: Rier LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL Jr, Bunin JG, eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-95*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub N° 99-4649. Bethesda MD. 1999.
10. Kramarova E, Stiller CA. The International Classification of Childhood Cancer. *Int J Cancer* 1996;68:759-65.
11. Barr FG. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:483-91.
12. Scrabble H, Witte D, Shimada H, et al. Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomas Cancer* 1989;1:23-35.
13. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, et al. SYT-SSY gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 1998;338:153-60.
14. Palumbo JS, Zwerdling T. Soft tissue sarcomas of infancy. *Semin Perinatol* 1999;23:299-309.
15. Santucci M. Soft tissue neoplasmas in children *Pathologica* 2000;92:115-8.
16. Brown ML, Finton L. The economic burden of cancer. En: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, eds. *Cancer Prevention and Control*. 1st edition. New York: Marcel Dekker Inc, 1995. p. 69-81.
17. Keefe KA, Meyskens FL. Cancer Prevention. En: Abeloff MD, Armitage D, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 318-65.
18. Harras A, Edwards BK, Blot WJ, Ries LAG. *Cancer Rates and Risks*. 4th edition. National Institute of Health. National Cancer Institute. NIH Publ N° 96-691. Bethesda, MD. 1996.
19. Zahm SH, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. Soft tissue sarcomas. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford Univ Press; 1996. p. 984-99.
20. Little J. *Epidemiology of Childhood Cancer*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. IARC Sci Publ N° 149. Lyon, France, 1999.
21. Ponder BAJ. Genetic predisposition to cancer. En: Holland JF, Frei III E, Bast RC jr, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR, eds. *Cancer Medicine*. 4th edition. Baltimore: Williams and Willane; 1997. p. 245-60.
22. Lindor NM, Greene MH. The Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1040-71.
23. Ferris i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, et al. Controles familiares en los cánceres hereditarios. *Oncología* 2000;23:3-18.
24. Quesnel S, Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:791-808.
25. Strong LC, Amos CI. Inherited susceptibility. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford Univ Press; 1996. p. 559-83.
26. Ponder BAJ. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet* 1990;6:213-8.
27. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev* 1995;19:219-33.
28. Amos CI, Rubin LA. Mayor gene analysis for disease and disorders of complex etiology. *Exp Clin Immunogenet* 1995;12:141-55.
29. Li FP, Fraumeni JF. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1365-73.
30. Birch JM, Hartley AI, Gricke KJ, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994;54: 1298-304.
31. Kleihues P, Schauble B, Zur-Hausen A, et al. Tumors associated with p53 germ line mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol* 1997;150:1-13.
32. Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:606-11.
33. Moll AL, Imhoff SM, Bouter LM, et al. Second primary tumors in patients with retinoblastoma: a review of the literature. *Ophthalmol Genet* 1997;18:27-34.
34. Li FP, Abramson DH, Tarone DM, et al. Hereditary retinoblastoma, lipoma, and second primary cancers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:83-94.
35. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262-7.
36. Lance WG, Brennan MF, Dudas ME, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. *N Engl J Med* 1990;323:1457-62.

37. Matsui J, Tanimura M, Kabayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993;72:2746-54.
38. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long term follow up of von Recklinghausen neurofibromatosis survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314:1010-5.
39. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-702.
40. Lotfi AM, Dozois RR, Gordon H, et al. Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1989;4:30-6.
41. Mc Kusick JA, Mendelian Inheritance in Man 11th edition. Baltimore: Johns Hopkins Univ Press. 1994.
42. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:1485-91.
43. Spector BD, Perry GS, Kersey JH. Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: Report from the immunodeficiency-cancer registry. *Clin Immunol Immunopathol* 1978;11:12-29.
44. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia. A possible immunologic mechanism. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:337-40.
45. Green MH, Wilson J. Second cancer following lymphatic and hematopoietic cancers in Connecticut 1935-1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:191-7.
46. Dubin HV, Creehan EP, Headington JT. Lymphangiosarcoma and congenital lymphedema of the extremity. *Arch Dermatol* 1974;110:608-14.
47. Fletcher CDM. Soft tissue sarcomas apparently arising in chronic tropical ulcers. *Histopathology* 1987;11:501-10.
48. Ghali MH, Yoo KY, Flannery JT, et al. Association between childhood rhabdomyosarcoma and maternal history of stillbirths. In *J Cancer* 1992;50:365-8.
49. Napalkov NP. Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. *Cancer Detect Prev* 1986;9:1-7.
50. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, et al. Risk factor for soft tissue sarcomas in childhood: a case control study. *Tumori* 1989;75:396-400.
51. Grufferman S, Wang HH, De Long ER, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Int* 1982;68:107-13.
52. Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A, et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: An autopsy study of 115 cases. A report from the Intergrup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:33-9.
53. Grufferman S, Gula M, Olshan A, et al. In utero X-ray exposure and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991;5:A6.
54. Brice JD Jr, Land LE, Preston DL. Ionizing radiation. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford Univ Press; 1996. p. 319-54.
55. Mark RJ, Poen J, Trau LM, et al. Postirradiation sarcoma: A single institution study and a review of the literature. *Cancer* 1994;73:2653-62.
56. Tucker MA, Coleman CN, Cos RS, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988;318:76-81.
57. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:99-112.
58. Czesnin K, Wronkowski Z. Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1978;6:309-15.
59. Li FP. Cancer families: Human models of susceptibility to neoplasia. *Cancer Res* 1988;48:5381-6.
60. Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Postradiation soft tissue sarcomas: An analysis of 53 cases. *Cancer* 1988;62:2330-40.
61. Robinson E, Neugat AJ, Wylie L. Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:233-40.
62. Potish RA, Dehner LP, Haselow RE, et al. The incidence of second neoplasms following megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 1985;56:1534-7.
63. Van Kaick G, Lieberman D, Lorenz D, et al. Recent results of the German thorotrast study. Epidemiologic results and dose effect relationships in thorotrast patients. *Health Phys* 1983;44:299-306.
64. Mays CW. Alpha particle induced cancer in humans. *Health Phys* 1988;55:637-52.
65. Kato I, Kido C. Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late followup period. *Jpn J Cancer Res* 1987;78:1187-92.
66. McKillop JH, Doig JA, Kennedy JS, et al. Laryngeal malignancy following iodine-125 therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1978;2:1177-9.
67. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, et al. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988;128:21-38.
68. Ferris I Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA. Radiaciones electromagnéticas y cáncer. *Conceptos básicos*. *Rev Esp Pediatr* 1998;54:37-46.
69. Tynes T, Andersen A, Langmack F. Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol* 1992;136:81-8.
70. Erikson M, Hardell L, Berg NO, et al. Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: A case-reference study. *Br J Ind Med* 1981;38:27-33.
71. Maroni M, Fait A. Health effects in men from long-term exposure to pesticides. A review of the 1975-1991 literature. *Toxicology* 1993;78:1-180.
72. Johnson ES. Association between soft tissue sarcomas malignant lymphomas and phenoxy herbicides/ chlorophenols: evidence from occupational cohort studies. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14:2149-234.
73. Wingren G, Fredrikson M, Brage HN, et al. Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer* 1990;60:806-11.
74. Hardell L, Sandstrom A. Case-control study: Soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 1979;39:711-7.
75. Balarajan R, Acheson ED. Soft tissue sarcomas in agriculture and forestry workers. *J Epidemiol Comm Health* 1984;38:113-6.

76. Bertazzi P, Pesatori A, Consonni D, et al. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* 1993;4:398-406.
77. Kogan MD, Clapp RW. Soft tissue sarcoma mortality among Vietnam veterans in Massachusetts, 1972 to 1983. *Int J Epidemiol* 1988;17:39-43.
78. National Academy of Sciences. Institute of Medicine: Veterans and Agent Orange: Health Effects of Herbicides Used in Vietnam. Washington: National Academy Press, 1994.
79. Hoar SK, Blair A, Holmer FF, et al. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft tissue sarcoma. *JAMA* 1986;256:1141-7.
80. Serraino D, Franceschi S, LaVecchia C, et al. Occupational and soft-tissue sarcoma in northeastern Italy. *Cancer Causes Control* 1992;3:25-30.
81. Blair A, Zahm SH. Herbicides and cancer: A review and discussion of methodologic issues. En: Band P, ed. *Recent Results in Cancer Research: Occupational Cancer Epidemiology*. New York: Springer-Verlag, 1990. p.132-45.
82. Whittemore AS. Quantitative risk assessment. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford Univ Press 1996. p. 116-26.
83. Fingerhut MA, Helperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991;324:212-8.
84. Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA, et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy and chlorophenols. *Lancet* 1991;338:1027-32.
85. Mc Connell R, Anderson K, Russell W, et al. Angiosarcoma porphyria cutanea tarda and probably chloracne in a worker exposed to waste oil contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Br J Ind Med* 1993;50:699-703.
86. Popper H, Thomas LB, Telles NC, et al. Development of hepatic angiosarcoma in men induced by vinyl chloride, thorotrast, and arsenic. *Am J Pathol* 1978;92:349-76.
87. Hardell L. Hexachlorophene exposure in a young patient with soft tissue sarcoma. *Br J Ind Med* 1992;49:743-4.
88. Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, et al. Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. *Int J Cancer* 1994;56:200-3.
89. Blair A, Axelson O, Franklin C, et al. Carcinogenic effects of pesticides. En: Baker SR, Wilkinson CF, eds. *Advances in Modern Environmental Toxicology: The Effects of Pesticides on Human Health*. Princeton: Princeton Scientific Publ N° 18; 1990. p. 201-60.
90. Pearce N, Smith AH, Reif JS. Increased risks of soft tissue sarcoma, malignant lymphoma, and acute myeloid leukemia in abattoir workers. *Am J Ind Med* 1988;14:63-72.
91. Stayner LT, Elliot L, Blade L, et al. A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am J Ind Med* 1988;13:667-81.
92. Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD, et al. Occupational risk factors for sarcoma subtypes. *Epidemiology* 1999;10:300-6.
93. Reif J, Pearce N, Kawachi I, et al. Soft-tissue sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma and other cancers in New Zealand forestry workers. *Int J Cancer* 1989;43:49-54.
94. Falk H, Caldwell GG, Ishak KG, et al. Arsenic related hepatic angiosarcoma. *Am J Ind Med* 1981;2:43-50.
95. Ham JM, Pirola RC, Crouch RL. Hemangioendothelial sarcoma of the liver associated with long-term estrogen therapy in a men. *Digest Dis Sci* 1980;25:879-83.
96. Falk H, Thomas LB, Popper H, et al. Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 1979;2:1120-3.
97. Halperin EL, Greenberg MS, Suit HD. Sarcoma of bone and soft tissue following treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:232-6.
98. Vant Hoff SC, Van Dijk WJ, Buys WJ, et al. Conditional oncogenicity of perfused adriamycin in the tourniquet-isolated rat limb. *Carcinogenesis* 1986;7:178-89.
99. Klepp O, Dahl O, Stenwig JT. Association of Kaposi's sarcomas and prior immunosuppressive therapy. *Cancer* 1978;42:2626-30.
100. Hartley AL, Birch JM, Mc Kinney PA, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): case-control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1988;58:838-42.
101. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24:504-14.
102. Dijkstra MD, Balm AJM, Gregor RT, et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck associated with surgical trauma. *J Laryngol Otol* 1995;109:126-9.
103. Fletcher CDM. Soft tissue sarcomas apparently a rising in chronic tropical ulcers. *Histopathology* 1987;11:501-10.
104. Lee YS, Pho RWH, Nather A. Malignant fibrous histiocytoma at site of metal implant. *Cancer* 1984;54:2286-9.
105. Swann M. Malignant soft-tissue tumors at the site of a total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1984;66:629-31.
106. Morgan RW, Elcock M. Artificial implants and soft tissue sarcomas. *J Clin Epidemiol* 1995;48:545-9.
107. Nyren O, McLanghlin JK, Gridley G, et al. Cancer risk after hip replacement with metal implants: A population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:28-33.
108. Engel A, Lamm SH, Lai SH. Human breast sarcoma and human breast implantation: A time trend analysis based on SEER data, 1973-1990. *J Clin Epidemiol* 1995;48:539-44.
109. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer* 1997;27:256-60.
110. Serraino D, Franceschi S, Talamini R, et al. Non-occupational risk factors for adult soft-tissue sarcoma in northern Italy. *Cancer Causes Control* 1991;2:157-64.
111. Zahm SH, Blair A, Holmes FF, et al. A case-control study of soft tissue sarcoma. *Am J Epidemiol* 1989;130:665-74.
112. Cook RR. Dioxin, chloracne, and soft tissue sarcoma. *Lancet* 1981;1:618-9.

113. Grufferman S, Schwartz AG, Ruyman FB, et al. Parent's use of cocaine and marihuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993;4:217-24.
114. Clark NM, Becker MH. Health education and health promotion in cancer prevention. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd. New York: Oxford Univ Press; 1996. p. 1410-21.

Correspondencia:

Josep Ferrís i Tortajada
Unidad de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario «La Fe»
Avda. de Campanar, 21
46009 Valencia
E-mail: saludmedioambiental@hotmail.com
ferris_jos@gva.es

Fecha de envío: 3 de octubre de 2001
