

Genética del cáncer infantil

JAVIER ALONSO^a Y ANA SASTRE^b

^aOncLab. Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM. Madrid.

^bUnidad de Hematología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

fjaviera@iib.uam.es; 37361@eresmas.net

El cáncer es una enfermedad genética, caracterizada por la acumulación de mutaciones en 2 grandes grupos de genes que controlan el crecimiento celular: los oncogenes o genes, los cuales en su versión mutada se encuentran en una forma activa que favorece el desarrollo del tumor, y los genes supresores de tumores, en los que su inactivación mediante una mutación favorece la aparición del tumor.

La identificación de las alteraciones genéticas en estos genes no sólo es imprescindible para un mejor conocimiento de la patología molecular de los tumores, sino que también comienza a tener aplicaciones directas en la práctica clínica. Entre estas aplicaciones se encuentran las siguientes:

- La identificación de portadores con mutaciones germinales que predisponen al desarrollo de tumores hereditarios.
- La identificación de marcadores moleculares de gran utilidad para el diagnóstico del tumor.
- La caracterización de anomalías genéticas relacionadas con el pronóstico de la enfermedad.

A continuación, expondremos una serie de ejemplos que nos ayudarán a valorar la importancia de la identificación de estas alteraciones y su implicación en el tratamiento de los tumores pediátricos.

Puntos clave

La identificación de mutaciones germinales en pacientes con cáncer hereditario es de una importancia clave para el consejo genético y la identificación de pacientes con un riesgo elevado de desarrollar el tumor.

En las leucemias infantiles, la presencia de determinadas alteraciones cromosómicas tiene, en algunos casos, un claro significado pronóstico, mientras que en otros condiciona el tratamiento.

La identificación de translocaciones cromosómicas específicas de tipo tumoral es fundamental para el diagnóstico diferencial de tumores de Ewing, rhabdomyosarcomas y otros sarcomas infantiles.

El neuroblastoma es el primer tumor sólido en el que una alteración molecular, la amplificación del oncogén *N-Myc*, ha sido incorporada a los protocolos de tratamiento.

Genética de los tumores hereditarios

Hay una serie de alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo de determinados tumores en la infancia. En la mayoría de estas neoplasias y síndromes asociados, las mutaciones tienen lugar en los denominados genes supresores de tumores (tabla 1), aunque algunos síndromes se asocian a mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN (p. ej., *Xeroderma pigmentosum* y ataxia-telangiectasia). De todos ellos, el retinoblastoma¹ representa uno de los tumores mejor estudiados, y servirá para ilustrar la importancia de la realización de estudios genéticos en pacientes con tumores hereditarios (fig. 1).

En el 40% de los casos de retinoblastoma, los pacientes presentan una mutación germinal (presente en todas las células del organismo) en el gen del retinoblastoma *RBI*, que puede ser transmitida a la descendencia. Estas mutaciones predisponen al desarrollo del tumor con una elevada penetrancia del 90%, ya que una segunda mutación en una célula de la retina en el otro alelo normal es suficiente para el desarrollo del tumor. La mayoría de los pacientes con

Tabla 1. Tumores hereditarios de la infancia con mutaciones germinales en genes supresores de tumores

Gen	Localización cromosómica	Síndrome hereditario asociado	Tumores asociados
<i>RBI</i>	13q14	Retinoblastoma familiar	Retinoblastoma, osteosarcoma
<i>p53</i>	17p13	Li-Fraumeni	Sarcomas, tumores cerebrales
<i>NF-1</i>	17q11	Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromas, sarcomas, gliomas
<i>NF-2</i>	22q12	Neurofibromatosis tipo 2	Schwanomas, meningiomas
<i>WT-1</i>	11p13	Síndrome de WAGR Denys-Drash	Tumor de Wilms
<i>WT-2</i>	11p15	Wiedemann-Beckwith	Tumor de Wilms
<i>PTEN</i>	10q23	Síndrome de Cowden	Glioblastoma
<i>DPC4</i>	18q21	Poliposis juvenil	Páncreas, colon

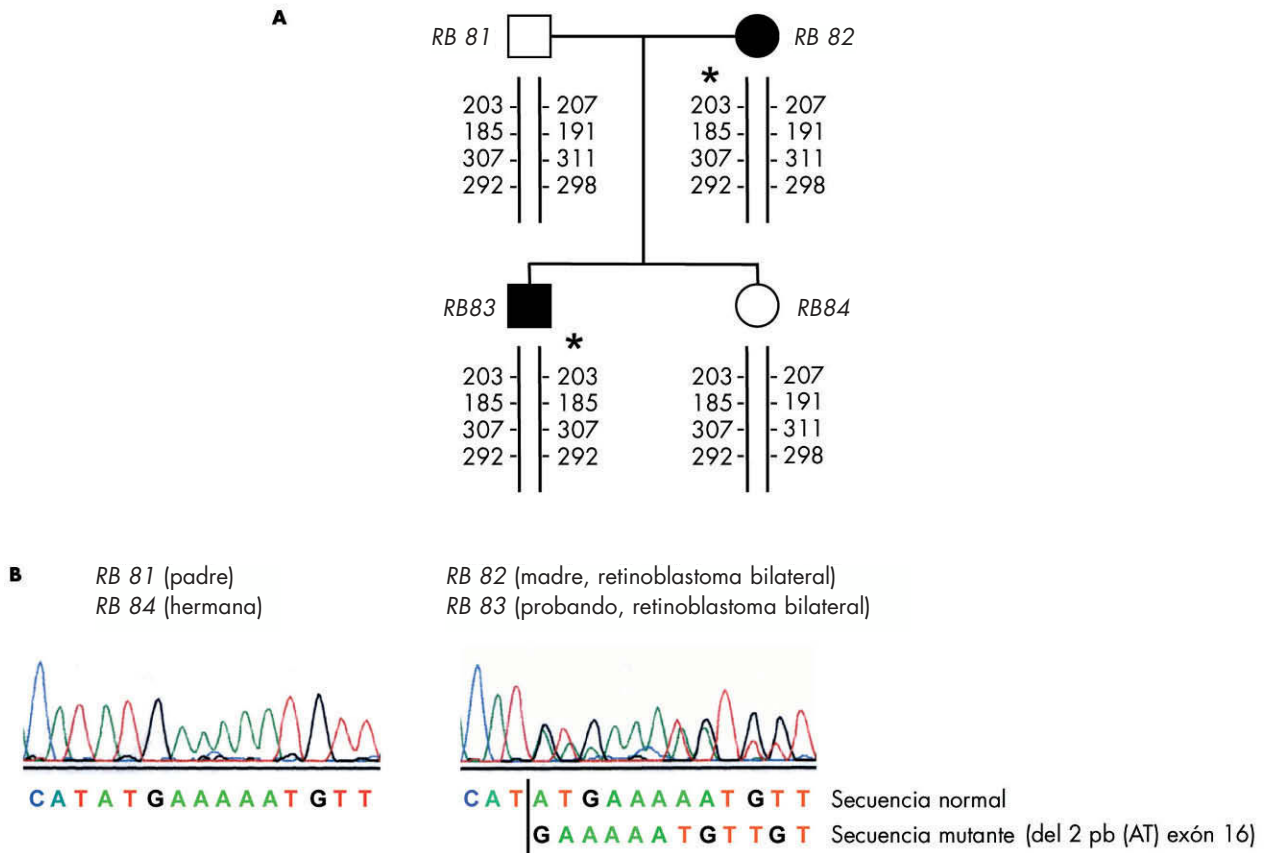


Figura 1. El estudio genético permite la identificación de pacientes con riesgo o no de desarrollar retinoblastoma. A) Estudio genético en una familia con madre (RB 82) e hijo (RB 83) afectados de retinoblastoma bilateral. El estudio, llevado a cabo con marcadores microsatélites polimórficos, permite determinar el haplotipo que segrega con la enfermedad (asterisco). Obsérvese, sin embargo, que ambos padres comparten los mismos haplotipos, lo que hace imposible determinar si la hermana del probando (RB 84) es también portadora de la mutación (los números representan el tamaño en pares de bases de los productos de la reacción en cadena de la polimerasa correspondientes a los diferentes alelos del marcador polimórfico). B) El estudio mediante secuenciación directa del gen permite identificar la mutación en el ADN de sangre periférica del probando y de la madre (una delección de 2 bases en el exón 16 del gen que da lugar a una proteína truncada no funcional). La mutación no está presente en la hermana, lo que permite descartar que tenga un riesgo incrementado de desarrollar retinoblastoma.

mutaciones germinales presenta tumores bilaterales que aparecen en edades inferiores al año, aunque también se presentan dentro de este grupo casos unilaterales y de aparición más tardía. El 60% restante no presenta mutaciones germinales en el gen del retinoblastoma y su forma de aparición es siempre unilateral.

Aunque el estudio de las alteraciones genéticas en el gen de retinoblastoma es relativamente complejo, la identificación de las mutaciones germinales representa una serie de ventajas, que sin duda justifican su análisis². Así, el estudio genético en pacientes con retinoblastoma nos permitirá: a) determinar si la alteración genética fue esporádica o heredada de los padres, y contribuir, por tanto, al consejo genético documentado de la familia; b) determinar, en los casos familiares de la enfermedad, qué individuos dentro de una familia son portadores de la mutación y cuáles no (de esta forma, sólo los pacientes portadores de la mutación son susceptibles de seguimiento convencional, lo que aumenta las probabilidades de detección temprana) y, c) reducir el coste asociado al

seguimiento convencional, al identificar a los pacientes de alto riesgo³. En algunos casos, la identificación de la mutación puede tener implicaciones pronósticas. Por ejemplo, determinadas mutaciones en el gen *RB1* que afectan a los sitios de reconocimiento para el procesamiento del ARN mensajero parecen estar asociadas a fenotipos menos agresivos de la enfermedad⁴ (afección de un solo ojo o aparición tardía del tumor).

Estas ventajas pueden ser trasladadas a otros tumores con componente hereditario de la infancia (tabla 1).

Alteraciones genéticas en tumores pediátricos: implicaciones en el diagnóstico, el pronóstico y la elección del tratamiento

La identificación de determinadas alteraciones cromosómicas, y en concreto la identificación de translocaciones cromosómicas específicas del tumor, ha resultado un gran avance en el diagnóstico diferencial de numerosas neoplasias infantiles. Estas translocaciones dan lugar, en la mayoría de los casos, aunque no siempre, a la aparición de proteínas quiméricas (o de fusión) que

funcionan como oncogenes, fomentando el crecimiento descontrolado de las células. Los ejemplos más claros los tenemos en los tumores hematopoyéticos y en los sarcomas (tablas 2 y 3).

En las leucemias de la infancia, sobre todo en las linfoblásticas, se ha demostrado que determinadas anomalías cromosómicas

Tabla 2. Alteraciones cromosómicas más frecuentes en las leucemias infantiles

	Alteración cromosómica	Genes implicados	Fenotipo	Frecuencia	Características y pronóstico
Leucemia aguda linfoblástica	t(4;11)(q21;23)	<i>MLL-AF4</i>	B inmadura	60-80% < 1 año 5-10% > 1 año	Lactantes Hiperleucocitosis Mal pronóstico
	t(1;19)(q23;p13)	<i>PBX1-E2A</i>	Pre-B	5-6%	Hiperleucocitosis Mal pronóstico
	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC/IGH</i>	B madura	1-5%	Frecuente afectación extramedular Buen pronóstico
	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR/ABL</i>	B inmadura	4%	Edad > 10 años Hiperleucocitosis Mal pronóstico
	t(12;21)(p12;q22)	<i>TEL/AML1</i>	Línea B Línea T	25%	Parece relacionarse con buen pronóstico
Leucemia aguda no linfoblástica	t(15;17)(q21;q21)	<i>PML-RARα</i>	Promielocítica (M3)	7-10%	Buen pronóstico asociando ATRA al tratamiento
	Inv(16)(p13;q22)	<i>CBFβ-MYH11</i>	Varios	6-10%	Buen pronóstico
	t(9;11)(p21;q23)	<i>MLL-AF9</i>	Más frecuentes en monocíticas	18-23%	Significado incierto

ATRA: ácido transretinoico.

Tabla 3. Alteraciones genéticas con significado pronóstico o utilidad diagnóstica en los tumores sólidos infantiles más significativos

Neoplasia	Alteración genética y gen implicado	Valor diagnóstico/pronóstico
Meduloblastoma	Monosomía del brazo corto del cromosoma 17 (17p), gen <i>HIC</i>	Mal pronóstico
	Expresión elevada de <i>HER2</i> (producto del oncogén <i>c-erb B-2</i>)	Mal pronóstico
	Amplificación del gen <i>c-Myc</i>	Mal pronóstico
	Expresión elevada de TrkC (receptor de la neurotrofina-3)	Buen pronóstico
Neuroblastoma	Delección 1p	Mal pronóstico
	Amplificación <i>N-Myc</i>	Mal pronóstico
	Hiperploidía	< 1 año: buen pronóstico > 1 año: mal pronóstico
Tumor de Wilms	Pérdida de heterocigosidad en 16p y 1p	Mal pronóstico (resultados preliminares)
	Ganancia 1q	Mayor riesgo de recaída
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14)/ <i>PAX3-FOXO1A</i>	Diagnóstico diferencial
	t(1;13)(p36;q14)/ <i>PAX7-FOXO1A</i>	Diagnóstico diferencial Mal pronóstico
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)/ <i>EWS-FLI1</i> t(21;22)(q22;q12)/ <i>EWS-ERG</i> t(7;22)(p22;q12)/ <i>EWS-ETV1</i> t(17;22)(q21;q12)/ <i>EWS-E1AF</i> t(2;22)(q33;q12)/ <i>EWS-FEV</i>	Diagnóstico diferencial Algunas variantes asociadas con un peor pronóstico

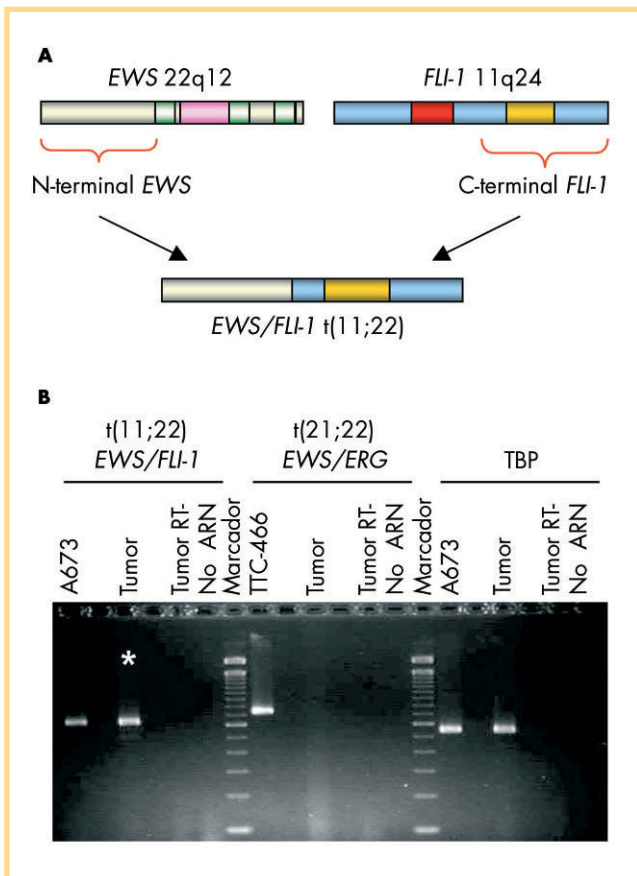


Figura 2. A) La translocación $t(11;22)$, característica de los tumores de la familia Ewing da lugar a la fusión de la región N-terminal del gen EWS, localizado en el cromosoma 22, con la región C-terminal del gen FLI-1, un factor de transcripción localizado en el cromosoma 11. Se forma de esta manera una nueva proteína quimérica con propiedades oncogénicas. B) Esta alteración puede ser detectada de manera muy sensible mediante la técnica de transcripción reversa y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). En la figura se muestra un tumor positivo para la translocación $t(11;22)$ (asterisco). Las líneas celulares A673 y TTC-466 son células derivadas de tumores de Ewing, positivas respectivamente para las translocaciones $t(11;22)$ y $t(21;22)$. TBP es un gen control expresado en todas las células. Los carriles marcados como RT- y no ARN representan controles negativos.

tienen un claro significado pronóstico, y condicionan el tipo de tratamiento que el paciente recibirá en cada caso (tabla 2)⁵⁻¹². Un ejemplo muy significativo son las alteraciones estructurales del gen *MLL* (gen de leucemia linfoides-mieloide), localizado en el cromosoma 11q23, que se observan en un 60-80% de los niños menores de 1 año con leucemia aguda linfoblástica (LAL)⁵, y sólo en el 5-10% de los pacientes de más edad. El reordenamiento *MLL* más frecuente es la $t(4;11)(q21;23)$, que fusiona los genes *MLL* y *AF4*. Los niños menores de 1 año que presentan esta alteración tienen supervivencias muy limitadas (10-30%) con quimioterapia convencional. El mal pronóstico asociado a la presencia de la $t(4;11)$ determina que en estos pacientes

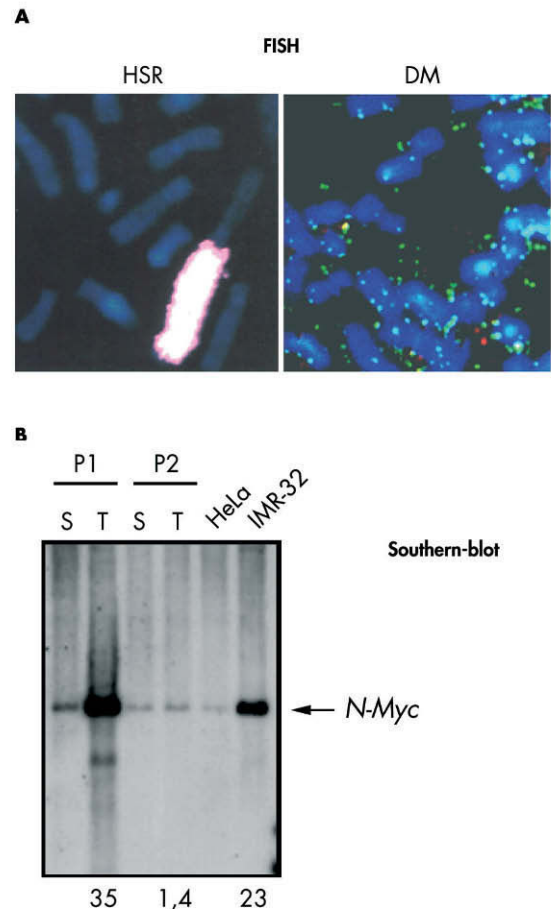


Figura 3. Ejemplos de técnicas para la detección de la amplificación del N-MYC en el neuroblastoma. A) Hibridación fluorescente in situ (FISH) con una sonda específica para el oncogén N-Myc. En el caso de la izquierda, la amplificación se observa en el mismo cromosoma (estos casos se denominan HSR (homogenous staining regions), mientras que en el de la izquierda la amplificación se aprecia como pequeños cromosomas independientes que portan el oncogén N-Myc, conocidos como dobles minutas. B) La amplificación de N-Myc también puede ser detectada mediante Southern-blot, comparando el número de copias de N-Myc en la muestra tumoral (T), frente a un ADN control, normalmente el ADN extraído de una muestra de sangre del mismo paciente (S). En la figura se muestra un neuroblastoma con amplificación (P1) y otro sin ella (P2). Las células HeLa, sin amplificación de N-Myc son usadas como controles negativos. Las células IMR-32 derivan de un neuroblastoma con aproximadamente 23 copias de N-Myc y son utilizadas aquí como control positivo. Los números de la parte inferior del gel indican el número de copias del oncogén N-Myc en las muestras respectivas.

se realice un trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH) en primera remisión, procedimiento que en otras LAL de la infancia se reserva para situaciones de muy alto riesgo o de recidiva. Otro ejemplo similar es la $t(9;22)(q34;q11)$, que origina el

llamado cromosoma Philadelphia (Ph); se presentan en más del 95% de las leucemias mieloides crónicas (LMC), pero también se encuentra en un 4% de niños con LAL, en los cuales determina un mal pronóstico. La t(9;22) ocasiona la formación del gen híbrido *BCR/ABL*, que se puede detectar por la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y por la transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), lo que supone una gran ayuda para monitorizar la enfermedad mínima residual (EMR). Clínicamente, se corresponde con pacientes mayores de 10 años, inmunofenotipo B inmaduro (pero también puede ser T), hiperleucocitosis al diagnóstico y frecuente afección del sistema nervioso central. Responden mal a la quimioterapia y tienen mal pronóstico (supervivencias del 20-30%). En general, como en el ejemplo anterior, también se opta por el TPH en primera remisión si se dispone de donante compatible, y si no es así, se administra quimioterapia más intensiva que en otros grupos de LAL^{6,7}.

En el caso de las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL), las anomalías citogenéticas se encuentran en un 70-80% de los pacientes^{8,9}. Algunas se asocian de forma característica a determinados tipos de la clasificación FAB de las LANL, y su presencia comienza a asociarse en varios estudios a un mejor o peor pronóstico. Éste es, quizá, el mejor ejemplo de cómo un hallazgo citogenético determina el tratamiento: la t(15;17), en la que se fusiona el gen *PML* del cromosoma 15 con el gen del receptor alfa del ácido retinoico (*RARα*) del cromosoma 17, se asocia a la LANL M3 o promielocítica. Administrando ácido transretinoico (ATRA) al paciente en el que se detecta esta translocación se consigue que los promielocitos blásticos maduren, de forma que el tratamiento combinado con ATRA y quimioterapia ha mejorado sensiblemente el pronóstico de la LANL M3 con la t(15;17)¹⁰.

La identificación de alteraciones cromosómicas en tumores sólidos ha resultado también ser fundamental para una correcta clasificación del tumor y, por tanto para la elección del protocolo terapéutico (tabla 3). Por ejemplo, los tumores de la familia Ewing se caracterizan por la presencia de translocaciones cromosómicas que dan lugar a la fusión del gen *EWS* con algunos miembros de la familia de factores de transcripción ets. La más frecuente de estas alteraciones es la translocación t(11;22) que da lugar a la fusión de los genes *EWS* (22q12) y *FLI-1* (11q24), en una nueva proteína quimérica con capacidad oncogénica¹³. Hay además varios tipos de combinaciones entre los genes *EWS* y *FLI-1*, algunos de los cuales parecen estar asociados con un peor pronóstico de la enfermedad¹⁴. Además, la presencia de éstas y otras translocaciones específicas de tipo tumoral resulta de gran ayuda para el diagnóstico diferencial de sarcomas de Ewing, rhabdomyosarcomas, linfomas y otros tipos de sarcomas que, desde el punto de vista morfológico, pueden resultar muy similares y difíciles de diferenciar (fig. 2)¹⁵.

Ya que estas translocaciones cromosómicas, y sus correspondientes productos de fusión, son exclusivas de las células tumorales, su identificación es de gran utilidad también para la detección y monitorización de la enfermedad mínima residual. Así, la presencia de células tumorales en la médula ósea en pacientes con tumor de Ewing, identificada mediante la técnica de RT-PCR, se asocia con un pronóstico desfavorable en pacientes con enfermedad localizada al

diagnóstico¹⁶.

El neuroblastoma (NB) es el primer tumor sólido infantil en el cual el análisis genético y molecular ha permitido identificar varias anomalías específicas con valor pronóstico¹⁷, y que condicionan el tipo de tratamiento que recibirá el paciente. La más importante es la amplificación del protooncogén *N-Myc*¹⁸, localizado en la porción distal del brazo corto del cromosoma 2 (fig. 3). El gen *N-Myc* se halla amplificado en tumores en estadios avanzados (el 30-40% de los estadios 3 y 4) y se asocia con una progresión rápida y un mal pronóstico, independientemente de otros factores. Por ello, en los actuales protocolos de tratamiento se estratifica a los pacientes en función de que haya o no amplificación del *N-Myc*. Los pacientes que en la biopsia inicial presenten dicha amplificación recibirán un tratamiento quimioterápico más intensivo.

Otras alteraciones presentes en los NB incluyen las siguientes:

1. La pérdida de la heterocigosidad por delección de una porción variable del brazo corto del cromosoma 1 que siempre incluye la banda 1p36. Se cree que representa la pérdida de un posible gen supresor del NB. La delección 1p se encuentra, sobre todo, en tumores de estadios avanzados¹⁹.
2. Analizando el contenido en ADN de las células del NB se puede encontrar un índice de ADN elevado (hiperploidía), cuyo significado pronóstico es diferente según la edad del niño: en lactantes, si no se acompaña de amplificación del *N-myc*, se asocia con estadios precoces y buena respuesta a la quimioterapia, pero en niños mayores de 1 año la hiperdiploidía suele estar asociada a otras alteraciones estructurales ya mencionadas (pérdida de 1p) y tiene peor pronóstico. Un índice de ADN normal se encuentra en estadios avanzados y presenta mala respuesta a la quimioterapia²⁰.

En muchos otros tumores pediátricos se ha descrito una gran variedad de alteraciones citogenéticas, pero aún no ha podido establecerse con certeza una correlación entre la morfología del tumor, su comportamiento biológico y los hallazgos citogenéticos y moleculares, de forma que aún no es posible establecer grupos de riesgo definidos basados en estas técnicas, como en el caso del NB. Algunos ejemplos de estas alteraciones moleculares en diferentes neoplasias de la infancia se encuentran recogidos en la tabla 3²¹⁻²⁸.

Perspectivas futuras

Aunque los avances en el laboratorio nos están permitiendo configurar un mapa cada vez más detallado de las alteraciones genéticas más frecuentes en los tumores pediátricos, y las relaciones de éstas con el pronóstico de la enfermedad, todavía hoy no disponemos de la suficiente información que nos permita estratificar con mayor eficacia a los pacientes y predecir con más fiabilidad la respuesta al tratamiento. Sin duda, el mayor conocimiento del genoma humano, y la disponibilidad de técnicas de alto rendimiento para el estudio de alteraciones genéticas y perfiles de expresión, como los *microarrays* o chips de ADN, contribuirán significativamente a un mayor conocimiento de la genética y la patología molecular de los

tumores infantiles.

En un futuro no muy lejano, seremos además capaces de determinar, no sólo qué tumores responderán mejor a un tratamiento, sino también, y no menos importante, predecir qué tratamientos resultarán más o menos tóxicos para el paciente (farmacogenética). La identificación de los polimorfismos genéticos asociados con estos aspectos permitirá una aplicación más racional de los protocolos terapéuticos, lo que redundará en un mayor beneficio para el paciente, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Newsham IF, Hadjistilianou T, Cavenee WK. Retinoblastoma. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetics basis of human cancer. 2nd ed. New York. Mc Graw-Hill; 2002. p. 357-86.
2. ● Richter S, Vandezande K, Chen N, Zhang K, Sutherland J, Anderson J, et al. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 2003;72:253-69.
3. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, Detsky AS. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1996;39:301-7.
4. Alonso J, García-Miguel P, Abelaíras J, Mendiola M, Sarret E, Vendrell MT, et al. Spectrum of germline RB1 gene mutations in spanish retinoblastoma patients: Phenotypic and molecular epidemiological implications. *Hum Mut.* 2001;14:412-22.
5. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol.* 2002;117:306-14.
6. Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, Sensel NG, Kraft P, Steinherz PG, et al. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer.* 1998;83:2030-9.
7. ●● Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;342:998-1006.
8. Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, Heerema NA, Le Beau M, Alonzo TA, et al. Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia.* 2002;16:601-7.
9. Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, Behm FG, Gresik MV, Steuber CP, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood.* 1999;94:3707-16.
10. ●● Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel MT, Miclea JM, Chastang C, et al. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1995;85:2643-53.
11. Loh ML, Rubnitz JE. TEL/AML1-positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:345-52.
12. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1990;76:117-22.
13. Kovar HK. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors after their genetic union. *Current Opin Oncol.* 1998;10:334-42.
14. De Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:1248-55.
15. Barr FG, Chatten J, D'Cruz CM, Wilson AE, Nauta LE, Nycum LM, et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *JAMA.* 1995;273:553-7.
16. Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21:85-91.
17. ● Brodeur GM, Azar C, Brother M, Hiemstra J, Kaufman B, Marshall H, et al. Neuroblastoma. Effect of genetic factors on prognosis and treatment. *Cancer.* 1992;70:1685-94.
18. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T. Neuroblastoma with DNA amplification and rearrangement in the N-myc gene region. *Cancer Res.* 1991;51:1946-51.
19. Caron H, Van Sluis P, De Kraker J, Bokkerink J, Egeler M, Laureys G, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1996;334:225-30.
20. Ambros PF, Ambros IM, Strehl S, Bauer S, Luegmayr A, Kovar H, et al. Regression and progression in neuroblastoma. Does genetics predict tumour behaviour? *Eur J Cancer.* 1995;31A:510-5.
21. Rood BR, Zhang H, Weitman DM, Cogen PH. Hypermethylation of HIC-1 and 17p allelic loss in medulloblastoma. *Cancer Res.* 2002;62:3794-7.
22. Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, Biegel JA, Sutton LN, Rorke LB, et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res.*

Bibliografía recomendada

Malkin D, Friend SH. Screening for cancer susceptibility in children. *Curr Opin Pediatr.* 1994;6:46-51.

Revisión que analiza los principales tumores hereditarios de la infancia, tanto desde un punto de vista genético como de las implicaciones éticas y sociales de los estudios moleculares en pacientes y familiares.

Shing DC, Coleman N. Cytogenetic abnormalities in solid tumors of childhood. *Curr Diag Pathol.* 2003;9:39-47.

Se abordan, de forma resumida y clara, las alteraciones citogenéticas y moleculares en los tumores sólidos infantiles más frecuentes, y sus implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias infantiles.

Silverman LB, Sallan SE. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2003;10:290-6.

Revisión de los diversos factores pronósticos que actualmente están considerándose en el diseño de los protocolos de tratamiento en las leucemias linfoblásticas, con especial atención a la importancia creciente que en este aspecto tiene la citogenética.