

## Exposición a factores ambientales y riesgo de tumores en el sistema nervioso central en niños: revisión sistemática y metaanálisis

### *Exposure to environmental factors and risk of tumours in the central nervous system of children: A systematic review and meta-analysis*

### *Exposição a fatores ambientais e risco de tumores no sistema nervoso central em crianças: revisão sistemática e meta-análise*

**María M. Morales Suárez-Varela<sup>a,b,c</sup>, Adriana Lorena Sánchez-Vergara<sup>a</sup>, Nuria Rubio-López<sup>a,b,c</sup>, Agustín Llopis-González<sup>a,b,c</sup>**

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública Epidemiología. Universitat de València.

<sup>b</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>c</sup> Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP-FISABIO), Valencia, España

**Cita:** María M. Morales Suárez-Varela, Adriana Lorena Sanchez-Vergara, Nuria Rubio-López, Agustín Llopis-González. Rev. salud ambient. 2014;14(2):74-86.

**Recibido:** 3 de junio de 2013. **Aceptado:** 28 de octubre de 2014. **Publicado:** 15 de diciembre de 2014.

**Autor para correspondencia:** Dra. María M Morales Suarez-Varela.

Correo e: [María.M.Morales@uv.es](mailto:María.M.Morales@uv.es)

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública Epidemiología. Universitat de València. Avenida Vicente Andrés Estelles, sn. 46100 Burjassot, Valencia, España. Tel: +34 963 544 951

**Financiación:** Ninguna.

**Declaración de conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

**Declaraciones de autoría.** Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

## Resumen

Se analiza el riesgo de tumores en el sistema nervioso central en niños en relación con la exposición a factores ambientales como radiaciones (ionizantes, no ionizantes), sustancias químicas (pesticidas, productos de belleza, contaminantes atmosféricos) y alimentos. Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis con estudios identificados en la búsqueda de PubMed (1987-2013). Los resultados obtenidos a partir de los valores de OR muestran que el riesgo de tumores en el sistema nervioso central en niños se asocia significativamente con la exposición de los padres y que el periodo prenatal es una ventana crítica para varios de los factores ambientales considerados. Aunque la fracción de riesgo atribuible a cada factor aún se desconoce, el análisis estadístico permitió determinar asociaciones significativas para factores químicos como pesticidas (OR: 1,93; IC 95 % 1,51-2,47), contaminantes atmosféricos (OR: 1,45; IC 95 % 1,17-1,80) y alimentos con compuestos N-nitroso (OR: 1,96; IC 95 % 1,40-2,73) especialmente durante la exposición prenatal.

**Palabras clave:** factores ambientales; tumores; sistema nervioso central; exposición parental; contaminación atmosférica; radiaciones; sustancias químicas.

## Abstract

We analyzed the risk of tumors in the central nervous system of children in relation to exposure to environmental factors such as radiation (ionizing, non-ionizing), chemicals (pesticides, cosmetics, air pollutants) and foods. We performed a systematic review and meta-analysis of studies identified through a PubMed search (1987-2013). The results obtained from OR values show that the risk of tumors in the central nervous system of children is significantly associated with parental exposure and that the prenatal period is a critical window for several of the environmental factors considered. Although the risk fraction attributable to each factor is still unknown, a statistical analysis allowed to determine significant relations for chemical factors such as pesticides (OR:

1.93; 95% IC 1.51-2.47), air pollutants (OR: 1.45; 95% IC 1.17-1.80) and foods with N-nitrous compounds (OR: 1.96; 95% IC 1.40-2.73) especially for prenatal exposure.

**Keywords:** environmental factors; tumors; central nervous system; parental exposure; air pollution; radiations; chemicals.

## Resumo

Analisa-se o risco de tumores no sistema nervoso central em crianças e a relação com a exposição a fatores ambientais como radiações (ionizantes e não ionizantes), substâncias químicas (pesticidas, produtos de beleza, poluentes atmosféricos) e alimentos. Realizou-se uma revisão sistemática e uma meta-análise com estudos identificados através de pesquisa realizada na PubMed (1987-2013). Os resultados obtidos a partir dos valores OR mostram que o risco de tumores no sistema nervoso central em crianças tem uma associação significativa com a exposição dos pais. Mostram também que o período pré-natal é uma janela crítica para vários dos fatores ambientais considerados, ainda que a fração de risco atribuível a cada fator seja desconhecida, a análise estatística permitiu encontrar associações significativas nos fatores químicos como pesticidas (OR: 1.93; IC 95 % 1.51 - 2.47), poluentes atmosféricos (OR: 1.45; IC 95 % 1.17- 1.80) e alimentos que contêm compostos N-nitroso (OR: 1.96; IC 95 % 1.40 -2.73), especialmente durante a exposição pré-natal.

**Palavras chave:** fatores ambientais; tumores no sistema nervoso central; exposição parental; poluição atmosférica; radiações; substâncias químicas.

## INTRODUCCIÓN

Cada año se registran en España unos 1500 nuevos casos de cáncer en niños de menos de 15 años. De ellos, del 15 al 20 % corresponden a tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) siendo el más frecuente el meduloblastoma. Los tumores del SNC incluyen todos aquellos tumores que asientan tanto en el encéfalo como en la médula espinal. La exposición a ciertos tipos de factores ambientales se sospecha pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de tumores en el SNC<sup>1</sup>.

Se definen como factores ambientales, los agentes físicos, químicos y biológicos presentes en el entorno de los individuos, entre estos factores se examinan las exposiciones a radiaciones ionizantes, campos electromagnéticos, incluido el uso de teléfono móvil, exposición a productos químicos y gases de combustión entre otros. Las causas más establecidas de los tumores del SNC son los factores genéticos y las radiaciones ionizantes, pero esto sólo justificaría menos del 5 % de las causas<sup>2</sup>.

Existe una creciente evidencia de que la exposición a insecticidas puede estar involucrada en la etiología de estos tumores del SNC. Algunos insecticidas como bifentrina, fipronil, permetrina y tetrametrina son considerados por la Agencia de protección medioambiental americana (US Environmental Protection Agency) como posibles carcinógenos humanos<sup>3</sup>. La exposición de los padres antes o durante el embarazo también puede afectar a las células germinales o al desarrollo del feto, dañando el ADN y predisponiendo al desarrollo del cáncer. Residuos de algunos pesticidas han sido identificados en sangre del

cordón umbilical, pelo del neonato y meconio<sup>4-10</sup>, así como exposiciones posteriores al nacimiento se han relacionado con tumores del SNC en niños<sup>11,12</sup>.

El objetivo de nuestro estudio ha sido realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de casos y controles que permita agrupar la información disponible relacionada con la exposición a factores ambientales y el desarrollo de tumores en el SNC en niños. Esta revisión está basada en una búsqueda de la literatura en el periodo 1987-2013.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de los estudios publicados acerca de exposiciones ambientales y tumores del SNC en niños, fueron identificados a través de la revisión sistemática de la literatura en PubMed; entre 1987 y 2013. Las búsquedas fueron realizadas utilizando los términos descriptores «childhood brain tumors» OR «central nervous system», AND «risk factor», «radiation», «magnetic field», «parental exposure» AND «diet». Se realizó una revisión sistemática con la finalidad última de realizar un metaanálisis no con un objetivo meramente académico, sino de aplicación de la validez externa de sus conclusiones a una realidad medioambiental.

El tipo de exposición considerada incluye la de los padres, antes y durante el embarazo y la exposición de los niños después del nacimiento. De los 520 artículos identificados solo se revisaron los que eran en inglés y teníamos acceso al original. Como resultado quedaron 44 estudios y todos ellos fueron revisados a fondo. Debido a la gran cantidad de factores ambientales considerados en los diferentes estudios, se agruparon en 4 categorías:

factores físicos, factores químicos, alimentación y animales de granja. En la categoría de factores físicos se incluyeron las radiaciones ionizantes y no ionizantes; en los factores químicos, pesticidas, productos de belleza, contaminación atmosférica, tabaco y alcohol, las otras dos categorías no se subdividieron.

Analizamos si los estudios incluidos compartían un *efecto tamaño* en común según su diseño, es decir, si el estadístico era extraído de la misma población estudiada o no. Las variables ordinales fueron reordenadas a dicotómicas y estas fueron extraídas como un todo o nada y analizadas mediante un *coeficiente de razón de ventajas* u *odds ratio* con su IC al 95 % para cada una de las exposiciones estudiadas. Se ha realizado un análisis estratificado por las 4 categorías de exposición anteriormente indicadas (factores físicos, factores químicos, alimentación y animales de granja) en relación con tumores del SNC en niños. Se confeccionó un *Forest plot* para las variables utilizadas. Se utilizó el paquete estadístico Meta-Analysis MIX 2.0.

## RESULTADOS

Cuarenta y cuatro artículos cumplían los criterios de inclusión para la revisión sistemática. Las características de cada estudio se muestran en las tablas 1; exposición a factores físicos, 2; exposición a factores químicos, y 3; exposición a alimentos y animales de granja.

### a. FACTORES FÍSICOS

#### Radiaciones ionizantes

Para evaluar la exposición prenatal a fuentes de rayos X y la relación con los tumores del SNC en niños, fue

llevado a cabo un estudio con registros de niños menores de 15 años, nacidos entre 1975 y 1984 y diagnosticado con tumores del SNC<sup>13</sup>. Se encontró que la exposición prenatal a rayos X no parece aumentar el riesgo de tumores del SNC en general. Sin embargo, en el subgrupo de tumores primitivos de origen neuroectodérmico (TPNE), se encontró un aumento del riesgo (OR: 1,88; IC 95 % 0,92-3,83). Por otro lado, un estudio realizado en Gran Bretaña<sup>14</sup>, muestra una asociación significativa entre las dosis de radiación proporcionada por escáneres de tomografía computarizada (TC) de la médula ósea y el cerebro y la incidencia posterior de leucemia y tumores cerebrales.

Aunque la exposición, de moderada a alta dosis de radiación ionizante (RI), es actualmente el único riesgo ambiental establecido para tumores cerebrales y del sistema nervioso central, no está claro si esta relación es diferente en todos los subtipos de tumores, según el sexo o la edad a la que se presenta la exposición, o en el rango de exposición. La última revisión realizada<sup>4</sup> evidencia que el papel de la RI en la etiología de los tumores cerebrales varía de acuerdo a las diferentes características del tumor y aunque no se especifica el riesgo para niños, los rangos de edad analizados van de los 8 meses a los 26 años de edad, concluye que en las investigaciones realizadas se asocian las dosis de exposición y el exceso de riesgo de tumores del SNC. En general, las radiaciones ionizantes se asocian más con el riesgo de meningioma en comparación con glioma. La asociación positiva entre la exposición a radiación ionizante y el riesgo de glioma fue más fuerte para edades más jóvenes y con mayores tiempos de exposición<sup>15</sup>.

Tabla 1. Factores físicos

	Referencia	Nº Casos	Nº Controles	OR (IC 95 %)	IC	RR	p
Radiaciones ionizantes	Stålberg <sup>13</sup>	600	600	1,88	0,92 - 3,83	-	
	Pearce <sup>14</sup>	176 587				0,023	< 0,001
Radiaciones no ionizantes	Saito <sup>16</sup>	55	99	10,9	1,05 - 113		
	Gurney <sup>17</sup>	133	270	0,9	0,5 - 1,5		
	Bunin <sup>18</sup>	318	318	3,4	1,2 - 9,7		
	Kroll <sup>19</sup>	6584			0,43 - 1,51	0,8	
	Hardell <sup>20</sup>	2159	2162	5,2	2,2 - 11		
	Aydin <sup>21</sup>	352	646	1,26	0,7 - 2,28		
	Stålberg <sup>22</sup>	512	524	0,94	0,73 - 1,20		
Kim <sup>23</sup>	2884	3082	0,41	0,05 - 3,10			

Tabla 2. Factores químicos

	Referencia	Nº Casos	Nº Controles	OR (IC 95 %)	IC	p
Pesticidas	Cordier <sup>36</sup>	251	601	2,2	1,0-4,7	
	Pogoda <sup>25</sup>	224	218	1,7	1,1 - 2,6	
	Reynolds <sup>54</sup>	2189	4335	1,59	0,87 - 2,89	
	Chen <sup>26</sup>	272	272	0,5	0,2 - 0,9	
	Shim <sup>24</sup>	526	526	1,9	1,2 - 3,0	
	Searles Nielsen <sup>27</sup>	201	285	2,7	1,2 - 5,9	
	Greenop <sup>28</sup>	303	941	4,58	1,39 - 15,14	
Productos de belleza	Preston-Martin <sup>31</sup>	209	209	1,6		0,02
	Holly <sup>29</sup>	540	801	1,9	0,5 - 7,0	
	Efird <sup>30</sup>	1218	2223	0,86	0,73 - 1,0	
	Chen <sup>26</sup>	272	272	1,7	1,0 - 2,8	
	Hemminki <sup>33</sup>	948	948	2,59		< 0,10
	Johnson <sup>34</sup>	449	998	3	1,1 - 8,5	
	Feingold <sup>35</sup>	252	222	1		
	Bunin <sup>37</sup>	321	321	8,9	1,1 - 71,1	
	Cordier <sup>36</sup>	251	601	3,2	1,0 - 10,3	
	Knox <sup>39</sup>	22 458				0,0001
	Cordier <sup>32</sup>	1218	2223	1,4	1,1 - 1,7	
	Knox <sup>39</sup>	22 458				
	Choi <sup>40</sup>	382	382	1,72	1,05 - 2,82	
Peters <sup>41</sup>	306	950	1,62	1,12 - 2,34		
Tabaco	Norman <sup>43</sup>	540	801	1,2	0,9 - 1,5	
	Filippini <sup>44</sup>	1218	2223	1,2	1,0 - 1,5	
	Milne <sup>45</sup>	302	941	0,99	0,7 - 1,4	
Alcohol	Bunin <sup>49</sup>	321	321	4	1,1 - 22,1	

Tabla 3. Alimentos y animales de granja

	Referencia	Nº Casos	Nº Controles	OR (IC 95 %)	IC	p
Alimentos	Bunin <sup>48</sup>	166	166	1,7	1,02 - 2,89	
	Bunin <sup>49</sup>	155	155	1,5		0,1
	Gurney <sup>46</sup>	56	94	1,1	0,5 - 2,6	
	Mueller <sup>50</sup>	540	801	2,6	1,3 - 5,2	
	Mueller <sup>51</sup>	836	1485	5,7	1,2 - 27,2	
	Pogoda <sup>47</sup>	1218	2223	2,5	1,1 - 5,8	
Animales de granja	Bunin <sup>49</sup>	321	321	3,7	0,8 - 23,9	
	Christensen <sup>52</sup>	646	646	0,4	0,19 - 0,88	

### **Radiaciones no ionizantes**

El papel de la radiación no ionizante en la etiología de los tumores del SNC en humanos es controvertido. Se han realizado diversos estudios de exposiciones a campos electromagnéticos (CEM) tanto en hogares como a nivel laboral. En un estudio realizado en Japón con niños diagnosticados con tumores cerebrales, se observó un riesgo elevado para niveles de exposición semanal a campos CEM en el dormitorio por encima de 0,3 o 0,4  $\mu\text{T}^{16}$ , sin embargo, este resultado debe ser interpretado con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra analizada. En el área de Seattle en Estados Unidos, al evaluar la relación entre la aparición de tumores cerebrales infantiles y la exposición a posibles fuentes de CEM residenciales<sup>17</sup>, se tuvieron en cuenta factores como la proximidad a líneas de alta tensión de energía residenciales y el uso de aparatos eléctricos o fuentes de calefacción eléctrica por parte de la madre durante el embarazo y por el niño antes del diagnóstico, se concluyó que el riesgo de ocurrencia de tumores cerebrales infantiles no aumentó con el incremento de la exposición y no se encontraron aumentos del riesgo al evaluar una exposición "siempre" frente a "nunca" para el uso de mantas eléctricas, camas de agua o fuentes de calefacción eléctrica, resultados que coinciden con otro estudio<sup>18</sup> en donde no se encontró ninguna asociación con el riesgo de tumores cerebrales infantiles para este tipo de exposición pero sí se observó relación entre la exposición del padre a fuentes de calor durante los 3 meses previos al embarazo y el riesgo de meduloblastoma (MB) y tumor primitivo de origen neuroectodérmico (TPNE), tanto para el uso de saunas, como otras fuentes de calor, con indicio de una relación dosis-respuesta. Un estudio que evaluó la exposición específica a los campos electromagnéticos de alto voltaje de las líneas de alta tensión cerca del lugar de residencia del niño con el riesgo de tumores malignos (intracraneales e intramedulares)<sup>19</sup>, refuerzan los resultados obtenidos anteriormente y evidencian baja asociación. Los resultados en general, no apoyan la hipótesis de que la exposición a campos electromagnéticos de alta intensidad como líneas de energía, fuentes de calefacción eléctrica o algunos tipos de aparatos eléctricos se asocie con la posterior aparición de tumores cerebrales infantiles.

En cuanto al uso de teléfonos móviles, un estudio llevado a cabo entre 1997 y 2003, evaluó el riesgo de tumores cerebrales infantiles y el uso de teléfonos móviles e inalámbricos<sup>20</sup> y mostró un mayor riesgo de astrocitoma en los casos en que el teléfono móvil había sido usado durante más tiempo por el mismo lado de la cabeza donde se localizaba el tumor y durante más de 10 años (OR: 3,3; IC 95 % 2,0-5,4) y para teléfonos inalámbricos (OR: 5,0; IC 95 % 2,3-11,0), además, el riesgo

fue más elevado para los casos en los que el primer uso fue con menos de 20 años de edad, para teléfonos móviles (OR: 5,2; IC 95 % 2,2-12,0) y teléfonos inalámbricos (OR: 4,4; IC 95 % 1,9-10,0). El estudio denominado "CEFALO" que ha sido el primero en evaluar el uso de teléfonos móviles y el riesgo de tumores cerebrales en niños y adolescentes<sup>21</sup>, consistió en un análisis multicéntrico de casos y controles realizados en Dinamarca, Suecia, Noruega y Suiza concluyó que los niños que comenzaron a utilizar los teléfonos móviles al menos 5 años antes de ser diagnosticados, no estaban en mayor riesgo en comparación con aquellos que nunca habían utilizado regularmente los teléfonos móviles (OR: 1,26; IC 95 % 0,70-2,28). Además, no se observó relación entre la ubicación de los tumores y las áreas del cerebro que reciben la mayor cantidad de exposición. Hay que tener en cuenta que estos resultados se basaron en el tiempo transcurrido desde la suscripción del teléfono móvil a un operador y no con el tiempo de uso referido por los niños y jóvenes, debido a la dificultad para medir una exposición tan específica.

Un estudio llevado a cabo en Suecia, analizó la posible relación entre el riesgo de tumor y la exposición prenatal a ultrasonidos<sup>22</sup>. No se encontraron efectos cancerígenos por la exposición en este y otros estudios anteriores pero los autores recomiendan tener en cuenta que los datos de exposición fueron tomados de los registros entre los años 1970 y 1980, cuando los niveles de intensidad de salida para aparatos de ultrasonido eran en promedio 20  $\text{mW}/\text{cm}^2$  pero en el año 1993, la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos estableció un límite de 720  $\text{mW}/\text{cm}^2$  para cualquier tipo de ecografía, debido a esto, se sospecha que la exposición a energías mucho más altas en la actualidad, comparadas con 20 o 30 años atrás, en combinación con exploraciones más frecuentes, y el uso de la ecografía Doppler, puedan significar posibles efectos adversos, y debería ser evaluado en el futuro.

En Corea del Sur, se realizó un estudio para evaluar la relación entre leucemia y cáncer cerebral en niños y la exposición a radiación por radio frecuencia AM (RRF)<sup>23</sup>, se encontró que el riesgo de cáncer cerebral infantil no parece estar asociado con la distancia al transmisor de radio más cercano o con el nivel de exposición. Hay que destacar que uno de los puntos fuertes de esta investigación fue la evaluación de la exposición usando un programa de predicción desarrollado para este estudio que fue validado mediante mediciones reales de la intensidad del campo magnético y eléctrico en puntos próximos a los transmisores de radio. La mayoría de los estudios epidemiológicos similares, utilizaron únicamente la distancia como una medida aproximada de la exposición a RRF.

Finalmente, de los 10 estudios que se identificaron y se revisaron, fueron incluidos en el metaanálisis 6 estudios, con un total de 9982 pacientes (4713 casos y 5269 controles). El resultado del metaanálisis estableció un OR: 1,11; IC 95 % 0,90-1,37 (Figura 1).

**b. FACTORES QUÍMICOS**

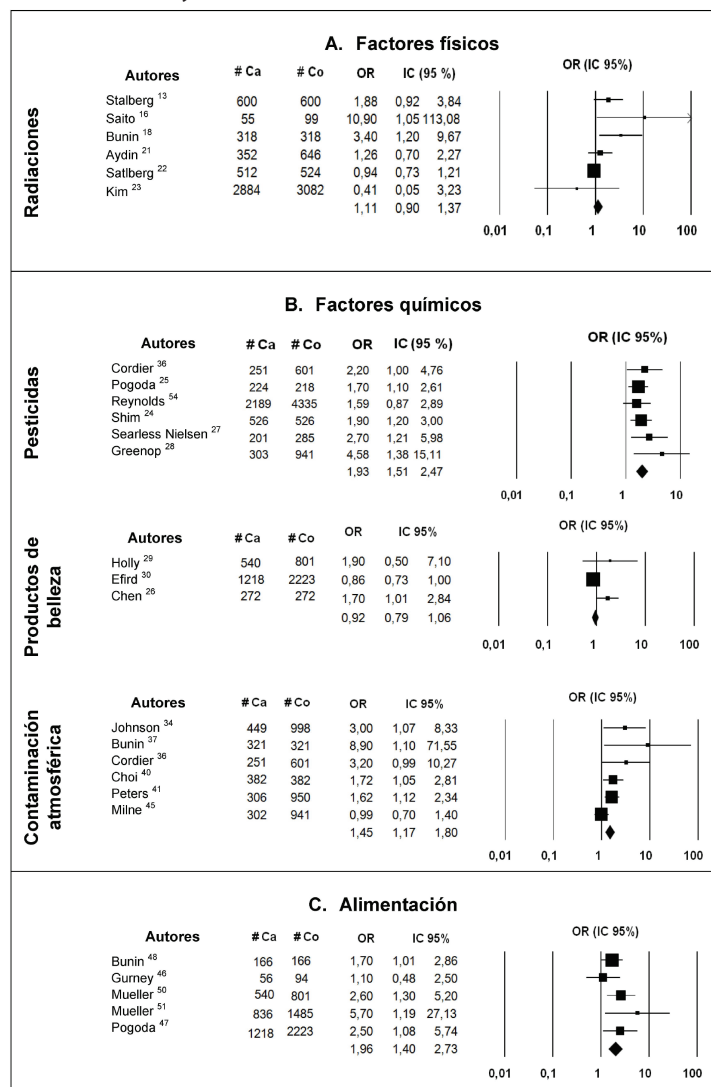
Pesticidas

El cáncer en los niños por la exposición a plaguicidas domésticos fue sugerido por primera vez por los informes de casos de cáncer y leucemia, tras el uso de insecticidas y herbicidas, en el año 1978. Cuando se utilizan pesticidas, hay un gran potencial de exposición para los niños, debido a la cantidad de tiempo que pasan en contacto con el suelo, al aire libre o con los animales

domésticos los cuales pueden estar asociados con mayores niveles de pesticidas órganofosforados (OP) y carbamatos que pueden ser sustancias inhibidoras de la acetilcolinesterasa (AChE).

De los 8 estudios que se revisaron, fueron incluidos 6 en el metaanálisis, con un total de 10 600 pacientes (3694 casos y 6906 controles). El resultado del metaanálisis estableció un OR: 1,93; IC 95 % 1,51-2,47 (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de estudios relacionados con la incidencia de tumores en el SNC en niños y el efecto del factor de exposición: agrupación de OR estimados y sus intervalos de confianza del 95%



### **De uso agrícola o por exposición ocupacional**

A partir de los registros de cáncer en los cuatro estados de la costa del Atlántico EE.UU., se analizaron 526 casos de tumores del SNC diagnosticados en menores de 10 años de edad y se evaluó su posible relación con la exposición a insecticidas, herbicidas y fungicidas de uso doméstico o por el ambiente laboral de los padres durante un periodo de 2 años antes del nacimiento<sup>13</sup>. Se encontró un riesgo significativo de astrocitoma asociado a la exposición a herbicidas de uso doméstico (OR: 1,9; IC 95 % 1,2-3,0), mientras que se observó poca asociación con tumores primitivos de origen neuroectodérmico (TPNE), para cualquiera de los tipos de plaguicidas o fuentes de exposición consideradas. Sin embargo, se debe tener en cuenta las limitaciones en la evaluación de la exposición y el tamaño de las muestras.

### **Domésticos**

En Los Ángeles, Estados Unidos, los casos de niños menores de 19 años, diagnosticados entre 1984 y 1991 con: un tumor cerebral primario, los nervios craneales, o meninges craneales, fueron relacionados con el riesgo de exposición a pesticidas domésticos<sup>25</sup>. Se encontró que la única exposición que produjo un aumento significativo del riesgo de tumores cerebrales infantiles fue la exposición prenatal a los productos para el control de pulgas y garrapatas, especialmente entre los niños diagnosticados a edades más jóvenes (menos de 5 años). Además, el riesgo parecía limitarse principalmente a los aerosoles y no a champú, polvos y collares. En este estudio los autores reconocieron que un pequeño tamaño de la muestra (45 casos) impide un análisis significativo. Un estudio<sup>26</sup> del año 2006, en el que se analizan diferentes sustancias químicas, incluidos los pesticidas, no aportó ninguna prueba sólida que apoye la hipótesis de que la exposición tanto de los padres como del niño a los pesticidas domésticos esté asociada con un mayor riesgo de tumores cerebrales infantiles y sugiere que las asociaciones deben ser confirmadas en estudios posteriores. Un estudio<sup>27</sup> realizado con niños diagnosticados con un tumor primario del cerebro, los nervios craneales o las meninges ha sugerido que los insecticidas actuarían sobre el sistema nervioso desarrollando tumores cerebrales infantiles y que las características genéticas individuales podrían modificar el metabolismo de estas sustancias químicas. Se analizó la posible asociación con algunos polimorfismos genéticos funcionales (PON1<sub>C108T</sub>, PON1<sub>Q192R</sub>, PON1<sub>L55M</sub>, BCHE<sub>A539T</sub>, FMO1<sub>C-9536A</sub>, FMO3<sub>E158K</sub>, ALDH3A1<sub>S134A</sub> y GSTT1) debidos a la exposición a pesticidas de uso doméstico. Los resultados sugieren que la exposición infantil a pesticidas organofosforados y posiblemente

a un insecticida carbamato, en combinación con una capacidad reducida para su desintoxicación, puede estar asociada con el riesgo de tumores cerebrales infantiles.

El uso de plaguicidas en el hogar, como ha sido indicado en un estudio de 2013<sup>28</sup>, sugiere que los tratamientos profesionales de control de plagas en el hogar, durante el año previo al embarazo, pueden estar asociados con un mayor riesgo de tumores en el SNC en el niño, especialmente para gliomas de alto grado (OR: 4,58; IC 95 % 1,39-15,14). Además se encontró evidencia para la exposición laboral paterna a los pesticidas en el periodo antes del embarazo y un mayor riesgo. Por otro lado, se encontró poca evidencia para el riesgo de tumores cerebrales cuando los tratamientos fueron realizados después del nacimiento del niño.

### **Productos de belleza**

El potencial impacto sobre la salud pública por el uso de ciertos tipos de productos para belleza, especialmente tintes para pelo y sustancias con compuestos N-nitrosos, ha llevado a realizar diferentes investigaciones epidemiológicas, con resultados de todo tipo. Un estudio llevado a cabo en la costa oeste de los EE.UU. analizó el uso de productos para teñir en pelo y el riesgo de tumores del SNC en pacientes menores de 20 años de edad, entre 1984 y 1991<sup>29</sup>. En general, el uso de tintes permanentes, temporales u oscurecedores de pelo 1 mes antes, o durante el embarazo, o durante trimestres específicos, no se asociaron con el riesgo de tumores cerebrales infantiles, resultados que difieren de los encontrados en otro estudio<sup>26</sup> que señala un riesgo significativamente alto para la exposición materna a tintes de cabello durante 1 mes antes del embarazo (OR: 1,7; IC 95 % 1,0-2,8) o durante la lactancia materna (OR: 1,5; IC 95 % 1,0-2,2 para niños y OR: 1,7; IC 95 % 1,1-2,6 para niñas). Otro resultado a tener en consideración es el riesgo dos veces mayor (OR: 2,0; IC 95% 0,83-4,7) observado para el uso exclusivo de tintes semi-permanentes durante el mes antes o durante el embarazo<sup>29</sup>. A pesar de los resultados significativos, no evidencian una relación dosis-respuesta. En el año 2005, en el marco del programa de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) se realizó un estudio con casos de tumores del SNC en niños, registrados en 9 centros de siete países y se analizó su relación con la exposición materna prenatal y pregestacional a productos de belleza y trabajos relacionados con la belleza como colorantes para el cabello, lacas, soluciones para ondulado permanente, cremas faciales para maquillaje de base entre otros<sup>30</sup>. No se obtuvo una asociación positiva entre tumores del SNC infantil y el uso de maquillaje facial de las madres como cremas de base durante el embarazo. Sin embargo, en

un estudio anterior se observó un incremento del riesgo significativo de tumores del SNC en niños de madres que habían utilizado maquillaje facial con sustancias precursoras de compuestos N-nitrosos<sup>31</sup>. También se observó una relación significativa para tumores del SNC relacionado con el uso de otros productos de belleza como jabones y pasta dental entre otros, lo que amplía la posibilidad de exposición. Pese a los análisis parciales con resultados positivos, se deben interpretar con cautela dada la medición imprecisa de la exposición y la pequeña cantidad de datos dentro de esta categoría.

Finalmente, fueron incluidos 3 estudios en el metaanálisis de los 14 estudios que se revisaron con un total de 5326 pacientes (2030 casos y 6906 controles). El resultado del metaanálisis estableció un OR: 0,92; IC 95 % 0,79-1,06 (Figura 1).

### **Contaminación atmosférica**

La evidencia experimental sugiere que la exposición de los padres a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que se produce principalmente a través de humo de tabaco, por exposición ocupacional y contaminación del aire, podría aumentar el riesgo de cáncer en la infancia. En el marco del programa SEARCH, se realizó un estudio para evaluar la exposición de los padres a HAP durante el periodo de 5 años antes del nacimiento y el riesgo de tumores en el SNC en niños<sup>32</sup>. Se obtuvo que la exposición ocupacional del padre a HAP antes de la concepción, estaba asociada con un mayor riesgo de todos los tumores cerebrales infantiles (OR: 1,3; IC 95 % 1,1-1,6) y de los tumores astrogliales (OR: 1,4; IC 95 % 1,1-1,7), estos últimos asociados también con el hábito de fumar del padre (OR: 1,4) en comparación con los no fumadores, mientras que la exposición ocupacional materna a HAP antes de la concepción o durante el embarazo no se asoció con ningún tipo de tumores del SNC en niños. Estos resultados confirman los encontrados en varios estudios anteriores<sup>33-36</sup>. En el último de ellos<sup>36</sup> se encontró asociación significativa de la exposición paterna a solventes y HAP con el riesgo de tumores del SNC en niños (OR: 2,0; IC 95 % 1,0-4,0), y además, encontró una relación entre madres con exposición elevada a solventes y riesgo de TPNE (OR: 3,2; IC 95 % 1,0-10,3) y para tumores astrogliales (OR: 2,3; IC 95 % 0,9-5,8). Otro estudio<sup>37</sup> confirma estos hallazgos específicamente para la exposición de madres a queroseno con asociaciones significativas para astrocitoma (OR: 8,9; IC 95 % 1,1-71,1).

La relación observada entre el riesgo de tumores del SNC en niños y la exposición paterna a HAP, puede sugerir que la exposición antes de la concepción paterna, en lugar de la exposición pasiva materna a HAP, constituye

un factor de riesgo importante. Estas correlaciones sugieren que los efectos mutagénicos se pueden producir durante la espermatogénesis<sup>38</sup> y pueden ser una causa del aumento de la incidencia de tumores en la descendencia. En Gran Bretaña, se realizó un estudio para determinar la relación entre el lugar de nacimiento de niños muertos por leucemia y otros tipos de cáncer con la exposición a gases de combustión, partículas y compuestos orgánicos volátiles (COV)<sup>39</sup>. Se encontraron riesgos significativos de tumores de SNC en niños, dentro del radio de 1 Km para cualquier punto de emisión de las sustancias consideradas (1,3-butadieno, CO, PM10, dioxina, benzopirenos, benceno), resultado que apoya los encontrados en un estudio<sup>40</sup> realizado en la costa Atlántica de los Estados Unidos en donde se observó un riesgo elevado de tener niños con cáncer cerebral para madres que vivían alrededor de 1 milla hasta un punto de emisión de 1,3-butadieno y óxido de etileno, sustancias definidas como carcinógenas. Sin embargo, los resultados se ven afectados por el pequeño tamaño de la muestra.

En Australia, se realizó un estudio para evaluar la exposición laboral a gases de combustión y el riesgo de tumores del SNC en niños<sup>41</sup>. Los resultados muestran que los padres que trabajan cerca de equipos con motores diésel, incluyendo automóviles, camiones, maquinaria pesada y generadores, aproximadamente en el momento de la concepción, tuvieron niños con un mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales. Además, se determinó un incremento en el riesgo para las madres expuestas a humos de escape de motores diésel en cualquier momento antes del nacimiento de su hijo. Los humos derivados de la combustión de diésel y que figuren como carcinógenos humanos por la IARC, han sido los únicos gases de escape que se han relacionado con el riesgo de tumores del SNC en niños. En Gran Bretaña, fue analizada la influencia de las emisiones de gases procedentes de incineradores y el riesgo de cáncer infantil<sup>42</sup> y se observaron riesgos para tumores en niños que habían nacido alrededor de 5 Km desde incineradores de residuos hospitalarios y municipales.

Finalmente fueron incluidos 6 estudios en el metaanálisis que se revisaron con un total de 6204 pacientes (2011 casos y 4193 controles). El resultado del metaanálisis estableció un OR: 1,45; IC 95 % 1,17-1,80 (Figura 1).

### **Tabaco**

Una investigación llevada a cabo en la Costa este de los Estados Unidos, para determinar la relación entre la exposición prenatal a humo de tabaco y el riesgo de



tumores cerebrales infantiles<sup>43</sup> no encontró asociación significativa para madres fumadoras antes o durante el embarazo, pero sí fue descrito un leve aumento del riesgo (OR: 1,2; IC 95 % 0,9-1,5) para padres fumadores durante el embarazo y para la exposición pasiva de la madre al humo de tabaco (OR: 1,2; IC 95 % 0,95-1,6). Un estudio del programa SEARCH de la IARC, evaluó la asociación entre tumores del SNC en el niño y la exposición de los padres al tabaco<sup>44</sup>. Los datos empleados de nueve centros de 7 países, cubrieron principalmente la década de 1980 y principios de 1990. No se encontró relación entre el tabaquismo materno o paterno antes o durante el embarazo o la exposición materna al humo del tabaco durante el embarazo y el riesgo de tumores cerebrales infantiles. Un estudio de 2013, realizado con casos diagnosticados entre 2005 y 2010 en Australia<sup>45</sup> confirma los resultados anteriores y no describe un aumento del riesgo de tumores del SNC en niños de padres expuestos a tabaco antes o durante el embarazo.

### ***Alcohol***

Se analizaron 155 casos de gliomas astrocíticos y 166 casos de PNET y su relación con diferentes tipos de exposiciones. De los productos estudiados solo la cerveza se asoció con un aumento significativo del riesgo para cualquier tipo de tumor especialmente para PNET (OR: 4,0 IC 95 % 1,1-22,1)<sup>37</sup> debido a su contenido de compuestos N-nitrosos, mientras que se encontró poca relación con la exposición durante la gestación para otro tipo de bebidas con alcohol.

### **C. ALIMENTOS**

Debido al aumento en las tasas de incidencia de cáncer del SNC en Estados Unidos, tanto en adultos como en niños, se planteó la posibilidad de que el aspartamo, un edulcorante artificial ampliamente consumido, podía ser un factor de riesgo, apoyado en que, dicho aumento, coincidió con la introducción de aspartamo en los productos alimenticios a principios de 1980. Un estudio realizado para determinar la relación entre tumores del SNC infantil y el consumo de aspartamo antes de la fecha de diagnóstico<sup>46</sup>, no encontró relación entre estos dos factores. La casi simultaneidad entre el aumento de la tasa de tumores cerebrales con la introducción de aspartamo en los alimentos para consumo público, es incompatible con los periodos de latencia habitual para tumores sólidos carcinógenos, así que parece poco probable que cualquier efecto cancerígeno de la ingestión de aspartamo pudiera explicar la tendencia en la aparición de tumores cerebrales a partir de los años 80.

En 2009, con el objetivo de estudiar la relación entre el consumo de alimentos durante el embarazo y el riesgo de tumores del SNC infantil, se analizaron casos de tumores del SNC infantil entre 1982 y 1992, de 9 centros de estudios diferentes<sup>47</sup>. Como resultado se obtuvo que los embutidos y carnes curadas se asociaron con un mayor riesgo de todo tipo de tumores pero sobre todo para los tumores astrocíticos (OR: 1,5; IC 95 % 1,1-2,1). La asociación para el consumo de carne curada fue significativa para los 3 subgrupos de tumores: astrocitoma (OR: 2,5; IC 95 % 1,1-5,8), pilocítico (OR: 2,1; IC 95 % 1,1-4,3) y anaplásico (OR: 1,8; IC 95 % 1,2-2,7), y este resultado apoya las conclusiones de estudios previos<sup>48-49</sup> que asociaron un aumento del riesgo específicamente para tumores primitivos de origen neuroectodérmico (TPNE) con el consumo de carne curada. Además, productos como el huevo, o con contenido en este, se asociaron con un mayor riesgo de todos los tumores combinados, así como para los astrocíticos y TPNE. Este mismo estudio, no asoció el riesgo de tumores del SNC infantil y el consumo materno de alcohol o cafeína durante el embarazo, resultados que apoyan la mayoría de estudios previos.

Los compuestos N-nitroso, anteriormente mencionados, también pueden estar presentes en el agua de consumo. Con los datos procedentes de 540 casos, se realizó un estudio sobre los posibles factores de riesgo para tumores del SNC infantil y el consumo de agua potable con nitritos y nitratos durante el embarazo<sup>50</sup>. En general, no se observó ningún aumento del riesgo de tumores del SNC infantil asociado con el consumo de agua de pozos o de la red doméstica. Sin embargo, un aumento del riesgo de tumores del SNC en niños (OR: 2,6; IC 95 % 1,3-5,2) se observó en una zona de Washington en los hijos de mujeres que consumían exclusivamente agua de pozo, y una disminución del riesgo de tumores del SNC en niños (OR: 0,2; IC 95 % 0,1-0,8) en Los Ángeles. Entre el subgrupo para el cual se disponía de las mediciones de nitritos y nitratos en el agua, el riesgo de tumores del SNC en niños se asoció con la presencia de cualquier concentración de nitrito o nitrato medible. Debido al método de medición de los compuestos en el agua y a que las mediciones se realizaron, en la mayoría de los casos, varios años después de ocurridos los embarazos, no se pudo llegar a una conclusión válida, aunque posteriormente, fue evaluada esta misma hipótesis en un estudio de la serie SEARCH<sup>51</sup> y se encontró un mayor riesgo de tumores del SNC en niños, especialmente astrocitoma, por el aumento de los niveles de nitrito en el agua de grifo para niveles entre 1 y 5 mg/L de ión nitrito (OR 4,3; IC 95 % 1,4-12,6) y para niveles mayores a 5 mg/L (OR: 5,7; IC 95 % 1,2-27,2). Estos resultados, sugieren la necesidad de una mayor evaluación del contenido de nitritos en el agua subterránea en algunas regiones y

la posibilidad de que la exposición al agua pueda estar asociada con los tumores del SNC infantil.

Finalmente fueron incluidos 6 estudios en el metaanálisis de los 8 que se revisaron, con un total 7585 pacientes (2816 casos y 4769 controles). El resultado del metaanálisis estableció un OR: 1,96; IC 95 % 1,40-2,73 (Figura 1).

#### d. ANIMALES DE GRANJA

El estudio realizado en Dinamarca, Noruega, Suecia y Suiza, con el objetivo de determinar la relación entre el contacto postnatal con animales, tanto domésticos como de granja, y exposiciones agrícolas, con el riesgo de tumores del SNC infantil<sup>52</sup>, incluyó casos de tumores del SNC infantil diagnosticados de 2004 a 2008 en niños con edades entre 7 y 19 años. En general, los resultados indicaron una relación inversa entre la exposición de la madre durante el embarazo o la exposición del niño que vive en una granja y el riesgo de tumores del SNC infantil, resultados que contrastan con investigaciones previas que han informado sobre algún riesgo creciente de tumores del SNC infantil asociado con el contacto con animales<sup>37</sup>. La diferencia de los resultados comparados con estos estudios previos, se puede explicar porque algunos estudios sólo evaluaron la exposición a los animales de granja o solo a animales enfermos, mientras que solo un estudio presentó datos sobre los animales domésticos, sin asociaciones específicas. En conclusión, este estudio se suma a la incertidumbre general sobre el riesgo de tumores del SNC infantil asociado a la exposición agrícola y los animales, con resultados diversos.

## DISCUSIÓN

Los tumores del SNC en niños se identifican asociados a factores químicos como pesticidas, contaminantes atmosféricos y alimentos con compuestos N-nitroso, especialmente durante la exposición prenatal, como resultado de la revisión sistemática y el metaanálisis realizado. Es por tanto, necesario incrementar la protección, especialmente durante el embarazo a estos factores medioambientales.

La figura 1 muestra los valores de *odds ratios* (OR) de cada estudio y su correspondiente intervalo de confianza para los grupos de factores ambientales considerados. La exposición a factores físicos presenta un leve aumento del riesgo para el desarrollo de tumores del SNC en niños (OR: 1,11; IC 95 % 0,9-1,37). En cuanto a las radiaciones no ionizantes consideradas, la evidencia en el mejor de los casos solo es sugerente y no proporciona una base fuerte para explicar el aumento del riesgo de tumores del SNC en niños. Sin embargo, no se puede descartar

la posibilidad de que los teléfonos móviles puedan generar un aumento del riesgo, dado que su uso se ha generalizado entre niños y adolescentes en la mayoría de países. Se debe hacer énfasis en la importancia de futuros estudios que permitan una evaluación de la exposición objetiva o el uso prospectivo de los datos de exposición recogidos, debido a la dificultad de los estudios retrospectivos basados principalmente en el recuerdo de los participantes.

En el caso de los factores químicos, al realizar el análisis individual de cada factor, se observó un aumento elevado del riesgo para el desarrollo de tumores del SNC en niños con la exposición a pesticidas (OR: 1,93; IC 95 % 1,51-2,47) (Figura 1). De acuerdo con los estudios considerados<sup>24,25,28</sup>, el mayor riesgo se presenta en la etapa prenatal con la exposición de los padres antes del embarazo y de la madre durante el embarazo, mientras que es poca la evidencia para el riesgo después del nacimiento del niño, lo que sugiere que el periodo prenatal es crítico para el aumento del riesgo y que la exposición de los padres a los pesticidas es, al menos, tan importante como la exposición materna.

En cuanto a los productos de belleza, en general no se asocian con el riesgo de tumores del SNC en niños (OR: 0,92; IC 95 % 0,79-1,06). Sin embargo, se justifica el planteamiento de nuevas investigaciones, dada la exposición de las mujeres en todo el mundo a una amplia variedad de este tipo de productos.

Se determinó una asociación significativa para la exposición a contaminantes atmosféricos (OR: 1,45; IC 95 % 1,17-1,80). En los estudios considerados, la ausencia de mediciones directas de la exposición a los diferentes contaminantes impide una interpretación más amplia de los resultados, ya que de las principales fuentes de exposición, el humo del tabaco, la exposición ocupacional y la contaminación del aire, solo se podría estimar la exposición a las dos primeras. Además, en los estudios considerados cuyo análisis fue a partir de mediciones<sup>38-40</sup>, hay que considerar que en el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de los casos y los datos de medición de las emisiones atmosféricas, se pueden haber presentado cambios en los sistemas de tratamiento de gases, nuevas fuentes fijas o eliminación de ellas, incremento de la cantidad de vehículos, entre otros, por lo que los resultados se deben interpretar con cautela.

El riesgo de incremento de tumores del SNC en niños es significativo con la exposición a alimentos (OR: 1,96; IC 95 % 1,40-2,73). El riesgo más elevado se observó para el consumo de carnes curadas<sup>47-49</sup> y un riesgo moderado para el consumo de agua con cierto

contenido de nitritos<sup>50,51</sup>. En cuanto al consumo de carnes curadas, el riesgo está asociado a su contenido de compuestos como nitritos de sodio, aminas y amidas que pueden ser precursores de N-nitrosamidas, específicamente N-nitrourea, sustancias que pueden atravesar la placenta<sup>53</sup>.

Si bien los resultados proporcionan evidencia de una asociación entre algunos de los factores ambientales considerados y el riesgo de tumores del SNC en niños, hay limitaciones en el estudio como la evaluación de los posibles riesgos en la mayoría de los casos desde estudios de tipo caso-control y no de cohortes.

Los resultados obtenidos a partir de los valores de OR muestran que el riesgo de tumores del SNC en niños se asocia significativamente con la exposición de los padres y que el periodo prenatal es una ventana crítica para varios de los factores ambientales considerados.

En resumen, aunque numerosos factores ambientales han sido relacionados con la hipótesis de contribuir al desarrollo de tumores del SNC en niños, aún se desconoce la fracción de riesgo atribuible a cada factor. Hay evidencia especialmente para la exposición de los padres antes y durante el embarazo a factores como pesticidas, contaminantes atmosféricos y alimentos que contienen nitritos, pero hay muy poco soporte entre la mayoría de estudios, en parte debido a la dificultad para valorar y medir las exposiciones unido al hecho de estar expuesto no solo a un factor específico sino a una amplia variedad de ellos en diferentes proporciones. Es necesario un mayor control de las exposiciones y la realización de estudios multicéntricos para unificar los criterios de investigación.

## REFERENCIAS

- Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, et ál. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ. Res.* 2007; 105(3):414-29.
- Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood- A review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 199(2):118-31.
- U.S. Environmental Protection Agency . Chemicals evaluated for carcinogenic potential., Washington, DC: Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency 2009.
- Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, et ál. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ. Health. Perspect.* 2003;111:749-56.
- Ostrea EM Jr, Bielawski DM, Posecion NC Jr, et ál. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ. Res.* 2009;109:116-22.
- Cordier S, Iglesias MJ, Le Goaster C, et ál. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int. J. Cancer.* 1994;59:776-82.
- Efird JT, Holly EA, Preston-Martin S, et ál. Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2003;17:201-11.
- Pogoda JM, Preston-Martin S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ. Health. Perspect.* 1997;105:1214-20.
- Ovan Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF, et ál. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2003;157:989-97.
- Holly EA, Bracci PM, Mueller BA, Preston-Martin S. Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998;7:797-802.
- Moya J, Bearer CF, Etzel RA. Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics* 2004;113:996-1006.
- Freeman NC, Jimenez M, Reed KJ, et ál. Quantitative analysis of children's microactivity patterns: the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 2004;11:501-9.
- Stålberg K, Haglund B, Axelsson O, et ál. X-ray exposure and childhood brain tumours: a population-based case-control study on tumour subtypes. *Br. J. Cancer* 2007;97:1583-7.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et ál. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505.
- Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, et ál. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-Oncol.* 2012;14(11): 316-24.
- Saito T, Nitta H, Kubo O, et ál. Power-frequency magnetic fields and childhood brain tumors: a case-control study in Japan. *J. Epidemiol. Jpn. Epidemiol. Assoc.* 2010;20(1):54-61.
- Gurney JG, Mueller BA, Davis S, et ál. Childhood brain tumor occurrence in relation to residential power line configurations, electric heating sources, and electric appliance use. *Am. J. Epidemiol.* 1996;143(2):120-8.
- Bunin GR, Robison LL, Biegel JA, et ál. Parental heat exposure and risk of childhood brain tumor: a Children's Oncology Group study. *Am. J. Epidemiol.* 2006 ;164(3):222-31.
- Kroll ME, Swanson J, Vincent TJ, Draper GJ. Childhood cancer and magnetic fields from high-voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *Br. J. Cancer* 2010 ;103(7):1122-7.

20. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int. J. Oncol.* 2009;35(1):5-17.
21. Aydin D, Feychting M, Schüz J, et ál. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 17;103(16):1264-76.
22. Stålberg K, Haglund B, Axelsson O, et ál. Prenatal ultrasound and the risk of childhood brain tumour and its subtypes. *Br. J. Cancer* 2008;98(7):1285-7.
23. Kim HJ, Kim B-C, Gimm Y-M, Pack J-K. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *Am. J. Epidemiol.* 2007;166(3):270-9.
24. Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S. Atlantic coast childhood brain cancer study. *Environ. Health Perspect.* 2009;117(6):1002-6.
25. Pogoda JM, Preston-Martin S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ. Health Perspect.* 1997;105(11):1214-20.
26. Chen Z, Robison L, Giller R, et ál. Environmental exposure to residential pesticides, chemicals, dusts, fumes, and metals, and risk of childhood germ cell tumors. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2006;209(1):31-40.
27. Searles Nielsen S, McKean-Cowdin R, Farin FM, et ál. Childhood brain tumors, residential insecticide exposure, and pesticide metabolism genes. *Environ. Health Perspect.* 2010;118(1):144-9.
28. Greenop KR, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et ál. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control Ccc.* 2013 Apr 5.
29. Holly EA, Bracci PM, Hong M-K, Mueller BA, Preston-Martin S. West Coast study of childhood brain tumours and maternal use of hair-colouring products. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2002;16(3):226-35.
30. Efrid JT, Holly EA, Cordier S, et ál. Beauty product-related exposures and childhood brain tumors in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumor Study. *J. Neurooncol.* 2005;72(2):133-47.
31. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res.* 1982;42(12):5240-5.
32. Cordier S, Monfort C, Filippini G, Preston-Martin S, et ál. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. *Am. J. Epidemiol.* 2004;159(12):1109-16.
33. Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T, et ál. Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J. Epidemiol. Community Health.* 1981;35(1):11-5.
34. Johnson CC, Annegers JF, Frankowski RF, et ál. Childhood nervous system tumors--an evaluation of the association with paternal occupational exposure to hydrocarbons. *Am. J. Epidemiol.* 1987;126(4):605-13.
35. Feingold L, Savitz DA, John EM. Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Control Ccc.* 1992;3(2):161-9.
36. Cordier S, Lefevre B, Filippini G, et ál. Parental occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (Italy, France, Spain). *Cancer Causes Control Ccc.* 1997;8(5):688-97.
37. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, et ál. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 1994;3(3):197-204.
38. Gaspari L, Chang SS, Santella RM, et ál. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility. *Mutat. Res.* 2003;535(2):155-60.
39. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J. Epidemiol. Community Health.* 2005;59(2):101-5.
40. Choi HS, Shim YK, Kaye WE, Ryan PB. Potential residential exposure to toxics release inventory chemicals during pregnancy and childhood brain cancer. *Environ. Health Perspect.* 2006;114(7):1113-8.
41. Peters S, Glass DC, Reid A, et ál. Parental occupational exposure to engine exhausts and childhood brain tumors. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer.* 2013;132(12):2975-9.
42. Knox E. Childhood cancers, birthplaces, incinerators and landfill sites. *Int. J. Epidemiol.* 2000;29(3):391-7.
43. Norman MA, Holly EA, Ahn DK, et ál. Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumor study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 1996;5(2):127-33.
44. Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M, et ál. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. *Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 2002;100(2):206-13.
45. Milne E, Greenop KR, Scott RJ, et ál. Parental smoking and risk of childhood brain tumors. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 2013;133(1):253-9.
46. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, et ál. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997;89(14):1072-4.
47. Pogoda JM, Preston-Martin S, Howe G, et ál. An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann. Epidemiol.* 2009;19(3):148-60.
48. Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, et ál. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in

- young children. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(8):536-41.
49. Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP, et ál. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control Ccc.* 1994;5(2):177-87.
  50. Mueller BA, Newton K, Holly EA, Preston-Martin S. Residential water source and the risk of childhood brain tumors. *Environ. Health Perspect.* 2001;109(6):551-6.
  51. Mueller BA, Searles Nielsen S, Preston-Martin S, Holly EA, Cordier S, Filippini G, et al. Household water source and the risk of childhood brain tumours: results of the SEARCH International Brain Tumor Study. *Int. J. Epidemiol.* 2004;33(6):1209-16.
  52. Christensen JS, Mortensen LH, Rööslí M, et ál. Brain tumors in children and adolescents and exposure to animals and farm life: a multicenter case-control study (CEFALO). *Cancer Causes Control Ccc.* 2012;23(9):1463-73.
  53. Dietrich M, Block G, Pogoda JM, et ál. A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control Ccc.* 2005;16(6):619-35.
  54. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology.* 2005;16(1):93-100.