

COLABORACION ESPECIAL**LA EXPOSICION PROFESIONAL DE LOS PADRES COMO FACTOR DE RIESGO DE LA LEUCEMIA INFANTIL****P. Mur (1), C. Infante-Rivard (2)**

(1) Departamento de Salud Comunitaria. Universidad de Alicante.

(2) School of Occupational Health. McGill University. Montreal. Canada.

RESUMEN

La exposición profesional a tóxicos de los padres ha sido implicada en la etiología de la leucemia infantil. La revisión de las 14 publicaciones que han estudiado esta asociación no evidencia claramente que este posible factor de riesgo tenga un papel importante en la producción de la enfermedad. Sin embargo, y aunque los resultados son contradictorios, en conjunto parecen apuntar a que la exposición de los padres a diversos productos químicos pueda tener un efecto débil sobre la aparición de leucemia en los niños, efecto que se muestra algo más consistente en el caso de la exposición profesional materna. Además, hay que tener en cuenta que los problemas de sesgo hacia la unidad (por errores no diferenciales en la clasificación de la exposición y de la enfermedad) y la falta de poder para la detección del riesgo (fundamentalmente debida a las bajas prevalencias de las profesiones y/o exposiciones estudiadas) han podido ser, en parte, responsables de los escasos resultados positivos obtenidos.

Palabras Clave: Exposición profesional, Leucemia infantil.

ABSTRACT**The Professional Exposure of Parents as a Risk Factor in Infantile Leukemia**

Parental occupation has been studied as a potential cause of childhood leukemia. A review of 14 studies on this association shows contradictory results and does not prove clearly if this potential risk factor has an important role in disease production. They suggest, however, that parents' occupational exposure to various chemical products may have a weak effect on the incidence of childhood leukemia; this effect appears more consistent in the case of mother's exposure. Moreover, methodologic aspects like the bias towards the null (due to non differential misclassification of exposure and disease) and the low power for risk detection (because of the low prevalence of the occupations and exposures studied) may be in part responsible for the few positive results obtained.

Key Words: Occupational exposure, Childhood leukemia.

INTRODUCCION

La leucemia es el cáncer más frecuente en niños: 1/3 de los tumores infantiles son leucemias¹. A pesar de su importancia, nuestros conocimientos sobre su etiología son escasos, habiéndose implicado la participación de factores genéticos y de agentes físicos y químicos en la aparición de la enfermedad. Asimismo, la existencia de un elevado pico de inciden-

cia entre los 2 y 4 años ha llevado a postular que los agentes ambientales físicos y/o químicos podrían actuar durante el período prenatal (preconcepción, concepción y embarazo) o bien durante el período postnatal precoz.

Uno de los factores de riesgo que ha sido implicado en la etiología de las leucemias en niños (y del cáncer infantil en general) es la exposición profesional de los padres. Teóricamente, la asociación entre la exposición ocupacional a tóxicos de los padres y la aparición de leucemia en los niños es perfectamente plausible, y podría producirse a través de

Correspondencia:

Patricia Mur

Departamento de Salud Comunitaria

Facultad de Medicina

Apdo 374. 03080 Alicante.

varios mecanismos². En primer lugar, por mutación de las células germinales del padre y/o de la madre durante el período de la preconcepción. En segundo lugar, la exposición de la madre a tóxicos durante el embarazo, bien directamente o a través de las ropas contaminadas o de la piel del padre, podría provocar alteraciones cromosómicas ó del desarrollo fetal. Y por último, la exposición continua o intermitente del niño a determinados tóxicos domésticos o a la ropa de los padres podría también ser causa de leucemia.

En 1974, Fabia y Thuy³ publicaron los resultados de un estudio de casos y controles realizado en Quebec, en el que obtuvieron una asociación (Odds ratio, OR = 2.1) entre la mortalidad por cáncer en niños menores de 5 años y la exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos. Esta publicación desencadenó una serie de trabajos posteriores⁴⁻¹⁶ que obtuvieron resultados diversos. La mayoría son estudios de casos y controles en los que el grupo de casos lo constituyen niños con cáncer, apareciendo la leucemia como subgrupo histológico, bien sola o bien asociada con el linfoma. Estos estudios están centrados en la ex-

posición ocupacional paterna, variando la fuente de información sobre la profesión y el período de inducción propuesto para la enfermedad, y en general el interés gira alrededor de las profesiones relacionadas con hidrocarburos y productos químicos.

En esta revisión se exponen los resultados de las publicaciones que analizan la influencia de la exposición profesional a tóxicos de los padres sobre la aparición de leucemia en los niños; se comentan, asimismo, diversos aspectos metodológicos que, por comprometer en ocasiones la validez de los resultados y con frecuencia la comparabilidad de los mismos, han podido contribuir a la falta de consistencia observada en el conjunto de los estudios.

RESULTADOS

Un resumen de la metodología utilizada por los distintos autores, así como los resultados obtenidos en relación a la leucemia infantil se muestra en la tabla I. A continuación detallamos las características fundamentales de los 14 estudios publicados.

TABLA 1 A
Metodología y resultados de los trabajos publicados sobre la exposición profesional de los padres como factor de riesgo del cancer y/o de la leucemia en el niño

<i>REFERENCIA</i>	<i>FABIA and THUY (3)</i>	<i>HAKULINEN et al (4)</i>
Título	1974 — QUEBEC CANCER PROF. DEL PADRE	1976 — FINLANDIA CANCER PROF. DEL PADRE
<i>CASOS</i>	<i>MUERTOS</i>	<i>INCIDENTES</i>
Edad	0 — 4 años	0 — 14 años
N.º de casos	386	852
Período	1965 — 1970	1959 — 1968
Fuente	Certificados defunción	Registro de cáncer
<i>CONTROLES</i>		
N.º Controles	772	852
Emparejamiento	Edad	Edad, lugar residencia
Fuente	Certificados nacimiento	Maternidad distrito

(Continúa)

TABLA 1 A (Continuación)
Metodología y resultados de los trabajos publicados sobre la exposición profesional de los padres como factor de riesgo del cáncer y/o de la leucemia en el niño

<i>PROFESIONES</i>		
Fuente	Certificados nacimiento	Historias maternidad
P. Inducción	NACIMIENTO	CONCEPCION
Clasificaciones	1. Clasif. general de profesiones (Fabia) 2. Clasif. de profesiones relacionadas con hidrocarburos (Fabia).	1. Clasif. de profesiones relacionadas con hidrocarburos (Fabia modificada).
<i>RESULTADOS</i>		
Padres/Cáncer	OR = 2.1 PROF. RELACIONADAS CON HIDROCARBUROS (Maquinistas, mineros, mecánicos y pintores)	No asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos.
Madres/Cáncer	No estudiado	No estudiado
Padres/Leucemia	Exceso de padres MECANICOS Y MAQUINISTAS	No asociación con profesiones relacionadas con hidrocarburos
Madres/Leucemia	NO ESTUDIADO	NO ESTUDIADO

TABLA 1 B

<i>REFERENCIA</i>	<i>ZACK et al (5)</i>	<i>KWA and FINE (6)</i>
Título	1980 — TEXAS CANCER PROF. PADRE Y MADRE	1980 — MASSACHUSSETS CANCER PROF. DEL PADRE
<i>CASOS</i>	<i>PREVALENTES</i>	<i>MUERTOS</i>
Edad	0 — 15 años	0 — 14 años
N.º de casos	296	692
Período	1976-1977	Nacidos: 1947-57; 1963-67
Fuente	Hospital Infantil	Certificados defunción
<i>CONTROLES</i>		
N.º Controles	3 grupos: 290, 420, 230	1384
Emparejamiento	Edad, n.º de hermanos	Edad
Fuente	Hospital, familia, vecinos	Certificados nacimiento
<i>PROFESIONES</i>		
Fuente	Entrevista pers., teléfono	Certificados nacimiento
P. Inducción	1. AÑO ANT. NACIMIENTO 2. AÑO POST. NACIMIENTO 3. AÑO ANT. DIAGNOSTICO 4. AÑO ANT. NACIMIENTO DIAGN. (personas-año)	NACIMIENTO
Clasificaciones	1. Clasif. general de industrias y ocupaciones (US 1970)	1. Clasif. general de profesiones (Wegman)

(Continúa)

TABLA 1 B (Continuación)

<i>PROFESIONES</i>	2. Clasif. de profesiones relacionadas con hidrocarburos (Zack)	2. Clasif. de profesiones relacionadas con hidrocarburos (Fabia)
<i>RESULTADOS</i>		
Padres/Cáncer	No asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos	OR = 2.8 entre TRABAJADORES DEL PAPEL y tumores SNC OR = 2.5 entre MECANICOS, MAQUINISTAS y tumores del tracto urinario No estudiado
Madres/Cáncer	No asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos	No estudiado
Padres/Leucemia	No asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos	No asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos
Madres/Leucemia	NO ESTUDIADO	NO ESTUDIADO

TABLA 1 C

<i>REFERENCIA</i>	<i>SANDERS et al (7)</i>	<i>HEMMINKI et al (8)</i>
Título	1981 — G.B. CANCER PROF. DEL PADRE	1981 — FINLANDIA CANCER PROF. PADRE Y MADRE
<i>CASOS</i>	<i>MUERTOS</i>	<i>INCIDENTES</i>
Edad	0 —14 años	0 — 14 años
N.º de casos	4.395 — 2.525	1.600
Período	1959-63; 1970-72	1959-68; 1969-75
Fuente	Certificados defunción	Registro de cáncer
<i>CONTROLES</i>		
N.º Controles	112.840; 54.806	1/1; 2/1
Emparejamiento	Control por clase social	Edad, sexo, lugar resid.
Fuente	Certificados defunción	Maternidad distrito
<i>PROFESIONES</i>		
Fuente	Certificados defunción	Historias maternidad
P. Inducción	—	EMBARAZO
Clasificaciones	1. Clasif. general profesiones (G.B., 1970) 2. Clasif. profesiones relacionadas con hidrocarburos (Sanders)	1. Clasif. general profesiones (Finlandia, 1975)
<i>RESULTADOS</i>		
Padres/cancer	PMR aumentado para VENEDORES, ADMINISTRATIVOS, PROFESIONALES, INDUSTRIAS QUIMICAS. No asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos	OR = 1.4—1.7 para profesiones relacionadas con AGRICULTURA y con GRADOS ACADÉMICOS SUPERIORES

(Continúa)

TABLA 1 C (Continuación)

<i>RESULTADOS</i>		
Madres/cáncer	No estudiado	OR = 1,3 — 4 para MUJERES QUE VIVEN EN GRANJAS Y EN INDUSTRIA ALIMENTARIA
Padres/Leucemia	Mismos resultados que padres/cáncer	OR = 1,9 para CONDUCTORES
Madres/Leucemia	NO ESTUDIADO	OR aumentado en GRANJEROS OR aumentado para FARMACEUTICAS

TABLA 1 D

<i>REFERENCIA</i>	<i>GOLD et al (9)</i>	<i>HICKS et al (10)</i>
	1982 — BALTIMORE	1984 — TEXAS
Título	LEUCEMIAS Y TUMORES SNC PROF. PADRE Y MADRE	CANCER RADIACIONES PADRE Y MADRE
<i>CASOS</i>	<i>INCIDENTES</i>	<i>PREVALENTES</i>
Edad	0 —19 años	0 — 15 años
N.º de casos	43 leucemias + 70 T. SNC	296
Período	1965-74; 1969-74	1976-77
Fuente	Certificados defunción	Hospital infantil
<i>CONTROLES</i>		
N.º Controles	226 (I: 113 comun. II: 113 cáncer)	3 grupos: 290, 420, 230
Emparejamiento	I: Edad, sexo, raza II: Edad, sexo, raza, fecha diagnóstico	Edad, n.º de hermanos
Fuente	I: Certificados nacimiento II: Hospital	Hospital, familia, vecinos
<i>PROFESIONES</i>		
Fuente	Entrevistas personales a las madres	Entrevista personal, teléfono; H ^a clínicas
P. Inducción	1. ANTES DEL NACIMIENTO 2. NACIMIENT. DIAGNOSTICO	1. AÑO ANTERIOR AL NACIMIENTO
Clasificaciones	1. Clasificación general de ocupaciones y exposiciones (Gold)	1. Clasif. prof. con exposición a radiaciones (Hicks). 2. Clasif. indust. con exposición a radiaciones (Hicks).
<i>RESULTADOS</i>		
Padres/cáncer	OR aumentado para PROFESIONES RELACIONADAS CON HIDROCARBUROS	No asociación con las profesiones con exposición a radiaciones. OR aumentado para MILITARES expuestos a radiaciones
Madres/cáncer	No asociación	No asociación con las profesiones con exposición a radiaciones
Padres/Leucemia	OR aumentado para MECANICOS antes del nacimiento	OR aumentado para MECANICOS DE AVIACION
Madres/Leucemia	NO ASOCIACION CON PROFESIONES O EXPOSICIONES	NO ASOCIACION

TABLA 1 E

REFERENCIA	SHAW et al (11) 1984 — CALIFORNIA	VLANNA et al (12) 1984 — NEW YORK
Título	LEUCEMIA PROF. DEL PADRE	LEUCEMIA AGUDA EXPOS. PADRE A HUMOS DE MOTORES
<i>CASOS</i>	<i>INCIDENTES</i>	<i>INCIDENTES</i>
Edad	—	0 — 1 año
N.º de casos	255	60
Período	1975-80	1949-78
Fuente	Registro de cáncer	Registro de cáncer
<i>CONTROLES</i>		
N.º Controles	510	120
Emparejamiento	Edad, sexo, lugar de residencia.	Edad, sexo, raza, lugar de residencia.
Fuente	Certificados nacimiento	Certificados nacimiento
<i>PROFESIONES</i>		
Fuente	Certificados nacimiento	Entrevista teléfono
P. Inducción	NACIMIENTO	PRIMER AÑO DE VIDA
Clasificaciones	1. Clasif. general profesiones (U.S. 1980) 2. Clasif. de profesiones relacionadas con hidrocarburos (Niosh, 1984)	1. Clasif. profesiones con expos. a hidrocarburos del humo de la gasolina
<i>RESULTADOS</i>		
Padres/cáncer	No estudiado	No estudiado
Madres/cáncer	No estudiado	No estudiado
Padres/Leucemia	No asociación con profesiones relacionadas con hidrocarburos	OR aumentado para la EXPOSICION AL HUMO DE LA GASOLINA
Madres/Leucemia	NO ESTUDIADO	NO ESTUDIADO

TABLA 1 F

REFERENCIA	Van STEENSEL-MOLL et al (13) 1985 — HOLANDA	LOWENGART et al (14) 1987 — LOS ANGELES
Título	LEUCEMIA LINFOBLASTICA PROF. PADRE Y MADRE	LEUCEMIA PROF. PADRE Y MADRE
<i>CASOS</i>	<i>INCIDENTES</i>	<i>INCIDENTES</i>
Edad	0 — 14 años	0 — 14 años
N.º de casos	519	123
Período	1973-80	1980-84
Fuente	Registro del cáncer	Registro de cáncer

(Continúa)

TABLA 1 F (Continuación)

<i>CONTROLES N.º</i> Emparejamiento Fuente	507 Edad, sexo, lugar resid. Area municipal	123 Edad, sexo, raza. Amigos
<i>PROFESIONES</i> Fuente P. Inducción Clasificaciones	Cuestionario por correo 1. EMBARAZO 2. AÑO ANT. DIAGNOSTICO 1. Clasif. general de profesiones (Univ. Mijmegen, 1973) 2. Clasif. de profesiones relacionadas con hidrocarburos (Zack)	Entrevista teléfono AÑO ANTERIOR CONCEPCION DIAGNOSTICO 1. Clasif. general prof. (US Census) 2. Clasif. general de indust. (US Census) 3. Clasif. prof. relacionadas con hidrocarburos (Zack) 4. Clasif. exposiciones ocupacionales
<i>RESULTADOS</i> Padres/cáncer Madres/cáncer Padres/Leucemia Madres/Leucemia	No estudiado No estudiado RR = 2.8 (1.1 — 7.2) SERVICIOS MEDICOS Y SOCIALES. No asociación con profesiones relacionadas con hidrocarburos	No estudiado No estudiado OR = 2.0 (1.1—3.7) INDUSTRIAS transporte, maquinaria (todo el período) OR = 3.5 (1.1—14.6) EXPOSICION DISOLVENTES (después de nacimiento). OR = 2.2 EXPOSICION PINTURA (Embarazo) No asociación con prof. relac. con hidrocarburos. OR = 2.7 SERU. PERSONAL (Limpieza, perf. lavado) OR = 3.8 EXPOSICION A INSECTICIDAS DOMESTICOS (Embarazo) No asociación con exposiciones ocupacionales.

TABLA 1 G

<i>REFERENCIA</i>	<i>MC KINNEY et al (15)</i> 1987 —G.B.	<i>BUCKLEY et al (16)</i> 1987 — PASADENA
Título	LEUCEMIA-LINFOMA F. ETIOLOGICOS (PROF. PADRE Y MADRE)	LEUCEMIA AGUDA NO LINFBLASTICA EXPOS. PROFESIONAL PADRE Y MADRE
<i>CASOS</i> Edad N.º de casos Período Fuente	<i>INCIDENTES</i> 0 —14 años 234 1980 —83 Registro de cáncer	<i>INCIDENTES</i> 0 — 18 años 204 — Registro de cáncer

(Continúa)

TABLA 1 G (Continuación)

<i>CONTROLES N.º</i>	468	204
Emparejamiento Fuente	Edad, sexo Hospital, listas médicos generalistas	Edad, raza, lugar resid. Población región (?)
<i>PROFESIONES</i>		
Fuente	Entrevista	Entrevista teléfono
P. Inducción	NACIMIENTO (?)	1. EMBARAZO 2. P. POSTNATAL
Clasificaciones	1. Clasificación gral. profesiones	1. Expos. profesional a disolventes y pr. químicos.
<i>RESULTADOS</i>		
Padres/cáncer	RR = 8.5 (1.3-55.1) INDUSTRIA TEXTIL y linfoma RR = 4.8 (1.4-16.5) INDUSTRIA METAL y leucemia más linfoma	No estudiado
Madres/cáncer Padres/Leucemia	No asociación RR = 2.9 (1.2-7.5) TRAB. CONSTRUCCION Y leucemia aguda linfoblástica	No estudiado OR = 1.2-3.0 EXPOSICION PESTICIDAS. OR = 2.2 EXP. DISOLVENTES OR = 1.8 EXP. PRODUCTOS DEL PETROLEO
Madres/Leucemia	No asociación	OR = 5.0 EXP. metales OR aumentado para EXPOSICION A PESTICIDAS

El primero de estos trabajos fue publicado en 1974 por Fabia y Thuy³, que estudiaron en Quebec a 286 niños muertos por cáncer antes de los 5 años y 772 controles emparejados a los casos por edad. Estos autores obtuvieron una asociación entre la mortalidad infantil por cáncer y la exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos. Utilizaron los certificados de defunción y los hospitales como fuente de casos y los certificados de nacimiento como fuente de controles y de información para las profesiones de los padres. Clasificaron las profesiones potencialmente expuestas a hidrocarburos en tres grupos: el primero de ellos incluía a los mecánicos de vehículos y a los empleados de gasolineras, expuestos a gasolina y aceite; el segundo, a los maquinistas, mineros y madereros, también expuestos a gasolina y aceite; y el

tercero estaba compuesto por pintores, teñidores y empleados de tintorerías, expuestos a disolventes. Al estudiar la distribución de las profesiones de los padres según el tipo histológico de cáncer, agruparon en una misma categoría a los niños muertos por leucemia y linfoma (218 casos), encontrando, en esta categoría, un exceso de padres que trabajaban como mecánicos y maquinistas.

Dos años más tarde, Hakulinen et al⁴ publicaron los resultados de un estudio realizado en Finlandia con el propósito de evaluar la hipótesis generada por Fabia y Thuy³. Estudiaron 852 niños diagnosticados de cáncer antes de los 15 años y 852 controles que emparejaron a los casos por edad y domicilio. La fuente de casos fue un registro de cáncer; la fuente de información sobre las profesiones, las

historias clínicas de las maternidades; y el período de inducción propuesto para la enfermedad, la concepción. Utilizaron la clasificación de J. Fabia para las profesiones relacionadas con hidrocarburos, adaptándola a las características de su población e incluyendo en ella a los conductores de vehículos. No encontraron asociación con la exposición de los padres a hidrocarburos, ni al considerar al grupo total de niños con cáncer, ni al analizar separadamente los diferentes tipos histológicos de cáncer (339 casos constituían la categoría leucemia-linfoma), los distintos grupos de edad y las distintas profesiones de los padres.

El siguiente estudio apareció en 1980. Zack et al⁵ obtuvieron en un hospital infantil de Texas 296 casos prevalentes de cáncer, todos ellos menores de 16 años, que emparejaron por edad y número de hermanos a 3 grupos de controles seleccionados en el hospital, entre la familia, y entre los vecinos. Recogieron la información sobre las profesiones de los padres, mediante entrevistas personales y telefónicas, y propusieron diferentes períodos de inducción para la enfermedad comprendidos entre el año anterior al nacimiento y el diagnóstico, estudiando asimismo la posibilidad de toxicidad acumulativa a lo largo de todo este tiempo. Utilizaron una clasificación de profesiones con exposición a hidrocarburos similar a la Fabia y Thuy³, a la que añadieron una clasificación de industrias con exposición a hidrocarburos que incluía a las industrias química y del petróleo. Tampoco estos autores encontraron asociación con las profesiones y/o industrias relacionadas con hidrocarburos en ninguno de los períodos de tiempo estudiados ni en relación a ninguno de los subgrupos histológicos de cáncer (158 casos formaban el subgrupo leucemia-linfoma). Por primera vez en la literatura se hace referencia a las profesiones de las madres: en su población, el 62 por 100 de las mujeres trabajaban fuera de casa, no encontrando

asociación entre la aparición de cáncer infantil y la exposición de las madres a hidrocarburos.

Este mismo año, Kwa y Fine⁶ publicaron los resultados de un estudio realizado en Massachussets sobre 692 niños muertos por cáncer antes de los 15 años y 1.384 controles emparejados a los casos por edad. Obtuvieron los controles y la información sobre las profesiones en los certificados de nacimiento, proponiendo el nacimiento como período de inducción para la enfermedad. Siguiendo la clasificación de Fabia y Thuy³, no encontraron asociación con las profesiones paternas relacionadas con hidrocarburos, ni cuando estudiaron al total de niños con cáncer, ni cuando estudiaron a los niños con leucemia y linfoma. No analizaron las profesiones de las madres, debido a que en su población el 98 por 100 de las madres de los casos y de los controles no trabajaban fuera de casa.

En Inglaterra y Gales, Sanders et al⁷ realizaron en 1981 un análisis de mortalidad proporcional sobre 174.566 certificados de defunción de niños menores de 15 años. Recogieron las profesiones de los padres en los certificados de defunción, lo que no les permitió postular ningún período de inducción para la enfermedad, ni estudiar las profesiones de las madres. No encontraron asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos, ni al considerar el grupo total de niños con cáncer ni al analizar los casos de leucemia. Sin embargo, la razón de mortalidad proporcional estuvo aumentada, tanto para el cáncer como para la leucemia, en los hijos de vendedores, administrativos, profesionales y trabajadores de industrias químicas.

En 1981 se publicó también el estudio de casos y controles que Hemminki et al⁸ llevaron a cabo en Finlandia. Estos autores obtuvieron en un registro 1.600 niños diagnosticados de cáncer antes de los 15

años, y los emparejaron a uno ó dos controles por edad, sexo y lugar de residencia, que seleccionaron en las maternidades. Las historias clínicas fueron la fuente de información para las profesiones de ambos padres, y el período de inducción propuesto para la enfermedad, el embarazo. Las profesiones paternas relacionadas con la agricultura y con grados académicos superiores aparecieron como factores de riesgo del cáncer infantil. No obtuvieron asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos, pero al analizar por separado al subgrupo leucemia-linfoma apareció una asociación con los conductores de vehículos. Por primera vez aparecen calculados los riesgos debidos a las profesiones de las madres: en su estudio, los hijos de mujeres que vivían en granjas o que trabajaron en la industria alimentaria durante el embarazo tuvieron mayor riesgo de padecer cáncer, y los hijos de farmacéuticas, mayor riesgo de padecer leucemia o linfoma.

Un año después apareció un estudio realizado en Baltimore por Gold et al 9, que seleccionaron en los certificados de defunción y en los hospitales a 43 niños con leucemia y 70 niños con tumores del sistema nervioso central, todos ellos menores de 20 años. Estos autores utilizaron dos grupos de controles, uno de ellos comunitario, seleccionado en los certificados de nacimiento, y el otro hospitalario, formado por niños que padecían otros tipos de cáncer. La información sobre las profesiones de ambos padres fue obtenida mediante entrevistas personales a las madres. Apareció un aumento del riesgo para la leucemia en los niños cuyos padres trabajaron como mecánicos antes del nacimiento, sin que existiera asociación con las profesiones de los padres en el período comprendido entre el nacimiento y el diagnóstico, ni con las profesiones de las madres en ninguno de los dos períodos de inducción propuestos

(la mayoría de las madres no trabajaban fuera de casa o lo hacían en el servicio doméstico, por lo que el número de efectivos en otras categorías ocupacionales era demasiado pequeño para poder establecer conclusiones).

Tres nuevas publicaciones aparecieron en 1984. Hicks et al ¹⁰ estudiaron la influencia de la exposición profesional de los padres a radiaciones ionizantes sobre la aparición de cáncer infantil, utilizando los datos ya recogidos por este mismo grupo de autores en Texas ⁵. No encontraron aumento del riesgo de cáncer en los niños cuyos padres trabajaban en el grupo de ocupaciones, previamente clasificadas como de alto riesgo de exposición potencial a radiaciones. El riesgo de cáncer apareció aumentado en los hijos de militares potencialmente expuestos a radiaciones durante el año anterior al nacimiento y, al considerar las distintas profesiones y/o industrias y los distintos tipos de cáncer, obtuvieron un exceso de riesgo para la leucemia aguda linfoblástica en los hijos de mecánicos de aviación. No encontraron, sin embargo, ninguna asociación entre la exposición profesional de las madres a radiaciones y la aparición de cáncer o de leucemia en los niños.

Durante este año, 1984, aparece una tendencia en las publicaciones a restringir el grupo de casos en relación a la enfermedad, aumentando, con ello, la probabilidad de detectar mayor número de asociaciones. Con el fin de explorar factores de riesgo de la leucemia infantil, Shaw et al ¹¹ seleccionaron en California 255 casos incidentes en un registro de tumores, y los emparejaron a 510 controles por edad, sexo y lugar de residencia. La fuente de controles y de profesiones fueron los certificados de nacimiento y el período de inducción propuesto, el nacimiento. No encontraron asociación entre las profesiones paternas, relacionadas con hidrocarburos, y la aparición de leucemia en los niños.

En el estado de Nueva York, Vianna et al ¹² estudiaron la influencia de la exposición del padre al humo de los motores sobre la aparición de leucemia aguda en 60 niños menores de 1 año. Los casos fueron seleccionados en un registro de cáncer y emparejados por edad a 120 controles obtenidos en los certificados de nacimiento. La información sobre la exposición se recogió mediante entrevistas telefónicas, proponiendo como período de inducción el primer año de vida. Sus resultados fueron positivos: el riesgo para la leucemia aguda apareció aumentado por la exposición del padre al humo de la gasolina.

En 1985, Van Steensel-Moll et al (Holanda) ¹³ publican el único estudio existente sobre la relación entre la exposición ocupacional de ambos padres y la aparición de leucemia aguda linfoblástica en los niños. Seleccionaron 519 casos incidentes en un registro de cáncer, y los emparejaron a 507 controles por edad, sexo y municipio de residencia. Obtuvieron la información sobre las profesiones enviando a los padres un cuestionario por correo. Los períodos de inducción propuestos para la enfermedad fueron el embarazo y el año anterior al diagnóstico, y la clasificación de profesiones con exposición a hidrocarburos utilizada fue la de Zack et al ⁵. El riesgo de padecer leucemia estuvo aumentado en los hijos de mujeres que trabajaron durante el embarazo en profesiones relacionadas con hidrocarburos, en la industria textil y en los servicios (domésticos y en cocinas), así como en los hijos de aquellas que estuvieron expuestas a productos químicos durante el embarazo. Entre las profesiones paternas, tan sólo aquellas relacionadas con los servicios médicos y sociales aparecieron como factores de riesgo para la leucemia aguda linfoblástica infantil.

Por último, en 1987 se publican tres nuevos estudios. En un registro de Los

Angeles, Lowengart et al ¹⁴ seleccionaron 123 casos incidentes de leucemia con edades comprendidas entre 0 y 10 años, que emparejaron por edad, sexo y raza a 123 controles escogidos entre los amigos. Realizaron entrevistas telefónicas y propusieron como período de inducción el tiempo comprendido entre el año anterior a la concepción y el momento del diagnóstico. Utilizando la clasificación de Zack et al ⁵ para las profesiones relacionadas con hidrocarburos, no encontraron asociación entre ellas y la aparición de leucemia en los niños. Sin embargo obtuvieron un aumento del riesgo en los niños cuyos padres habían trabajado en industrias del transporte y maquinaria durante todo el período estudiado, así como en aquellos cuyos padres habían estado expuestos a la pintura durante el embarazo o a disolventes después del nacimiento del niño. En cuanto a la exposición profesional materna, los hijos de mujeres que trabajaban en los servicios de limpieza, perfumería y lavandería, y los niños cuyas madres estuvieron expuestas a insecticidas domésticos durante el embarazo, tuvieron mayor riesgo de padecer leucemia.

En Gran Bretaña, McKinney et al ¹⁵, en el curso de un estudio exploratorio sobre 234 casos incidentes de leucemia y linfoma menores de 15 años y 468 controles emparejados por edad y sexo, recogieron mediante entrevistas las profesiones de los padres al nacimiento del niño, encontrando un riesgo aumentado de padecer leucemia y linfoma en los hijos de los trabajadores del metal, y de padecer leucemia aguda linfoblástica en los hijos de los trabajadores de la construcción. No encontraron asociación con ninguna de las profesiones de las madres.

Finalmente, en Pasadena, Buckley et al ¹⁶ recogen, mediante entrevistas telefónicas, las profesiones de los padres de 204 casos incidentes de leucemia aguda no linfoblástica con edades comprendidas

entre 0 y 18 años y 204 controles emparejados por edad, raza y lugar de residencia. Proponen el embarazo y el período postnatal como períodos de inducción, y obtienen un aumento del riesgo en los niños, cuyos padres habían estado expuestos a los pesticidas, disolventes y productos del petróleo, y en aquellos, cuyas madres habían estado expuestas a metales y pesticidas.

DISCUSION

En conjunto, los trabajos han obtenido escasos y contradictorios resultados positivos. La falta de consistencia a través de los estudios puede ser consecuencia de las diferencias (y las deficiencias) en la metodología empleada por los distintos autores, lo que compromete la comparabilidad (y la validez) de los resultados.

En muchos de estos estudios el grupo de casos está constituido por niños diagnosticados de cáncer^{3-8,10}, aunque siempre se analizan también las profesiones de los padres según los distintos tipos histológicos de cáncer, agrupados en grandes categorías. Con frecuencia, la leucemia se analiza conjuntamente con el linfoma, constituyendo el subgrupo de cáncer más numeroso. Generalmente, las otras categorías corresponden a los tumores del sistema nervioso central, el tumor de Wilms y el grupo de "otros tumores". Sin embargo, los trabajos más recientes restringen el grupo de casos a determinados tipos de cáncer. Así, Gold et al⁹ estudian niños con leucemia y tumores del sistema nervioso central y McKinney et al¹⁵, casos de leucemia y linfoma. Shaw et al¹¹ y Lowengart et al¹⁴ seleccionan tan solo las leucemias (todos sus tipos citológicos), y Vianna et al¹², las leucemias agudas. Pero únicamente en dos de estos trabajos el grupo de casos está restringido a una enfermedad: Van-

Steensel et al¹³ estudian la leucemia aguda linfoblástica y Buckley et al¹⁶, la leucemia aguda no linfoblástica.

Tanto al estudiar el riesgo debido a las profesiones de los padres considerando al total de niños con cáncer, como al hacerlo para el subgrupo leucemia-linfoma e, incluso, cuando el análisis se realiza tan sólo para el grupo de leucemias, se está utilizando un grupo de casos no homogéneo histológicamente respecto a la enfermedad y, por tanto, posiblemente no homogéneo en cuanto a su etiología. Este hecho ha podido sesgar los resultados de estos estudios hacia la nulidad, por dilución del efecto al considerar conjuntamente enfermedades diferentes con etiologías probablemente distintas. En este sentido, lo ideal es proveer grupos de casos lo más homogéneos posible en relación a su histología, como han hecho los autores de algunos de los trabajos más recientes.

La edad de los niños es bastante homogénea a lo largo de estos estudios, que escogen el grupo de edad de 0 a 14 años. Sin embargo, algunos autores restringen la edad a niños de 0 a 1 año¹², de 0 a 4 años³, y de 0 a 10 años¹⁴, mientras que otros la amplían a niños de 0 a 15 años^{5,10}, e incluso a los de 0-18 años¹⁶ y 0-19 años⁹. Esta heterogeneidad en los grupos de edad que, en ocasiones, no tiene en cuenta determinadas características de las enfermedades, tales como los picos de mayor incidencia o las edades de buen pronóstico, puede también estar implicando el estudio de enfermedades distintas con etiologías distintas, lo que nuevamente compromete la capacidad de estos trabajos para detectar los riesgos y la comparabilidad de los resultados.

La mayoría de los autores han seleccionado casos incidentes^{4, 8, 9, 11-16}, pero algunos de ellos utilizan como casos a niños muertos^{3, 6, 7} o prevalentes^{5, 10}. Antes de la aparición de tratamientos

eficaces para el cáncer infantil, la mortalidad era similar a la incidencia, pero, a medida que el pronóstico de estos niños ha ido mejorando, han podido surgir divergencias entre los determinantes de la incidencia y los de la mortalidad. Por ello, los autores que no han utilizado casos incidentes, han podido identificar erróneamente algún predictor de la supervivencia como indicador de la incidencia ¹⁷.

El tamaño de los estudios es variable. Si se excluye el estudio de Sanders et al⁷, el número de casos varía entre los 60 niños con leucemia aguda de Vianna et al¹² y los 1.600 niños con cáncer de Hemminki et al⁸. Dada la escasa prevalencia de algunas profesiones y/o exposiciones en las poblaciones estudiadas, es posible que la frecuente ausencia de asociaciones se deba a un escaso poder para la detección del riesgo, al utilizar tamaños muestrales demasiado pequeños. Este problema está agravado por el análisis sistemático de los distintos subgrupos de cáncer por separado, aunque en lo referente a la categoría leucemia o leucemia-linfoma, el poder para la detección del riesgo es relativamente superior al de las otras categorías diagnósticas, por contener mayor número de efectivos.

Dos de estos trabajos tienen como única fuente de casos a los certificados de defunción ^{6,7}, lo que plantea, por una parte los problemas de exactitud habitualmente ligados a esta fuente de datos (aunque para el cáncer infantil la información contenida en los certificados sea bastante exacta y además sean improbables las dificultades asociadas con múltiples causas de muerte), y por otra la posibilidad de que los casos más letales puedan estar sobrerrepresentados en estos estudios. Pero el resto de las publicaciones completan su recogida de casos en los hospitales ^{3,9} o bien tiene a estos ^{5,10} o a los registros de cáncer ^{4,8,11-16} como fuente de casos, lo que asegura una

mayor cobertura de todos los casos de enfermedad.

Como grupo de comparación, todos los autores utilizan controles comunitarios que seleccionan en diversas fuentes: certificados de nacimiento ^{3, 6, 9, 11, 12}, certificados de defunción ⁷, área municipal ¹³, o entre la familia y los vecinos ^{5,10, 14}. Algunos autores seleccionan un segundo grupo de controles hospitalarios ^{5,10}, y Gold et al⁹ escogen como controles hospitalarios a niños que padecen otros tipos de cáncer. En todos los estudios los controles están emparejados a los casos por edad, y es también frecuente el emparejamiento por lugar de residencia y por sexo. Como el emparejamiento por lugar de residencia suele llevar consigo el hacer casos y controles similares en relación a la profesión, nivel socioeconómico y exposición ambiental, entre otras variables relacionadas con el estilo de vida, este tipo de emparejamiento puede provocar un sesgo hacia la nulidad cuando se estima el riesgo debido a la exposición profesional. Generalmente, este sesgo potencial es corregido en el análisis en aquellos estudios en los que el lugar de residencia ha sido una de las variables de emparejamiento al seleccionar controles. Pero no hay que olvidar que cuando los controles se obtienen en los certificados de nacimiento o en las historias de las maternidades, precediendo o siguiendo a los casos, se está emparejando también, en mayor o menor grado, por lugar de residencia, lo que no siempre es corregido en el análisis, persistiendo, por tanto, la posibilidad de sesgar los resultados hacia la nulidad. Por otra parte, e independientemente de su control en el análisis, el emparejamiento por lugar de residencia puede resultar en un exceso de emparejamiento, con el consiguiente descenso en la precisión y en el poder para la detección del riesgo.

Con frecuencia se recurre a fuentes secundarias para obtener la información

sobre profesiones: certificados de nacimiento^{3, 6, 11}, historias clínicas^{4, 8}, o certificados de defunción⁷, lo que cuestiona nuevamente la validez de los resultados, que pueden estar sesgados hacia la nulidad por errores no diferenciales en la clasificación de la exposición. En efecto, la información obtenida en fuentes secundarias está sujeta a los errores de registro propios de estas fuentes, además de adolecer de inexactitud e imprecisión. (El objetivo de la información contenida en estas fuentes no es el análisis de la exposición ocupacional, por lo que no ha sido diseñada específicamente para la recogida de datos sobre la profesión considerada como una actividad expuesta a tóxicos). Otro importante inconveniente de la utilización de fuentes secundarias es que ha podido ser frecuentemente la causa de la ausencia del análisis de las profesiones de las madres^{3, 4, 6, 7, 11}. Ahora bien, la ventaja que tiene el utilizar certificados de nacimiento o historias clínicas como fuentes de datos, es que la información se ha recogido directamente de los padres antes de que los niños hayan sido diagnosticados, lo que evita posibles diferencias en la declaración entre casos y controles, con lo que la probabilidad de mala clasificación diferencial por sesgo de recuerdo es menor. Cuando la información sobre la exposición ocupacional se obtuvo mediante entrevistas personales, telefónicas o por correo^{5, 9, 10, 12-16}. De dicha información fue probablemente más válida, por estar específicamente diseñada, pero también más sujeta al sesgo de recuerdo.

Todos los estudios utilizan clasificaciones generales de profesiones, y las clasificaciones de profesiones relacionadas con hidrocarburos no parecen diferir mucho de la inicialmente propuesta por Fabia y Thuy³. En los trabajos más recientes, algunos autores^{9, 12-14, 16} recogen también información sobre la exposición ocupacional a otros supuestos carcinóge-

nos, aunque sin proponer ninguna clasificación estándar de productos tóxicos. Los autores analizan independientemente ambos tipos de información, ya que es difícil combinar profesiones y exposiciones tóxicas en medidas que reflejen la exposición a productos químicos carcinógenos. La dificultad para conseguir medidas simples de exposición se debe a la diversidad de actividades que pueden desempeñarse dentro de una determinada profesión, a la variedad de productos tóxicos a los que pueden estar expuestos en cada una de ellas, y sobre todo, a los problemas para clasificar a los productos tóxicos en base a su composición química. Todo ello puede ser causa de clasificar erróneamente y de forma no diferencial la exposición a productos químicos (responsables, en último término, del efecto carcinógeno), y, por tanto, puede contribuir también a la producción de un sesgo hacia la nulidad en la estimación del efecto debido a los posibles carcinógenos ocupacionales.

Las hipótesis sobre los mecanismos/períodos de inducción giran fundamentalmente alrededor de la concepción y el embarazo, lo que implica automáticamente la inclusión de una parte de la preconcepción y al niño recién nacido, e impide, por tanto, postular hipótesis concretas sobre mecanismos de inducción en períodos de tiempo bien delimitados. Con excepción del estudio de mortalidad⁷ que recoge la profesión del padre en los certificados de defunción, todos los trabajos obtienen la información sobre las profesiones que han tenido los padres en distintos momentos del período de tiempo comprendido entre el año anterior al nacimiento del niño y el diagnóstico de cáncer, lo que en principio excluye un posible sesgo de direccionalidad.

A pesar de ser la hipótesis más frecuentemente estudiada, la mayoría de los autores no encuentran asociación entre las profesiones paternas relacionadas con

hidrocarburos y la aparición de cáncer en los niños, y tan sólo el trabajo de Gold et al⁹ confirma los resultados inicialmente obtenidos por Fabia y Thuy³. En relación a otras profesiones, el cáncer infantil se encontró asociado con padres agricultores⁸, con profesionales^{7,8}, con vendedores, administrativos y trabajadores en industrias químicas⁷ y con militares expuestos a radiaciones¹⁰.

En cuanto a las profesiones de los padres y la aparición de leucemia en niños, los resultados son similares a los obtenidos para el grupo de niños con cáncer. La mayoría de los estudios no encuentran asociación con las profesiones relacionadas con hidrocarburos^{4,7,11,13-15}, aunque al analizar independientemente las profesiones que integran este grupo hayan aparecido asociaciones con mecánicos^{3,9,10} y conductores⁸. Algo más frecuentes han sido las asociaciones con productos tóxicos relacionados con hidrocarburos, como el humo de la gasolina¹², los disolventes^{14,16}, pintura¹⁴, y los productos del petróleo y pesticidas¹⁶. Otros resultados positivos obtenidos han sido el aumento de riesgo de leucemia en los hijos de granjeros⁸, vendedores, administrativos y trabajadores de industrias químicas⁷, trabajadores en servicios médicos y sociales¹³ y en la industria del transporte y maquinaria¹⁴.

La mayoría de los autores no estudian la relación entre la exposición profesional de las madres y la aparición de cáncer en los niños^{3,4,6,7,11-14,16}, pero cuando dicha relación se ha estudiado^{5,9,10,14} no ha aparecido aumento del riesgo debido a las profesiones maternas relacionadas con hidrocarburos. Tan sólo se ha publicado un aumento del riesgo de cáncer en los niños de mujeres que vivían en granjas y que trabajaban en la industria alimentaria⁸.

Tampoco ha sido frecuente el estudio de la relación entre las profesiones de las

madres y la aparición de leucemia en los niños, pero cuando se ha analizado^{8,10,13-16} han aparecido asociaciones con las profesiones relacionadas con hidrocarburos¹³, con las farmacéuticas⁸ y con las trabajadoras en la industria textil¹³ y en los servicios^{13,14}. Se ha encontrado asimismo asociación con la exposición a productos químicos¹³, insecticidas^{14,16} y metales¹⁶.

En conjunto, los resultados obtenidos en relación a la leucemia son contradictorios, sobre todo en lo que se refiere a las profesiones paternas, apoyando débilmente la hipótesis de exposición a hidrocarburos o a productos químicos como factor de riesgo. Algo más consistentes han sido los resultados sobre la exposición ocupacional materna, que indican la posible participación de productos químicos en la producción de esta enfermedad¹⁷.

Ahora bien, los resultados de estos estudios deben ser considerados con precaución, ya que, aparte de las dificultades para detectar los riesgos anteriormente expuestas, hay que tener en cuenta la posible participación de errores de tipo I en la aparición de resultados positivos. Al haberse analizado gran número de profesiones y de exposiciones en relación a diversos tumores, a distintos grupos de edad y a diferentes períodos de inducción, es muy posible que algunas de las asociaciones obtenidas sean el producto de errores debido al contraste de múltiples hipótesis, por lo que hay que ser prudentes en la interpretación de resultados que muestran a determinadas profesiones como factores de riesgo de la leucemia infantil.

CONCLUSIONES

1. Aunque los trabajos publicados han obtenido escasos y contradictorios resultados positivos, no puede descartar-

se que la exposición profesional a tóxicos de los padres sea un factor de riesgo para la leucemia infantil.

2. Las deficiencias metodológicas, en muchas ocasiones difícilmente evitables, han podido contribuir de forma importante a la falta de detección de un fuerte efecto. En los estudios, la falta de detección del riesgo ha tenido dos componentes fundamentales: en primer lugar, el escaso poder por tamaños insuficientes, dadas las bajas prevalencias de las profesiones y/o exposiciones y los análisis realizados para subgrupos de enfermedades, profesiones y edades; y en segundo lugar, el sesgo de los resultados hacia la nulidad, provocado por errores no diferenciales en la clasificación de la exposición (utilización de fuentes secundarias, mala clasificación de la exposición a productos químicos) y de la enfermedad (enfermedades mal delimitadas según la histología, el pronóstico y la edad).

3. Los posibles errores de tipo I, producidos por el contrase de múltiples hipótesis, han podido ser responsables de algunos de los resultados positivos obtenidos, contribuyendo también a la falta de consistencia a través de los estudios.

4. La ausencia, en la mayoría de los trabajos, del estudio de la exposición ocupacional de la madre ha podido ser también la causa del aparentemente débil efecto detectado, puesto que hubiera sido más lógico postular un mecanismo directo a través de la madre (carcinogénesis química transplacentaria, por ejemplo) que un mecanismo de inducción a través del padre.

5. De todo lo expuesto, y en vistas a posteriores estudios, se desprende la necesidad de:

a) Restringir el grupo de casos a niños diagnosticados de un sólo tipo de tumor (como ocurre en la investigación etiológica del cáncer en adultos), basando la definición de enfermedad no solo

en criterios histológicos, sino también, si es posible, en otros criterios tales como las edades de mayor incidencia o con mejor (o peor) pronóstico.

b) Intentar evitar la mala clasificación de la exposición tóxica ocupacional, no solamente no acudiendo a fuentes secundarias para obtener la información sobre las profesiones, sino también buscando métodos para reconvertir, de forma válida, la exposición a profesiones y a tóxicos en medidas de exposición a los productos químicos correspondientes.

c) Finalmente, insistir en el estudio de la exposición tóxica ocupacional materna como factor de riesgo de la leucemia infantil, proponiendo el embarazo como período de inducción más importante.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a los Dres. C. Alvarez-Dardet, F. Bolumar y M. Porta sus opiniones y sugerencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiologic Reviews* 1985; 7: 22-48.
2. Arundel SE, Kinnier-Wilson LM. Parental occupations and cancer: A review of the literature. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40: 30-36.
3. Fabia J, Thuy TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Brit J Prev Soc Med* 1974; 28: 98-100.
4. Hakulinen T, Salonen T, Teppo L. Cancer in the offspring of fathers in hydrocarbon-related occupations. *Brit J Prev Soc Med* 1976; 30: 138-140.
5. Zack M, Cannon S, Loyd D, Heath CW, Falleta JM, Jones B, Housworth J, Crowley S. Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon-related indus-

- tries and occupations. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 329-336.
6. Kwa SL, Fine LJ. The association between parental occupation and childhood malignancy. *J Occup Med* 1980; 22: 792-794.
 7. Sanders BM, White GC, Draper GJ. Occupations of fathers of children dying from neoplasms. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 245-50.
 8. Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T, Partanen T, Vainio H. Childhood cancer and parenteral occupation in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 11-15.
 9. Gold EB, Diener MD, Szklo M. Parental occupations and cancer in children: A case-control study and review of the methodologic issues. *J Occup Med* 1982; 24: 578-584.
 10. Hicks N, Zack M, Caldwell. GG, Ferbach DJ, Falleta JM. Childhood cancer and occupational radiation exposure in parents. *Cancer* 1984; 53: 1637-43.
 11. Shaw G, Lavey R, Jackson R, Austin D. Association of childhood leukemia with maternal age, birth order, and paternal occupation: A case-control study. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 788-95.
 12. Vianna NJ, Kovasznay B, Polan A, Ju C. Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. *J Occup Med* 1984; 26: 679-682.
 13. Van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Van Zanen GE. Childhood leukemia and parental occupations: A register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 216-24.
 14. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, Rappaport E. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *JNCI* 1987; 79: 39-46.
 15. McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JMT, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Harthley AL, Hopton PA, Brich JM, Waterhouse JAH, Johnston HE. The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case control study of aetiological factors in leukemia and lymphoma. *Arch Dis Child* 1987; 62: 279-287.
 16. Buckley JD, Robinson LL, Arthur D, Daigle A, Nesbit M, Woods W, Odom L, Wells R, Peters J, Swotinski R, Hammond D. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 767-768.
 17. Savitz DA. Childhood cancer. *Occupational Medicine* 1986; 1: 415-29..