

Cáncer en pediatría. Aspectos generales

Lautaro Vargas P.^{1, 2}

Resumen

Se realiza una revisión de los aspectos más generales del cáncer del niño, destinado a los médicos pediatras generales no oncólogos. Se enfatiza la mayor importancia del cáncer infantil al haberse producido una disminución de la morbilidad y mortalidad derivadas de las enfermedades infecciosas y de la desnutrición. Se destaca la importancia del diagnóstico precoz para mejorar aún más la curación. Se detallan algunos aspectos epidemiológicos. Se describe someramente el PINDA, que es un programa nacional de cáncer infantil, como también el grupo cooperativo pediátrico de Chile que está operando desde 1988 y que lleva más de 4 000 pacientes atendidos. Los resultados obtenidos son muy satisfactorios con un promedio de curación cercano al 65%. Se pasa revista a los diferentes métodos terapéuticos, haciendo hincapié en la importancia del tratamiento integral del cáncer en todas sus etapas, incluyendo tratamientos paliativos si los primeros fracasan. Por último, se detallan los resultados obtenidos en nuestro país en el tratamiento de la leucemia linfoblástica.

(**Palabras clave:** cáncer, niños, infancia.)

Paediatric cancer-general aspects

General aspects of paediatric cancer are analyzed in order to be utilized by general paediatricians. In Chile the importance of paediatric cancer has increased due to the progress in the treatment of other diseases (malnutrition and infections) and for the great advances in cancer therapy for children. Early diagnosis is emphasized, PINDA the national paediatric cancer program is briefly described and the Chilean Paediatric Cooperative Group. Since 1988 more than 4 000 patients have been enrolled by PINDA. General cure rate reaches 65%. The different methods of therapy are revised. It is emphasized the importance of comprehensive treatment including psychological support and palliative efforts. The national results of the last 40 years in relation to acute leukaemia are described. It is remarkable the continuous progress achieved. PINDA's results obtained in the last 10 years are comparable to the results in developed countries.

(**Key words:** cancer, childhood, paediatric.)

INTRODUCCIÓN

Los progresos obtenidos en la segunda mitad del siglo XX en el diagnóstico, tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen uno de los logros más significativos en el campo de la oncología y puede asemejarse a otros múltiples logros alcanzados por la pediatría¹.

Antes de la década del 50 se lograba la curación en un pequeño número de pacientes oncológicos, especialmente de aquellos tumores sólidos diagnosticados precozmente y por lo tanto extirpables quirúrgicamente. El retinoblastoma y el tumor de Wilms fueron los primeros tumores malignos que pudieron curarse con cirugía^{2, 3}.

La radioterapia, una técnica ya aplicada desde los años 30, solo logró en la década del 50 al 60 tasas de curación en el Hodgkin en sus etapas iniciales⁴.

La quimioterapia comenzada a desarrollarse en la década del 50 logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por

1. Comité Directivo PINDA.

2. Departamento Pediatría Occidente, Universidad de Chile, Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.

lo cual resultó eficaz en los cánceres hematológicos, que desde la partida comprometen todo o gran parte del organismo, y también contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía⁵⁻⁷.

En nuestro país la creación del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), en 1988, ha permitido que se hayan alcanzado avances a nivel nacional y tratado más de 4 000 pacientes a la fecha^{8,9}.

Todo esto ha significado que ahora en los albores del siglo XXI en pediatría oncológica, y en nuestro país, existan más posibilidades de curación (más del 65%) que de fallecer por una enfermedad maligna, lo contrario a lo ocurrido antes de la década de los 60-70^{8,9}.

La mejoría de la mortalidad infantil por una espectacular disminución de las enfermedades infecciosas, de la desnutrición y los significativos avances en la atención del recién nacido explican el aumento de la importancia que está adquiriendo el cáncer en el niño, a pesar de su baja ocurrencia¹⁰.

DIAGNÓSTICO

La incidencia del cáncer es baja en el niño en comparación con otras patologías pediátricas como las enfermedades respira-

torias e infecciosas, lo que explica que el pediatra general no postule al cáncer como primera posibilidad diagnóstica, lo que a su vez incide en que el diagnóstico sea tardío en muchos casos como se aprecia en la tabla 1, en que se comparan dos evaluaciones realizadas en el Programa PINDA¹¹.

Hay que hacer notar que en el niño, a diferencia del adulto, la gran mayoría de los tumores son de rápida progresión: leucemias, linfomas (el linfoma de Burkitt es el tumor de más rápido crecimiento de la especie humana)¹², neuroblastoma, etc. Otra dificultad en el diagnóstico de las afecciones malignas es la diversidad de la sintomatología que adoptan las diferentes neoplasias; en la tabla 2 se enumeran síntomas y signos propios y más frecuentes de las neoplasias, como lo constituye el aumento de volumen, el cual a veces se presenta también en otras enfermedades de origen infeccioso, inflamatorias o patología quística^{13, 14, 15}.

Todo aumento de volumen que no tenga características inflamatorias debe hacer sospechar una neoplasia. Actualmente, con los avances de la imagenología, es más fácil precisar y afinar la semiología clínica: la ecotomografía revela si la masa es sólida o quística y también ayuda a precisar la localización, que a veces es difícil con la sola semiología clínica, y puede ser de gran ayuda por ejemplo en diferenciar una esplenomegalia de un tumor renal. También se puede precisar si la masa es intraperitoneal o retroperitoneal, etc.¹⁶. El examen de tomo-

Tabla 1

Proporción de casos avanzados en los pacientes tratados por el PINDA

	Evaluación 1991 (965 pacientes) %	Evaluación 1998 (3 339 pacientes) %
T. testículo	14,8	10,8 (etapas III y IV)
S. Ewing	26,7	21,7 (con metástasis)
E. Hodgkin	35,4	36,4 (etapas III y IV)
T. Wilms	40,4	40,5 (etapas III y IV)
T. ovario	42,0	38,0 (etapas III y IV)
Retinoblastoma	42,2	47,8 (extraocular)
Osteosarcoma	49,1	30,0 (r. alto - metástasis)
S. P. blandas	56,7	76,2
Neuroblastoma	62,1	65,4 (etapa III y IV)
LNH B	80,5	75 (etapas III y IV)
LNH células grandes		68 (etapas III y IV)
LNH no B		89 (etapas III y IV)

Tabla 2

Síntomas y signos relacionados con aumento de volumen

	Neoplasias	Patología benigna
Linfadenopatías	Leucemias, linfomas,	Adenitis infecciosas
Periféricas	Metástasis de tumores sólidos	
Mediastínicas	Leucemias, linfomas	TBC, teratomas, timo
Anteriores y medio posteriores	Neuroblastoma	Quistes neuroentéricos
		Duplicación esofágica
Masa abdominal	Linfoma no Hodgkin	Fecaloma, peritonitis TBC
Intraperitoneal	Burkitt y no Burkitt	Duplicación intestinal
	Cáncer colon	Meckel, bezoares
Retroperitoneal	Wilms, neuroblastoma	Hidronefrosis
	S. partes blandas	R. poliquístico
		Ganglioneuroma
Pélvica	T. ovario, sarcoma vejiga,	Teratomas, quistes
	Teratoma presacro	
Hepatomegalia	Hepatoblastoma	Q. hidatídico, colédoco
		Glicogenosis
		Hamartomas
Esplenomegalia	Leucemias, linfomas	Enf. Infecciosas congestivas
		metabólicas, etc.
Aumento volumen testicular	Carcinoma embrionario infantil	Hidrocele
	Rabdomiosarcoma paratesticular	
Aumento volumen	Osteosacoma	Quistes óseos
	Rabdomiosarcoma	P. aneurismáticos
	Ewing	Osteocondroma

grafía computarizada (TAC) es también de gran ayuda para el diagnóstico y para precisar el órgano afectado y las metástasis posibles. Complementa a la ecotomografía y en la mayoría de las veces es de gran utilidad para el cirujano en planificar una intervención quirúrgica y en determinar si un tumor es resecable o no. La resonancia magnética (RM) sirve para la precisión de los tumores óseos y del sistema nervioso central¹⁶.

En la tabla 3 aparecen signos y síntomas no relacionados con aumento de volumen y que en muchas condiciones patológicas no neoplásicas pueden presentarse. Las neoplasias pueden presentarse en cualquier edad, pero cada tumor aparece con mayor frecuencia en algunas edades como se ve en la tabla 4, cuya fuente es la casuística del PINDA. En el cuadro siguiente (tabla 5) se resumen los signos y síntomas sospechosos de las distintas neoplasias.

Por otra parte hay una serie de síndromes congénitos que se asocian al desarrollo de un cáncer con mucho mayor frecuencia que en la población general. Todos ellos tienen baja incidencia, por lo cual solo mencionamos los más frecuentes en la tabla 6. A modo de ejemplo en el síndrome de Down la leucemia es 15 veces más frecuente que en la población general^{14, 15, 17}.

CONFIRMACIÓN DE SOSPECHA DIAGNÓSTICA

Al sospechar una enfermedad maligna en un niño, el deber del médico general o del pediatra es referirlo a un centro de oncología con el objeto de no demorar más el diagnóstico. El PINDA ha acreditado en el país 14 centros que están capacitados para el diagnóstico y tratamiento, como se detalla más adelante¹¹. El diagnóstico se confirma-

Tabla 3

Síntomas y signos inespecíficos de neoplasia no relacionados con aumento de volumen

Síntoma/signo	Neoplasia
Leucocoria	Retinoblastoma
Estrabismo	Retinoblastoma
Opsomieloclonos	Neuroblastoma
Síndrome nefrótico	Linfoma Hodgkin
Dolores osteoarticulares	Leucemia
Otorragia persistente o hemorrágica	Rabdomiosarcoma
	Histiocitosis células Langerhans
Hematuria	T. Wilms
Derrame pleural hemorrágico	Leucemia, linfomas
Ataxia	T. cerebrales
Hipertensión endocraneana	T. cerebrales
Paresias faciales	T. cerebrales
Hemorragia vaginal	Rabdomiosarcoma
Anemia + púrpura + fiebre	Leucemia
Equimosis periorbitaria	Neuroblastoma
Proptosis	Rabdomiosarcoma
	Histiocitosis células Langerhans
Cojera dolorosa	Osteosarcoma
Diarrea crónica	Neuroblastoma
Virilización prematura	Tumores suprarrenales
	Gonadoblastoma

Tabla 4

Edades de presentación de tumores en la infancia

	Rango	Mediana
Leucemia linfoblástica	0-15 a	57,7% 1- 5 años
Leucemia mieloide	0-15 a	45% 3-10 años
Linfoma no Hodgkin	1a 6m-14 a	5 a 8 m
Enfermedad de Hodgkin	2 a 14 a	7 a 5 m
Sarcoma partes blandas	0 a 15 a	5 a
Wilms	0 a 13 años	2 a 9 m
Retinoblastoma	0 a 8 años	60,5% menor de 2 años
Osteosarcoma	5 a 15 años	
Neuroblastoma	0 a 15 años	3 a 1 mes
Ewing	3 a 18 años	11 años
T. testículo	1 a 15 años	1 año 7 meses
T. ovario	1 a 8 m a 15 a	11 años

rá a través de una biopsia quirúrgica, que debe ser realizada por un cirujano con experiencia en oncología (se deben evitar complicaciones o diseminación del probable tumor), para realizar estudios histopatológicos en el caso de los tumores sólidos, los que incluyen exámenes de inmunohistoquímica

que revelan a través de anticuerpos monoclonales la presencia de antígenos específicos para cada tumor. En el caso de las patologías hematológicas malignas el mielograma es un examen esencial, pero que debe complementarse con estudios de inmunotipificación a través de la citometría de flujo que

Tabla 5

Síntomas y signos sospechosos según diagnóstico

Leucemia	Síndrome anémico Síndrome purpúrico Dolor óseo Infiltración: adenopatías no dolorosas, hepato y/o esplenomegalia
Linfoma no Hodgkin	Masa abdominal Masa mediastínica Tumor maxilar Adenopatías periféricas
T. sistema nervioso central	Ataxia, dismetría. HIC, vómitos, cefalea, problemas de conducta, paresias de nervios craneanos
Linfoma de Hodgkin	Adenopatías cervicales
Sarcoma de partes blandas	Aumento de volumen órbita, extremidades, masa pélvica, etc.
Retinoblastoma	Leucocoria, estrabismo
Tumor de Wilms	Tumor abdominal flanco Hematuria, hipertensión
Osteosarcoma	Cojera dolorosa Aumento de volumen rodilla, hombro
T. testículo	Aumento volumen testículo
T. ovario	Aumento volumen hipogastrio

Tabla 6

Síndromes genéticos asociados a cáncer

Anomalías cromosómicas

Trisomía 21 (síndrome de Down)	Leucemias
13q-	Retinoblastoma
Klinefelter XXY	Cáncer mama
Trisomía 8	Mielodisplasia

Fragilidad del ADN

Anemia de Fanconi	Leucemias
Ataxia telangectasia	Leucemias, linfomas
Xeroderma pigmentoso	Cáncer de la piel

Síndromes inmunodeficiencia

Wiskott-Aldrich	Linfomas
Inmunodeficiencia común	Linfomas

Otras condiciones

Neurofibromatosis	Neurofibroma, glioma óptico, t. cerebrales
Hemihipertrofia	T. Wilms, hepatoblastoma
Aniridia	T. Wilms
Criptorquidia	T. testiculares
Disgenesia gonadal	Gonadoblastoma
Malformaciones urinarias	T. Wilms

también emplea anticuerpos monoclonales para antígenos específicos. Estas determinaciones tienen importancia para el pronóstico y también para aplicar determinado tratamiento. Es importante la precisión de estudios genéticos (cariogramas) y moleculares (estudio de oncogenes) que en las leucemias y linfomas y en algunos tumores tienen importancia pronóstica.

Antes de plantear el tratamiento se debe realizar el estudio de etapificación o de estadiaje, vale decir, la determinación por imágenes (ecotomografía, TAC, RNM, cintigrafía ósea u otra) de la presencia de metástasis regionales o a distancia. El tratamiento y el pronóstico variarán según sea la etapa o estadio en que se encuentre el tumor. En general se habla de etapa I cuando el tumor solo está presente en el órgano originario, etapa II cuando el tumor tiene una extensión local, III si la extensión es regional y IV si las metástasis se ubican a distancia.

IMPACTO PSICOLÓGICO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

A pesar de la mejoría del pronóstico, todavía el cáncer del niño se sigue considerando por la población general, e incluso por muchos médicos, como una enfermedad potencialmente fatal o por lo menos con mayores posibilidades de fracasar que de curar. El anuncio del diagnóstico es sentido por la familia como una situación límite de desesperanza absoluta y parálisis en una primera etapa, que se llama de *shock*. Posteriormente aparecen mecanismos de defensa: negación, ira, negociación, y luego, al darse la información real y al establecer una buena relación con el médico y equipo tratante, la familia va asumiendo el diagnóstico y el pronóstico. Se llega así a una adaptación en que toda la energía familiar se vuelca en el empeño del tratamiento del niño junto con darle el mayor cariño y protección. La mayoría de las veces se cae en la sobreprotección y en el descuido, no intencional, de los hermanos. Por todas estas consideraciones es importante que la familia reciba un apoyo psicológico que le permita reforzar los elementos de resiliencia y disminuir la angustia, la depresión y otros elementos perturbadores de la salud mental familiar, que si están presentes van a repercutir negati-

vamente en el niño y por consecuencia en la recuperación de su enfermedad.

En el niño lo más importante son los síntomas ansiosos y de temor al dolor y a la separación de los padres. En el adolescente o niño mayor se producen situaciones más complejas como rebeldía y rechazo a la situación de la enfermedad y tratamiento. También esto se combina con sentimientos de frustración por las limitaciones de su libertad como también pueden aparecer aspectos depresivos por sentimientos de pérdida de su vida cotidiana (fiestas, amistades, escuela, un futuro lleno de posibilidades), baja autoestima (por ejemplo los tratamientos modifican transitoriamente la imagen corporal) y en ocasiones pueden sentirse amenazados por la posibilidad de muerte próxima.

ETIOPATOGENIA

Se han logrado importantes avances en los últimos años en la identificación de mecanismos genéticos y moleculares que explicarían el desarrollo del cáncer. Es tanta la información existente, que daría para escribir un artículo independiente. En último término el cáncer puede considerarse una enfermedad genética si se tiene en cuenta que la célula cancerosa sufre una mutación que la hace multiplicarse como un clon celular independiente.

El estudio del retinoblastoma permitió descubrir un gen llamado Rb que interviene en las mitosis y que al producirse su delección en una doble mutación de las células de la retina (casos esporádicos) o una mutación en la célula germinal y luego una segunda mutación somática (casos hereditarios) determina la aparición del clon neoplásico. El gen del Rb pertenece al grupo de oncogenes llamados supresores, que también existen en otros tumores como el Wilms, hepatoblastoma, etc. Otro gen supresor es el p53 que regula la apoptosis (muerte celular programada) cuya delección unida a otros factores favorece la aparición de diversos tumores.

Otras alteraciones genéticas descubiertas son la transformación de los protooncogenes que son genes que intervienen en la regulación de la proliferación celular en oncogenes. A través de alteraciones estructurales como traslocaciones, delecciones o fusiones se determina una perturbación de la función de los protooncogenes. Por ejemplo,

en el linfoma de Burkitt se produce una traslocación 8:14 del protooncogen *C-myc* del cromosoma 8 al 14 junto al locus del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. En el neuroblastoma se amplifica el protooncogen *N-myc*. Otras alteraciones derivan de la fusión de dos genes distintos a consecuencia también de una traslocación, formándose los llamados factores de transcripción como ocurre en el sarcoma de Ewing t (11; 22) o *EWS-FLI*.

Todavía no se conocen los mecanismos que producen todas estas alteraciones genéticas que se combinan con otros mecanismos inmunológicos y alteración de mediadores celulares como por ejemplo los factores que intervienen en la neoformación de los vasos sanguíneos¹⁷⁻¹⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

Chile todavía no cuenta con un registro de cáncer, por lo que no se tienen cifras exactas sobre la incidencia de cáncer. En pediatría el cáncer oscila entre 155 (Nigeria) a 58,6 (India, Bangalore) por 1 millón; en USA las cifras del SEER (programa de epidemiología del National Cancer Institute, NCI) son de 135,6 para la raza blanca y de 107,6 para la raza negra; en Europa las cifras varían desde 109 (Alemania) a 140 para Suecia²⁰. En Chile, el PINDA trata a la mayoría de los niños menores de 15 años de cáncer, se atienden un promedio de 365 casos por año; si se agregan los casos de histiocitosis de células de Langerhans, la cifra sube a 377 (en general se incluye en las estadísticas internacionales), lo que daría una tasa de 112,5 por millón que debiera ser incrementada en aproximadamente en 20% que corresponden a los pacientes no atendidos en el Sistema Público de Salud. Vale decir, se llegaría a una cifra de 135, similar a USA o a Suecia. En la tabla 7 aparecen los casos nuevos de cáncer anuales que se registran en el PINDA. En general la incidencia de las diferentes neoplasias es similar a la de los países desarrollados, con una mayor ocurrencia de leucemias en nuestro país: 38,1% con relación al estudio del SEER de USA (raza blanca) y 32,1% del de Manchester en el Reino Unido, que tiene una cifra similar. Otra diferencia es la menor incidencia de neuroblastoma en nuestro país: 2,9% con relación a USA (SEER) y 7,6% respecto de Manchester¹¹.

Respecto a la mortalidad por cáncer en la infancia, desde 1985 en nuestro país el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte desde los 5 a 15 años y desde 1990 ocupa el 5° lugar en los menores de 15 años. En 1995 fallecieron en el país 4 854 niños, de los cuales 202 correspondieron a neoplasias, lo que da un porcentaje de 4,43%, que es casi el doble de lo acontecido 10 años antes en 1985: 164 fallecimientos por cáncer de un total de 6 986 (2,34%)²¹.

FACTORES AMBIENTALES EN LA GÉNESIS DEL CÁNCER EN LOS NIÑOS

A diferencia del adulto, en que los factores ambientales juegan un rol muy importante, en el niño solo se han demostrado correlación con unos pocos factores cuya relevancia en el total de los cánceres es bastante pequeña^{22, 23}.

Tabla 7

Estimación de casos nuevos de cáncer por año en la red del PINDA

	n	%
<i>Leucemias</i>	144	38,2
Linfoblástica	111	
Mieloide	30	
Mieloide Crónica	3	
T. sistema nervioso central (SNC)	63	63
	63	16,7
<i>Linfomas</i>	47	12,5
E. Hodgkin	26	
L. no Hodgkin	21	
<i>T. sólidos</i>	111	29,4
Sarcoma partes blandas	25	
Wilms	16	
Retinoblastoma	16	
Osteosarcoma	15	
T. células germinales	16	
Neuroblastoma	11	
Ewing	10	
Hepatoblastoma	2	
<i>Histiocitosis</i>		
Células Langerhans	12	12
	12	3,2
Total	377	100

Radiación ionizante

Si bien no está totalmente comprobado que la radiación del feto predispone a la aparición de leucemia como algunos estudios lo sugieren, ya está establecido la prohibición de realizar estudios radiológicos o de medicina nuclear a embarazadas.

Lo que está demostrado es que la combinación de quimioterapia (agentes alquilantes) y radioterapia predispone a un segundo tumor como sucede en enfermedad de Hodgkin, tumores del sistema nervioso central y en retinoblastoma.

Radiación ultravioleta

La excesiva exposición al sol contribuye a la aparición de cáncer de la piel en el adulto. En los niños que padecen de xeroderma pigmentoso u otros defectos de la reparación del ADN se asocian a una alta incidencia de neoplasia cutánea, que en definitiva les produce la muerte.

Drogas

Se comprobó que el uso de dietilbestrol en la embarazada producía adenocarcinoma vaginal en las hijas, por lo cual esta droga está discontinuada. Se sospecha también un efecto carcinogénico del alcohol y de la fenilhidantoína en embarazadas como lo sugieren algunos casos aislados de neuroblastoma.

Algunos quimioterápicos como los agentes alquilantes (ejemplo la ciclofosfamida) y otros como el etopósido (VP16) pueden inducir un segundo cáncer, generalmente leucemia o linfoma. También se ha comprobado una mayor incidencia de cáncer (leucemia y linfoma) en pacientes trasplantados y que han recibido una intensa y prolongada exposición a inmunosupresores.

Los esteroides anabolizantes que se usan en algunos pacientes con anemia de Fanconi pueden causar hepatocarcinoma o adenoma hepático.

Dieta y sedentarismo

Existe una asociación altamente sugerente de consumo alto de grasas, obesidad y mayor incidencia de cáncer de colon, útero y mama en adultos. Estos antecedentes obligarían a los pediatras a realizar esfuerzos

para el cambio de hábitos en los niños. También el sedentarismo se ha asociado en el adulto con mayor ocurrencia de cáncer de colon y próstata.

Tabaco

La asociación entre tabaco y cáncer pulmonar es un hecho demostrado. Es importante la prevención del tabaquismo en los adolescentes. También es preocupante el tabaquismo pasivo que puede repercutir muchos años después en niños de familia de fumadores.

Virus

Algunos virus como el de la hepatitis B se asocian a hepatocarcinoma en adultos, así como el VHTL1 produce la leucemia T del adulto. También el VIH se asocia con linfoma en adultos. La asociación del virus de Epstein Barr con el linfoma de Burkitt todavía no es concluyente, pero es sugerente su participación en su génesis, así como también en la enfermedad de Hodgkin y en el linfopitelioma o carcinoma nasofaríngeo.

PROGRAMAS DE CONTROL DE CÁNCER Y GRUPOS COOPERATIVOS

A diferencia del adulto, en el niño la prevención del cáncer es limitada, ya que los factores exógenos son poco conocidos (probablemente agentes virales) o repercuten muchos años después en la vida adulta como se analizó en la sección de factores causales ambientales (dieta, radiación solar, contaminación ambiental, etc.).

Tampoco se han podido establecer en el niño programas de *screening* o tamizaje como se hace en el adulto. El programa de tamizaje del neuroblastoma con la detección de catecolaminas urinarias con experiencias pilotos en Japón y en Canadá ha tenido muchos falsos positivos y además por su costo muy alto no ha sido adoptado ni en los países de mayor desarrollo²⁴.

En el niño, por lo tanto, los programas de control de cáncer deben enfocarse fundamentalmente en el aspecto terapéutico y curativo. Es muy importante además preocuparse de que los tratamientos tengan el menor número de efectos indeseables para asegurar una buena calidad de vida. Todo programa debe ser integral y considerar

además los aspectos psicológicos y el tratamiento paliativo si no se logra la curación.

En Chile, desde 1988, existe el PINDA, que es un programa de control de cáncer que desde su creación ha estado enfocado a fines terapéuticos y curativos y que desde 1997 abarca toda la patología neoplásica del niño y también aborda los aspectos de calidad de vida, seguimiento y tratamiento paliativo. El PINDA además de ser un programa, que cuenta con un financiamiento central de FONASA (Ministerio de Salud) para la adquisición de las drogas antineoplásicas como fue el propósito inicial, también contribuye con drogas coadyuvantes como antibióticos y en algunas patologías con drogas antieméticas y factores estimuladores de colonias. El PINDA es también un grupo cooperativo nacional que aglutina a la gran mayoría de los oncólogos peditras y especialistas médicos y no médicos que intervienen en el tratamiento del cáncer infantil. El grupo cooperativo del PINDA aplica protocolos de tratamiento de excelencia en sus ramas no experimentales de los mejores grupos cooperativos extranjeros de Europa y Estados Unidos como el BFM, Wilms Tumor Study Group, IRS, POG, CCSG, SIOP, etc. Los protocolos se aplican sin adaptaciones, salvo excepciones, con el objeto de comparar los resultados nacionales con los de los grupos cooperativos creadores de los protocolos. Por otra parte, al igual que los grupos cooperativos, realiza estudios clínicos prospectivos y también ha realizado investigación clínica y elaborado protocolos originales.

El PINDA desarrolla su misión en 12 centros autónomos: 6 en Santiago (hospitales Luis Calvo Mackenna, Roberto del Río, Exequiel González Cortés, San Borja-Arriarán, San Juan de Dios, Sótero del Río) y 6 en provincias (Gustavo Fricke de Viña del Mar, Van Buren de Valparaíso, Higuera de Talcahuano, Guillermo Grant Benavente de Concepción, Regional de Temuco y Regional de Valdivia). Hay otros dos centros de apoyo: hospitales de Antofagasta y Talca, en los cuales se realiza parte de los tratamientos y que pronto se convertirán en centros autónomos.

El PINDA como grupo cooperativo también estudia otros aspectos del cáncer además del tratamiento, habiéndose constituido comités de estudio de infectología, enfermería, radioterapia, transfusiones, farmacia, patología, dolor, psiquiatría, cirugía, seguimiento, etc.^{10, 11.}

TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL

El tratamiento moderno del cáncer infantil combina, según el tipo de neoplasia y según los factores de riesgo, diversas modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de médula ósea. El avance obtenido en gran medida es el resultado de aplicar protocolos de investigación basados en estudios de fase 3 que investigan la eficacia de una droga o de un esquema determinado, en grupos de pacientes randomizados usando criterios bioéticos estrictos. Los resultados se analizan con métodos estadísticos cuya precisión también se ha perfeccionado.

En oncología pediátrica la mayoría de los pacientes se tratan con protocolos bien establecidos: más del 80% en EE.UU. y en Europa²⁵. En el PINDA el 100% de los pacientes es tratado con protocolos de excelencia, escogiéndose en la mayoría las ramas no experimentales. Como se ha mencionado más arriba, la misión esencial del PINDA ha sido y sigue siendo la asistencial: mejorar el mayor número de pacientes con la mejor calidad de vida.

Los protocolos oncológicos son bastante complejos y demandan la intervención de un equipo multiprofesional: quimioterapeutas, cirujanos, radioterapeutas, enfermeras, infectólogos, nutriólogos, psiquiatras, químico-farmacéuticos, etc. Desgraciadamente la mayoría de los tratamientos eficaces conllevan toxicidad y efectos colaterales que es necesario conocer y adoptar medidas para minimizarlos. Todo lo anterior explica que estos tratamientos deben efectuarse en centros acreditados que cuenten con los especialistas y con la experiencia y capacitación adecuados.

El tratamiento en sus primeras etapas es muy intensivo, ya que se pretende lograr la remisión completa y por lo tanto exige hospitalizaciones frecuentes y traslado del paciente y su familia a los centros oncológicos acreditados, lo que provoca trastornos en la rutina de la vida familiar y en la escolaridad de los niños. De ahí que el apoyo psicológico de estos pacientes y su familia sea muy importante. También la familia debe recibir de parte del equipo tratante una constante, veraz, prudente y adecuada información que también debe extenderse al paciente de acuerdo a su edad. El PINDA ha elaborado un manual de apoyo para los padres²⁶, que

será complementado en el futuro con más material educativo; también se ha traducido del alemán un librito que explica la quimioterapia a los niños²⁷. Con la colaboración del Ministerio de Educación el PINDA ha logrado el establecimiento de una red de escuelas para niños oncológicos anexa a los hospitales y varias fundaciones de ayuda han creado centros de acogida para los padres que vienen de provincia.

En general, para no producir los problemas de separación de los niños de sus padres, gran parte de los tratamientos se realiza en salas de quimioterapia ambulatoria. También oncología pediátrica ha sido pionera en nuestro país en permitir a los padres permanecer el mayor tiempo posible acompañando a sus hijos durante la hospitalización.

Cirugía

La cirugía sigue siendo un arma terapéutica esencial en muchos tumores sólidos: Wilms, sarcoma de partes blandas, neuroblastoma, osteosarcoma, retinoblastoma, t. testiculares, t. del ovario, t. cerebrales, sarcoma de Ewing. Los principios de la cirugía oncológica en la actualidad son cirugía con bordes de tejido sano pero no mutilante, por lo cual en muchos tumores, que por el estudio clínico e imagenológico se consideran inoperables, se realiza quimioterapia previa para reducir el tamaño tumoral. La cirugía es fundamental en el diagnóstico: realización de biopsia quirúrgica y también en la instalación de catéteres centrales para evitar procedimientos dolorosos²⁸.

Quimioterapia

La quimioterapia fue introducida a fines de la década del 40 por Goodman y Gilman (mostaza nitrogenada)⁶ y por Farber⁵ (aminopterina, precursor del methotrexato), y es uno de los pilares del tratamiento del cáncer infantil. Actualmente hay en uso más de 30 drogas aprobadas internacionalmente e incorporadas en los protocolos del PINDA y una decena de otras en fase 2 o 3 (protocolos experimentales).

En la actualidad se tiende a utilizar los agentes quimioterápicos en combinación para aprovechar el sinergismo, usándolos simultáneamente cubriendo un espectro más amplio de resistencia de "novo" de la

célula cancerosa y para evitar la aparición de resistencia adquirida. Las drogas ejercen su acción de diversa manera y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Algunas como la vincristina inhiben la fase M (mitosis); otras actúan en la fase S como los llamados antimetabolitos que interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos, al introducirse en su estructura al poseer un parecido químico que engaña el proceso de síntesis, sustituyendo las bases purina (6 mercaptopurina) o interfiriendo con el metabolismo del ácido fólico que es esencial para la síntesis de la timidina methotrexato. Otras drogas con acción similar son las antipirimidinas: Ara C, tioguanina, hidroxiurea, 5 fluoruracilo. Los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) son cicloespecíficos interfiriendo la fase G2 a través de la interacción con la topoisomerasa II. Existen también quimioterápicos que son ciclodependientes pero no específicos como los alquilantes: mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida. Como lo sugiere su nombre, reaccionan con los ácidos nucleicos ya formados produciendo enlaces covalentes que alteran su función. También son fase inespecíficos algunos derivados de antibióticos como la doxorubicina, daunomicina, actinomicina D, bleomicina, mitomicina, cuya toxicidad impide usarlos como antimicrobianos. Las antraciclinas (doxo y daunorrubicina) cuyo mecanismo de acción es múltiple: radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhibición de la topoisomerasa II. Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) también interfieren los ácidos nucleicos formando enlaces. La asparraginas destruye la l-asparragina, un aminoácido esencial en la síntesis de las proteínas ejerciendo su acción en la fase G1 del ciclo celular. Las nitrosureas (BCNU; CCNU) son también agentes alquilantes, pero son cicloindependientes.

Una de las importantes limitaciones de los quimioterápicos es la toxicidad que se explica por su mecanismo de acción de interferir el ciclo celular que es común a todas las células del organismo, especialmente aquellas que tienen una gran multiplicación celular: sistema hematopoyético (anemia, neutropenia, trombocitopenia), sistema digestivo (mucositis, diarrea, tiflitis), piel y fanéreos (alopecia, dermatitis), gónadas después de la pubertad (esterilidad). También

son afectados otros sistemas u órganos como el riñón (derivados del platino, methotrexato, ifo y ciclofosfamida, etc.), hígado (methotrexato, mercaptopurina, nitrosureas, etc.), miocardio (antraciclinas), pulmón (bleomicina, methotrexato), sistema nervioso central (vincristina, aracytin, methotrexato), oído (cisplatino).

La poliquimioterapia debe administrarse con muchas precauciones y por quimioterapeutas y enfermeras capacitados y con experiencia. La toxicidad se puede objetivar de acuerdo a tablas (NCI, OMS, etc.) y según el grado se deben modificar las dosis²⁹⁻³¹.

Radioterapia

Es otro procedimiento muy útil en numerosas neoplasias, ya que proporciona tasas elevadas de control local tumoral de la zona tratada: tumores cerebrales, sarcomas, Hodgkin, retinoblastoma, tumor de Wilms, leucemias y linfomas (como método profiláctico de compromiso tumoral del SNC).

Sin embargo, las secuelas que produce en los tejidos en crecimiento como también a largo plazo (aparición de segundos tumores) ha obligado a disminuir dosis o a prescindir de esta técnica en algunas circunstancias. Por otro lado los importantes avances tecnológicos han permitido disminuir toxicidad local.

La aplicación de la radioterapia requiere de especialistas muy experimentados y de contar con equipos de tecnología avanzada^{32, 33}.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO) es en buenas cuentas una quimioterapia muy intensiva y en muchos casos radioterapia corporal total que producen una ablación de la neoplasia y de la médula ósea, la que es rescatada por el trasplante. Es un procedimiento sumamente complejo y que requiere de un equipo muy bien entrenado y de infraestructura y técnicas especiales, todo lo cual hace que los costos sean muy elevados y que solo algunos centros puedan realizar TMO. Afortunadamente solo la minoría de los pacientes 5 a 10% lo requieren. Hay varios tipos de TMO: alogénico relacionado (médula ósea de un donante relacionado histocompatible), TMO alogénico de donante no relacionado, TMO autólogo de la propia médula

ósea o de células primitivas hematopoyéticas periféricas, TMO de sangre de cordón, que es muy rica en células primitivas.

El TMO ha sido muy útil en lograr la curación de algunos pacientes refractarios a las terapias convencionales estando establecido como de rutina en: primera recaída de leucemia mieloide, recaída precoz de leucemia linfoblástica, leucemia mieloide crónica, leucemias de alto riesgo que tengan alteraciones cromosómicas específicas (traslocación 9:22 o 4:11), no respondedor a prednisona al 8° día o que no lleguen a la remisión completa en el día 33, el linfoma no Hodgkin linfoblástico tiene indicaciones parecidas a la leucemia linfoblástica; en los otros tipos de linfoma no Hodgkin se plantea autotrasplante si se hacen refractarios o se presenta recaída precoz. También en algunas recaídas de tumores sólidos se plantea el TMO autólogo^{33, 34}. En otras condiciones o los TMO de cordón o no relacionados se consideran experimentales³⁶.

En el PINDA, desde octubre de 1999, se están realizando TMO de rutina tanto alogénicos relacionados como autólogos. Se acreditó el Hospital Luis Calvo Mackenna y el FONASA-MINSAL proporciona el financiamiento.

Tratamiento de soporte

Además de estas modalidades de tratamiento específicas, el niño con cáncer requiere un tratamiento de soporte muy intenso y complejo: ayuda psicológica, nutricional, transfusiones de hemoderivados, tratamiento de las complicaciones infecciosas y metabólicas, ayuda escolar, manejo del dolor, manejo de los vómitos, etc.³⁷⁻³⁹. Además se debe seguir con el control después de finalizado el tratamiento. En el PINDA se está desarrollando un programa de seguimiento que explora también la prevención y el diagnóstico precoz de efectos adversos a largo plazo.

Por último toda asistencia a un niño con cáncer debe contemplar un programa de cuidados paliativos y de enfermo terminal. Es un imperativo ético no abandonar y seguir con los cuidados correspondientes de aquellos niños que recaen y se hacen refractarios al tratamiento.

En resumen, el tratamiento del cáncer infantil es muy complejo al combinar numerosos procedimientos y debe realizarse

Tabla 8

Sobrevida libre de eventos en leucemia linfoblástica según método de Kaplan Meier

Protocolo Zuelzer, adaptado Hospital San Juan de Dios (1962-71)	5% (15 años de observación) (40)
Protocolo Saint Louis 011 a 69,011a72 (1972-79)	36,5% (SLE 5 años) (40)
Resultados no publicados de Gopech (1978-85)	30-40% (41)
Primer protocolo nacional LLA 1984 (1985-87)	44,8% (72 meses Kaplan Meier) (42)
Ensayo piloto BFM83 (1986-87)	51% (60 meses Kaplan Meier) (43)
Primer protocolo PINDA (1988-1992)	60% \pm 2 (mediana de observación 91 meses) (44)
Segundo Protocolo PINDA (1992-1995)	70% (mediana de observación de 43 meses) (45)
Tercer Protocolo PINDA (1996-1998)	91% (mediana de observación 14 meses) (45)

a través de un equipo multiprofesional experimentado y en centros debidamente acreditados. Debe ser un tratamiento integral que no solo contemple los aspectos médicos como también la asistencia psicológica, de enfermería, paliativa, etc.

RESULTADOS

En la introducción establecíamos que en Chile se curan aproximadamente el 65% de todos los cánceres del niño. En un artículo aparecido en esta revista detallamos los resultados logrados por el PINDA en sus primeros 10 años de trabajo⁸. De ahí que solo como ejemplo mencionaremos los resultados de la leucemia linfoblástica aguda obtenidos en nuestro país, que es la neoplasia paradigmática de la infancia por su importancia y frecuencia⁴⁰⁻⁴⁵. La tabla 8 demuestra la evidente mejoría progresiva de la supervivencia y de la curación de la leucemia. Los primeros resultados publicados solo daban cuenta de casos anecdóticos de curación⁴⁰. Posteriormente, al aplicar protocolos más establecidos y de poliquimioterapia, se alcanzan mejores resultados⁴⁰ y por grupos cooperativos que logra juntar más casuística: Gopech (grupo oncológico pediátrico chileno)⁴¹, grupo pediátrico de la Sociedad Chilena de Hematología⁴² y finalmente GEI (grupo de estudios de cáncer infantil), auspiciado por la Sociedad Chilena de Pediatría a través de la Rama de Hematología y Oncología⁴³. Es notable el avance en los últimos protocolos del PINDA, aunque los resulta-

dos del último estudio son provisionales y sin lugar a dudas la supervivencia disminuirá entre 15 a 20% con un seguimiento mayor.

Se realizó un estudio de la mortalidad del cáncer infantil en nuestro país comparando el período de 1982-1987 en que el PINDA no existía con el período 1991-1996 en que el programa estaba operativo y se encontró una disminución significativa de 20% (midiendo intervalos de confianza de 95%). Más notoria aún es la disminución de la mortalidad específica por enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin que alcanzó a 53 y 54% respectivamente²¹.

La supervivencia diferencial en cáncer es la resta entre incidencia esperada menos el número de muertos por cáncer. Si asumimos una incidencia de 120 casos por millón, la supervivencia diferencial mejoró estudiando los grupos arriba mencionados desde 74 a 77%⁴⁶.

REFERENCIAS

1. Le Fanu J: 1971: Curing childhood cancer. En: James Le Fanu The Rise and Fall of Modern Medicine, Little, Brown and Co., Londres 1999: 138-57.
2. Ladd WE: Embryoma of the kidney (Wilms tumor). Ann Surg 1938; 108: 885-902.
3. Abramson Dh, Ellsworth RM, Grumbach N, et al: Retinoblastoma: survival, age at detection and comparison 1914-1958, 1958-1983. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1985; 22: 246-50.
4. Peters MV: The natural history of Hodgkin's disease. Cancer 1966; 19: 308-13.
5. Gilman A: The initial clinical trial of nitrogen mustard. Am J Surg 1963; 105: 573-80.
6. Farber S, Diamond LK, Mercer R, et al: Temporary remissions in acute leukemias in children produced by

- folic acid antagonist (aminopterin). *New Engl J Med* 1948; 238: 787-90.
7. *Aur R, Simone J, Hustu O, et al:* Multiple combination therapy for childhood acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1978; 52: 238-44.
8. *Vargas L:* Avances en el tratamiento del cáncer infantil en Chile. Diez años del Programa Infantil Nacional de Drogas (PINDA). *Rev Chil Pediatr* 1988; 69: 270-5.
9. *Vargas L (editor):* Cáncer infantil en Chile. 10 años del Programa PINDA. MINSAL, Santiago, 2000: 1-258 (en prensa).
10. *Vargas L:* Mortalidad por cáncer en la infancia. En: *Vargas L (editor) Cáncer Infantil en Chile. 10 años del Programa PINDA*, MINSAL, Santiago, 2000: 17 (en prensa).
11. *Vargas L:* Programa PINDA. En: *Vargas L (editor), Cáncer infantil en Chile. 10 años Programa PINDA*. MINSAL, Santiago, 2000 (en prensa).
12. *Murphy SB, Melvin SL, Mauer AM, et al:* Correlation of tumor cell kinetics studies with surface markers, results in non Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1979; 39: 1534-8.
13. *Altman AJ, Schwartz A:* Diagnosis of cancer in childhood. En: *Altman AJ, Schwartz A. Malignant diseases of infancy, childhood and adolescence*, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1983: 22-58.
14. *Vargas L:* Aspectos generales del cáncer en el niño. En: *A. Winter, Puentes R. Medicina Infantil MCD*, Santiago, 1991: 908-19.
15. *Nesbit M:* Clinical assessment and differential diagnosis of child with suspected cancer. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, JB Lippincott Co., Philadelphia 1993: 105-13.
16. *Parker B, Moore S:* Imagine studies in the diagnosis of pediatric malignancies. En: *Pizzo P, Poplack D, Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Co., Philadelphia, 1993: 153-78.
17. *Shapiro D:* Molecular pathogenesis of cancer. En: *Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1996: 1444-7.
18. *Israel M:* Cancer cell biology. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia 1993: 57-80.
19. *Kirsh I:* Genetics of pediatric tumors: the causes and consequences of chromosomal aberrations. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia 1993: 29-56.
20. *Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ:* International incidence of childhood cancer. IARC Lyon, 1988.
21. *Cumsille MA, Vargas L:* Estudio de la mortalidad del cáncer infantil en dos períodos antes y después de la implementación del PINDA. En: *Vargas L (editor). Cáncer infantil en Chile*, MINSAL, 2000 (en prensa).
22. *Mulvihill J:* Childhood cancer, the environment and heredity. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia 1993: 11-28.
23. *Crist W:* Epidemiology of cancer. En: *Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1996: 1443-5.
24. *Takeda T, Hatae Y, Nakadote H, et al:* Japanese experience of screening. *Med Pediatr Oncology* 1989; 17: 368-71.
25. *Simone J, Lyons J:* The evolution of cancer cure for children and adults. *J Clinical of Oncology* 1998; 16: 2904-5.
26. *Vargas L, Rona E. (editores).* Cáncer en el niño. Un desafío y una esperanza. Manual de apoyo para padres. Caminosan, PINDA, Santiago, 1998: 1-270.
27. *Motzfeldt H:* Gasparin superquímico y su lucha contra las células cancerosas. Deutsche Leukämie-Forschungshilfe-Aktion für krebskranke Kinder Bonn, 1999.
28. *Hays D, Atkinson J:* General principles of surgery. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia 1993: 247-72.
29. *Balis F, Poplack D, Holcenberg J:* General principles of chemotherapy. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia 1993: 197-246.
30. *Vargas L, Laytte C:* Quimioterapia antineoplásica en el niño. Caminosan, Santiago 1991: 1-208.
31. *Abuchaibe O, Calvo F:* La radioterapia en oncología pediátrica. En: *Sierrasumaga L, Calvo F, Villa-Elizaga I, Cañadell J. Oncología Pediátrica*. Interamericana-MacGraw Hill, Madrid, 1992: 81-131.
32. *Kun L, Moulder J:* General principles of radiation therapy. En: *Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia 1993: 273-302.
33. *Muñoz A:* Trasplante de médula ósea. En: *Sierrasumaga L, Calvo F, Villa-Elizaga I, Cañadell J, (eds). Oncología Pediátrica*. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid 1992: 232-51.
34. *Lanzkowsky Ph:* Bone marrow transplantation. En: *Lanzkowsky Ph. Manual of Pediatric Hematology and Oncology* Churchill Livingstone, New York, 1995: 557-78.
35. *Kurtzberg J, Laughlin M, Graham M, et al:* Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Engl J Med* 1996; 335: 157-66.
36. *Ablin A:* (edit). Supportive care of children with cancer, a CCSG's handbook. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1993.
37. *Espina F, y Comité de Dolor del PINDA.* Manual sobre manejo del dolor. PINDA 1995.
38. *WHO:* Committee Cancer pain relief and palliative care in children. Who publication. AÑO: 1-63.
39. *Lea Derio (ed).* Norma de Enfermería. Programa Nacional Alivio del dolor y cuidados paliativos. MINSAL 1998.
40. *Vargas L, Barria M, Young T, Pino S, García H:* Factores que modifican el pronóstico de la leucemia linfoblástica en el niño. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 156-63.
41. *Campbell M, et al:* Primeras y Segundas Jornadas de GOPECH. 1980, 1982.
42. *Quintana J, et al:* Resultados Primer Protocolo Nacional de Leucemia Linfoblástica Aguda Congreso SLAOP. AÑO
43. *Vargas L, Quintana J, Campbell M, et al:* Acute lymphoblastic leukemia. Assessment of the BFM83 protocol in 54 patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol (abstract)* 1990; 12: 339.
44. *Campbell M, Salgado C, Quintana J, et al:* Improved outcome for acute lymphoblastic leukemia in children of a developing country: results of the chilean national trial. *PINDA* 87. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 33: 88-94.
45. *Campbell M, et al:* Leucemia linfoblástica aguda. Resultados protocolos PINDA 1988, 1992, 1996. En: *Vargas L (editor). Cáncer infantil en Chile. 10 años del PINDA*. MINSAL, Santiago 2000 (en prensa).
46. *Vargas L, Quintana J, et al:* Implementación del Programa Nacional de Cáncer Infantil de Chile. Inédito, por publicarse.