

Guía Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años

2015

Subsecretaría de Salud Pública
DIPRECE

Departamento Manejo integral de Cáncer y otros Tumores

Ministerio de Salud. Guía Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años. Santiago: Minsal, 2015. Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha Primera Edición: 2005

Fecha de 1ª Actualización: 2010

Fecha de 2ª Actualización: 2015

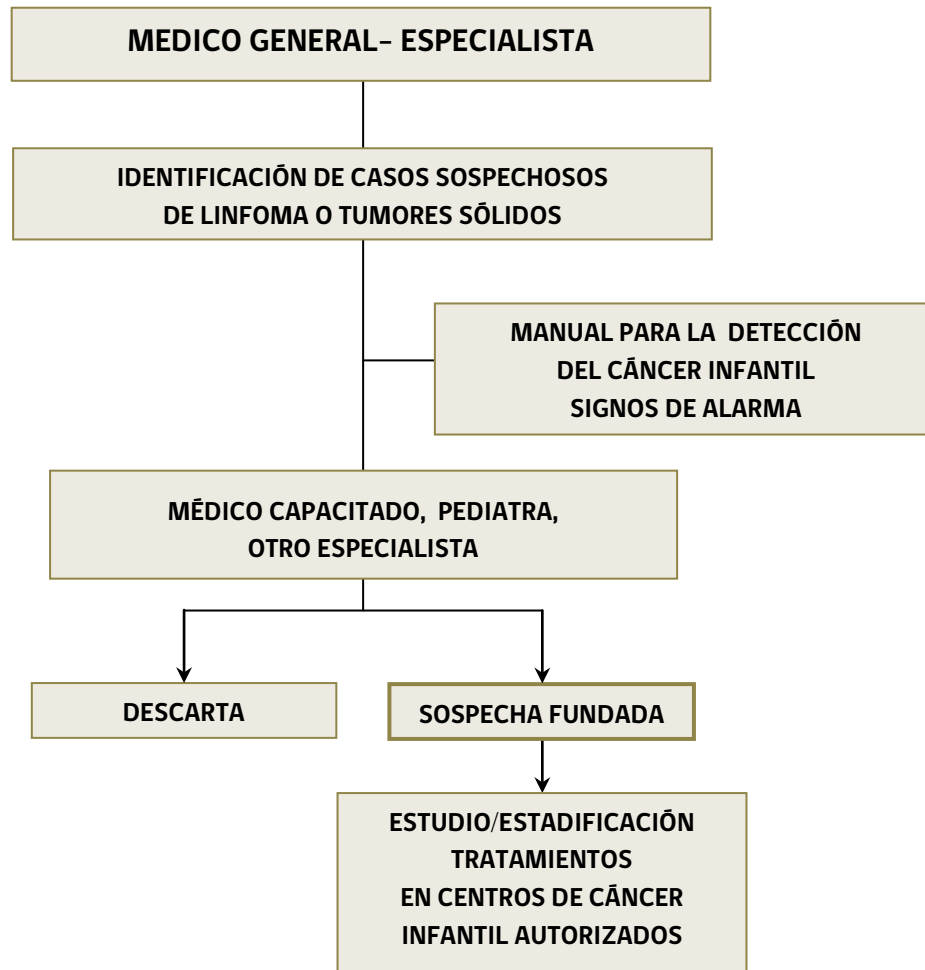
Se ha complementado la caracterización de algunos tumores sólidos, particularmente del SNC. También se ha mejorado los indicadores de evaluación.

ÍNDICE

FLUJOGRAMA LINFOMA O TUMORES SÓLIDOS EN MENORES DE 15 AÑOS.....	5
Recomendaciones Clave.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	7
1.2. Alcance de la guía.....	10
1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	10
1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	10
1.3. Declaración de intención	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.....	12
3. RECOMENDACIONES.....	13
3.1. Detección de Linfomas.....	13
3.1.1. ¿Cuándo se debe sospechar linfoma y tumor sólido en el menor?	13
3.1.2. Síntesis de la evidencia:	13
3.2. Detección de Tumor Sólido.....	13
3.2.3. Síntesis de la evidencia:	13
3.3. Confirmación Diagnóstica.....	15
3.4. Tratamientos.....	18
3.4.1. ¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de linfoma?	19
3.4.2 ¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de tumor sólido?.....	21
3.5. Seguimiento Ambulatorio de Pacientes Post Quimioterapia.....	26
3.6. Neutropenia Febril.....	27
3.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	28
3.8. Seguimiento y Rehabilitación	28
3.9. Cuidados Paliativos	29
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	30
4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile.....	30
4.2. Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones.....	30

4.3. Diseminación	30
4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía.....	30
4.4.1. Indicadores de proceso.....	30
4.4.2. Indicadores de resultado	30
5. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	31
5.1. Grupo de trabajo.....	31
5.2. Declaración de conflictos de interés	35
5.3. Revisión sistemática de la literatura	35
5.4. Formulación de las recomendaciones	35
5.5. Validación de la guía Vigencia y actualización de la guía.....	35
ANEXO 1. Glosario de Términos	36
ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación	37
ANEXO 3. Signos de Alarma.....	38
ANEXO 4. Conductas a seguir Médico General y de Servicios de Urgencia.....	39
REFERENCIAS.....	40

FLUJOGRAMA LINFOMA O TUMORES SÓLIDOS EN MENORES DE 15 AÑOS



Recomendaciones Clave

Recomendaciones	Grado recomendación
Es recomendable reconocer signos de alarma para la detección de cáncer infantil.	A
Se sugiere sospechar cáncer en un niño con un aumento de volumen o tumor palpable en cualquier región del cuerpo, sin carácter inflamatorio.	C
Se sugiere sospechar cáncer en un niño con adenopatía de 3 cm o más, sin carácter inflamatorio, puede ser firme o adherida a planos profundos.	C
Se sugiere sospechar cáncer en un niño con adenopatía supraclavicular o de mediastino.	C
Se sugiere sospechar cáncer en un niño con cefalea de carácter progresivo, nocturna, asociada o no a vómitos explosivos o con alteraciones neurológicas (ataxia, paresia).	C
Se sugiere sospechar cáncer en un niño con leucocoria.	C
Se sugiere sospechar cáncer en un niño con dolor óseo u osteoarticular, desproporcionado al antecedente de traumatismo o que se prolongue por varios días.	C
Ante la sospecha de cáncer, es recomendable derivar de inmediato a centros especializados.	BP
Todo niño con linfoma o tumor sólido requiere hospitalización.	BP
En linfoma y tumor sólido el estudio y el tratamiento a realizar, dependen de la localización del tumor, histología y etapificación.	BP
Es recomendable realizar exámenes como inmunohistoquímica, biología molecular y citogenética en laboratorios especializados para el estudio del linfoma o tumores sólidos.	B
El tratamiento de linfomas y tumores sólidos del niño debe ser efectuado por hematóncólogo pediatra, en centros autorizados.	BP
Para el tratamiento de la mayoría de los niños con linfoma o tumor sólido se recomienda la administración de quimioterapia de acuerdo a protocolo de tratamiento específico para cada tipo de linfoma o tumor sólido.	B
La radioterapia se recomienda para el tratamiento de un grupo seleccionado de pacientes, de acuerdo a lo indicado en el protocolo específico.	B
Se sugiere seguimiento continuo para detectar y tratar la neutropenia febril, la que debe considerarse una emergencia.	C
Todo niño con linfoma o tumor sólido, durante su tratamiento, debe recibir apoyo psicosocial e ingresar a las escuelas oncológicas para evitar el desarraigo escolar.	BP
Todo menor con linfoma o tumor sólido, post cirugía, debe iniciar precozmente la rehabilitación.	BP
Se recomienda que todo niño tratado por linfoma o tumor sólido debe tener seguimiento a largo plazo, 10-15 años, para la detección de recidivas y de eventuales secuelas asociadas al tratamiento.	A
Se sugiere ingresar al menor y su familia a Cuidados Paliativos, ante la progresión y ausencia de tratamiento con intención curativa.	C

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en los menores de 15 años. Desde la década del 80, debido al control de las enfermedades infecciosas, disminución de la tasa de natalidad, reducción del crecimiento poblacional, envejecimiento poblacional y desplazamiento de la ocurrencia de las defunciones hacia edades mayores, el cáncer infantil se ubica en el 4º lugar de muerte relacionada con enfermedad (en los menores de 15 años y mayores de 5 años), tanto en Europa y EEUU como en Chile (1).

Los Linfomas corresponden a la infiltración por células neoplásicas del tejido linfoide.

Los Tumores Sólidos corresponden a la presencia de una masa sólida formada por células neoplásicas, ubicada en cualquier sitio anatómico y de diferentes tipos histológicos.

Habitualmente, los linfomas son clasificados de acuerdo a cómo lucen las células cancerosas en el microscopio. Las características clave incluyen el tamaño y la forma de las células y cómo están agrupadas (su patrón de crecimiento).

- El tamaño se describe como grande o pequeño.
- La forma se describe como hendida (que muestra pliegues o hendiduras) o no hendida.
- El patrón de crecimiento puede ser difuso (células cancerosas dispersas) o folicular (dispuesto en grupos de células).

No todos los linfomas se describen utilizando las tres características (tamaño, forma y patrón de crecimiento). Por lo general se necesitan pruebas de laboratorio especiales para clasificar con precisión los linfomas.

Los tipos más comunes de linfoma no Hodgkin en niños son diferentes a los de los adultos. Casi todos los linfomas no Hodgkin en niños pertenecen a uno de tres tipos principales:

- Linfoma linfoblástico.
- Linfoma de Burkitt (linfoma de células pequeñas no hendidas).
- Linfoma de células grandes.

Los tres tipos son de alto grado (lo que significa que crecen rápidamente) y difusos, aunque es importante hacer una distinción entre ellos porque su tratamiento es diferente.

Existen muchos otros tipos de linfomas no Hodgkin. Éstos se presentan con mucha más frecuencia en adultos y son poco comunes en niños. Por lo que no serán revisados en esta guía.

Según la base de datos de cáncer Infantil PINDA (exclusivo de beneficiarios del seguro público de salud), el cáncer infantil más frecuente es la leucemia (40%). Le siguen en frecuencia los tumores

del sistema nervioso central (17%), linfomas (13%). Existen otros tumores menos frecuentes, como el retinoblastoma, los tumores hepáticos o los tumores de células germinales (ver gráfico). La frecuencia de cada uno de ellos varía según el grupo de edad de los niños. Así, en los menores de 5 años el tumor más frecuente es la leucemia, le siguen los tumores del sistema nervioso central y los neuroblastomas. El neuroblastoma es, prácticamente, inexistente en mayores de 14 años, donde los linfomas pueden, en algunas series, llegar a ser el tumor más frecuente.

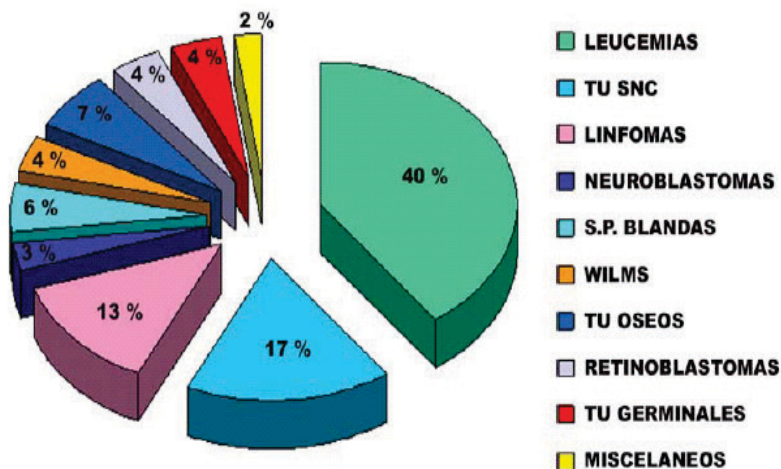
Incidencia

La Incidencia (2, 3) esperada de cáncer, en menores de 15 años, es de 12,0 por 100.000 menores por año, siendo algo más frecuente en varones.

En Chile se calcula en cerca de 440-590 casos nuevos / año.

Según las bases de datos de los centros de cáncer de la red asistencial pública, ocurrirán entre 1,2 a 1,4 casos nuevos de linfoma en 100.000 menores de 15 años y 5,5-9,3 casos nuevos de tumor sólido por 100.000 menores de 15 años. (Base de datos PINDA)

Frecuencia de Distribución de Cáncer en menores en Chile



Mayores frecuencias (4)

- 1º Tumores del SNC (17%)
- 2º Linfomas (13%)
- 3º Tumores óseos (7%)

Sobrevida Linfomas

La tasa de sobrevida relativa de los linfomas a 5 años, ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas, dependiendo del tipo específico de linfoma. Así, en los años 60 un menor con linfoma de Hodgkin tenía un 50% de posibilidades de sobrevida a 5 años, en cambio los otros

tipos de linfoma no eran curables. En el período 1990–2000, las tasas de sobrevivida comparadas de Linfoma en EEUU (5) / Europa (6, 7) Chile fueron:

TIPO DE LINFOMA	EEUU	EUROPA	CHILE (*)
L. HODGKIN	91%-97%	95-100%	98%
L. LINFOBLÁSTICO	86%	70-90%	86%
L BURKITT	86%	75-91%	80%

(*)Base de Datos Programa Cáncer del Menor PINDA, 2010 MINSAL

Sobrevida Tumores Sólidos

La tasa de sobrevivida relativa de los tumores sólidos a 5 años, ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas, dependiendo del tipo específico de Tumor y la etapa de la enfermedad. Así en los años 60 sólo los menores con retinoblastoma tenían tasas de curación cercanas al 50%.

En el período 1990–2000, las tasas de sobrevivida comparadas de algunos tipos de Tumores Sólidos en EEUU (5) Europa (7) Chile fueron:

TIPO DE TUMOR	EEUU	EUROPA	CHILE (*)
Sarcoma de Ewing	60-65%	50-60%	50%
Osteosarcoma	58-65%	55-70%	55%
Sarcoma de partes blandas	67%	60 -70%	70%
Tumor de Wilms	80-92%	50-89%	85%
Tumores Germinales	95%	80-95%	90%
Neuroblastoma	55-60%	55-60%	57%

(*)Base de Datos Programa Cáncer del Menor PINDA, 2005 MINSAL

1.2. Alcance de la guía

1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a todos los pacientes menores de 15 años con sospecha y luego confirmación de cualquier tipo de linfoma o tumor sólido maligno.

Es también aplicable a pacientes con tumores de histología benigna, que por comportamiento invasor o localización, requieren tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Ej.: neurofibromatosis, craneofaringioma y otros.

Es aplicable para los pacientes tratados por cáncer, que presentan un segundo tumor.

Es además aplicable a los pacientes menores de 25 años, cuyo linfoma o tumor sólido se haya tratado antes de los 15 años y presenten una recidiva.

Se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 (hasta 1996:204-208), CIE-10 (desde 1997): C91-C95 (8). Utiliza además, la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (ICCC), en el que los linfomas se codifican en el grupo II y los Tumores sólidos entre el grupo III y XII.

1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médico general, de urgencia y especialistas: hematoncólogos pediatras, hematólogos, hematólogos de laboratorio, hematólogos de banco de sangre, cirujanos, infectólogos, neurólogos, gastroenterólogos, radioterapeutas, patólogos, radiólogos.
- Enfermeras, psicólogos, químico farmacéuticos, asistente social, nutricionista, kinesiólogo, tecnólogo médico y otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención de menores con linfoma o tumor sólido.
- Directivos de instituciones de salud.

1.3. Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que

la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella, sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos, las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia, pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de menores de 15 años con Linfoma o Tumores Sólidos, en el régimen de garantías explícitas.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo clínico integral de menores de 15 años con linfoma o tumores sólidos desde sospecha diagnóstica hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el tratamiento y seguimiento de los linfomas y tumores sólidos.
- Orientar a médicos generales, pediatras, otros no especialistas y al equipo multidisciplinario, respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.

2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.

¿Cuándo debe sospechar un linfoma o tumor sólido en menor de 15 años?
¿Cómo estadificar a un menor con linfoma o tumor sólido?
¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de linfoma?
¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de tumor sólido?
¿Cuáles instrucciones se recomiendan post quimioterapia/radioterapia?
¿Cómo actuar ante la neutropenia febril?
¿Qué instrucciones son necesarias durante el seguimiento?

3. RECOMENDACIONES

3.1. Detección de Linfomas

3.1.1. ¿Cuándo se debe sospechar linfoma y tumor sólido en el menor?

3.1.2. Síntesis de la evidencia:

Sospecha diagnóstica

Se debe sospechar **LINFOMA**, ante presencia de cualquiera de los siguientes síntomas:

- Aumento de volumen (adenopatía), indoloro en cualquier sitio (cuello, axila, ingle), que persiste por más de 15 días o crecimiento progresivo (>2 cm), que puede asociarse a pérdida de peso.
- Aumento de volumen de mediastino.
- Dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, masa abdominal.
- Tumor maxilar de crecimiento rápido.
- Puede asociarse a visceromegalia (hepatomegalia - esplenomegalia).

Los pacientes con sospecha de patología oncológica deben ser referidos al especialista. Entre la sospecha y derivación al especialista, no debe mediar más de una semana. (9)

Nivel de Evidencia 4.

3.2. Detección de Tumor Sólido

3.2.3. Síntesis de la evidencia:

Sospecha diagnóstica

Debe sospechar **TUMOR SÓLIDO** ante la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas:

- Masa palpable, generalmente dura, no sensible, en cualquier sitio.
- Visceromegalia dura.
- Leucocoria o estrabismo en menor de 2 años.
- Dolor óseo con o sin aumento de volumen local.
- Lactante con fiebre, visceromegalia y dermatitis seborreica.
- Compresión de médula espinal, lumbago.
- Cefalea, vómitos asociado a alguno de los siguientes síntomas/signos:
 - Trastorno de marcha o déficit pares craneanos.
 - Convulsiones.

- Alteraciones oculares, nistagmo.
- Alteraciones endocrinas.
- Pérdida de habilidades adquiridas.

Los pacientes con sospecha de patología oncológica deben ser referidos al especialista. Entre la sospecha y derivación al especialista, no debe mediar más de una semana. (10)

Nivel de Evidencia 4.

Signos de alarma (anexo 3 y 4)

- En un menor todo aumento de volumen sin carácter inflamatorio, en cualquier sitio, es sospechoso de cáncer, por lo que debe ser derivado para su estudio.
- Cualquier tumor que se palpe en abdomen en un menor, debe hacer sospechar un cáncer, por lo que debe ser derivado para su estudio.
- Los pacientes con esplenomegalia persistente, sin otros síntomas que la explique, se deben derivar al especialista.
- Todo paciente que presente dolor óseo con o sin aumento de volumen, no relacionado a traumatismos, debe realizarse una radiografía y derivar según los hallazgos.
- Los pacientes con linfadenopatías que requieren ser derivadas a especialista, son las que no tienen componente inflamatorio o:
 - Linfadenopatías progresivas o persistentes por más de 3-4 semanas.
 - Presencia de ganglios mayores de 2-3 cm.
 - Ausencia de foco infeccioso bucal o cutáneo.
 - Consistencia dura, firme.
 - Adherencia a planos profundos.
 - Localización: supraclavicular, mediastino.
- Los menores con leucocoria, deben ser derivados para descartar cáncer.
- Los pacientes que presentan cefalea que no cede con analgesia habitual o que cambia su carácter, asociado o no a vómitos y otros signos neurológicos, debe ser derivado para descartar cáncer.
- Los pacientes que presenten signos de compresión medular o lumbago, deben ser referidos **dentro de 24 hrs (inmediato) a especialista.**
- Los pacientes que presenten signos de hipertensión endocraneana y sospecha de tumor cerebral, deben ser referidos **dentro de 24 hrs (inmediato) a especialista.**

Estos signos de alarma, pueden ayudar a la detección precoz del cáncer en el menor (11)

Nivel de Evidencia 4.

3.3. Confirmación Diagnóstica

- La confirmación diagnóstica de Linfomas y Tumores Sólidos se realiza, la mayoría de las veces, con el resultado del estudio histológico de la biopsia.
- En algunas situaciones se puede confirmar con imágenes o marcadores tumorales compatibles.

Para el diagnóstico y tratamiento de linfomas y tumores sólidos el paciente debe ser referido a un **centro especializado autorizado** que disponga de equipo multidisciplinario, incluyendo especialistas hematoncólogos, pediatras y enfermeras especialistas en oncología, técnicos paramédicos capacitados, coordinación expedita (24 horas), con unidades de apoyo: como Banco de Sangre, laboratorio clínico básico, de tratamiento intensivo y especialidades médicas (infectología, neurología, oftalmología de llamada, traumatología, neurocirugía), unidades de aislamiento, coordinación diurna con nutricionista, psicólogo, kinesiólogo, unidad centralizada de preparación de drogas antineoplásicas para quimioterapia y otras especialidades médicas.

Confirmación diagnóstica de Linfomas Estudios Indispensables

Para establecer el diagnóstico, debe utilizarse el procedimiento menos invasivo. Sin embargo, es importante tener presente que una biopsia con aguja fina o trocar no está usualmente recomendado, puesto que habitualmente la biopsia obtenida por éste método es insuficiente para realizar la caracterización de la enfermedad. Solamente este tipo de biopsia puede utilizarse en aquellos pacientes en que una intervención más invasiva tenga riesgo.

En caso de sospecha de un linfoma debe realizarse antes de la cirugía:

- Hemograma y Mielograma.
- Punción de derrames para estudio citológico e inmunofenotipo.

En caso de derrames con células malignas o infiltración de médula ósea (> 25%), se puede establecer el diagnóstico por citomorfología e inmunofenotipo de las células.

Solamente, si el diagnóstico no puede establecerse por estas técnicas, debe utilizarse la cirugía para obtener muestra para biopsia y estudio del tejido:

- Histología
- Inmunohistoquímica
- Biología molecular (PCR) o FISH, para detección de translocaciones cromosómicas específicas.

Evaluación de extensión o estadificación de Linfomas

- Examen clínico exhaustivo con especial atención en:
 - Estado general.

- Fiebre sobre 38°C, por al menos 7 días.
- Pérdida de peso > 10%, en 6 meses.
- Sudoración nocturna.
- Evaluar Compromiso de piel.
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax, en caso de masa mediastínica TAC tórax.
- Citología de líquido cefalorraquídeo.
- Ecotomografía de abdomen, pelvis, testicular u otra según necesidad. TAC según hallazgos.
- Tumor de rinofarinx: TAC.
- RM de cerebro en caso de signos neurológicos o blastos en LCR o linfomas de localización en cabeza y cuello.
- RM de médula espinal en caso de signos neurológicos.
- Radiografía local en caso de síntomas óseos locales.
- Cintigrama óseo con tecnecio, según tipo de linfoma.
- Cintigrama con galio, según tipo de linfoma.
- PET Scan en linfoma de Hodgkin
- Otros exámenes:
 - Estudio de función hepática, renal, ácido úrico, LDH, calcio, fósforo, otros electrolitos.
 - Albúmina, proteinemia.
 - Serología viral para VHB, VHC, VIH, chagas, toxoplasmosis.
 - Ecocardiograma doppler.
 - Evaluación odontológica.

Estratificar los pacientes según extensión de enfermedad y factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico. (12, 13, 14) **Nivel de Evidencia 3.**

- La estadificación completa no debe exceder los 30 días desde la sospecha fundada.

Tumores Sólidos

Confirmación Diagnóstica Tumores Sólidos

Biopsia

El tipo de biopsia dependerá de la localización del tumor.

La evaluación histológica de la biopsia será el método usado en la mayoría de los casos para confirmar el diagnóstico. En este estudio, se realizará además inmunohistoquímica y biología molecular según cada tipo de tumor. (15, 16, 17, 18) **Nivel de Evidencia 3.**

En algunas situaciones se puede confirmar el diagnóstico con imágenes o marcadores tumorales compatibles.

Estudios Indispensables

Dependerán de la localización del tumor:

Tumores del Sistema Nervioso Central	TC y RM de cerebro. RM espinal total y citología de LCR según tipo de tumor.
Tumores de Abdomen	Ecografía de abdomen. TC de abdomen y pelvis. Radiografía y TC de Tórax. Determinación de Alfafetoproteína, gonadotropina coriónica subunidad beta, según tipo de tumor.
Tumores óseos	Radiografía ósea. RM de la zona comprometida. Radiografía y TC de Tórax. Cintigrama óseo con tecnecio.
Tumor de partes blandas	Radiografía, TC, ecotomografía del sitio primario. Resonancia Magnética en tumores de cabeza, cuello y extremidades. Resonancia Magnética en tumores paravertebrales. TC en tumores de tórax, intrabdominales, pélvicos. Resonancia Magnética en tumores parameníngeos.
Tumor del ojo	Ecografía, TC, Fondo de ojo.

Evaluación de extensión o estadificación de Tumores Sólidos

- Examen clínico exhaustivo con especial atención en:
 - Estado general, presión arterial, palidez, fiebre, anomalías congénitas.
 - Examen neurológico.
 - Descripción, localización y medición del tumor.

- Radiografía de Tórax, postero anterior y lateral, según el tipo de tumor TAC de tórax.
- Mielograma o biopsia ósea según el tipo de tumor.
- Cintigrama óseo con tecnecio según tipo de tumor.
- Cintigrama con MIBG según tipo de tumor.
- AngioTAC hepática según tipo de tumor.
- Ante sospecha de cáncer tiroideo evitar exámenes que incluyen medios de contraste yodados
- Otros exámenes:
 - Estudio de función hepática, renal, ácido úrico, LDH, calcio, fósforo, otros electrolitos.
 - Hemograma, VHS.

- TTPA-TP-Fibrinógeno.
- Grupo-RH.
- Albúmina, proteinemia.
- Serología viral para VHB, VHC, VIH, chagas, toxoplasmosis.
- Citología de líquido cefalorraquídeo, según el tipo de tumor.
- Ecocardiograma doppler.
- Evaluación odontológica.
- Audiometría según necesidad.
- Catecolaminas en orina 24 hrs según tipo de tumor.
- Ferritina según tipo de tumor.

Estratificar los pacientes según extensión de enfermedad y factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.

La etapificación completa no debe exceder los 30 días desde la sospecha fundada.

3.4. Tratamientos

El tratamiento del cáncer infantil tiene, como objetivo principal, desarrollar estrategias que minimicen la toxicidad terapéutica, reduciendo la morbimortalidad. En las últimas décadas, se ha producido una evolución de los sistemas de estadiaje tumoral incorporando, no solo características clínicas o quirúrgicas, sino también biológicas, en la toma de decisiones terapéuticas. En la mayoría de los linfomas y tumores sólidos infantiles, el tratamiento multimodal del cáncer asocia cirugía y radioterapia para conseguir el control local del tumor y la quimioterapia para erradicar la enfermedad sistémica. Los avances conseguidos en el tratamiento de los tumores infantiles se deben, en gran medida, a los estudios y ensayos clínicos realizados por los distintos grupos cooperativos multidisciplinares, junto con los mejores conocimientos de farmacocinética, farmacogenética y resistencia a drogas y la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Previo a cualquiera de los tratamientos es indispensable el control con el hematoncólogo pediatra, quien efectuará examen físico, revisión de exámenes e imágenes, e informará a los padres y al paciente e iniciará el consentimiento informado.

La atención y cuidados de enfermería se efectuarán de acuerdo a la Norma General Técnica de Enfermería, muy en especial la prevención de extravasaciones, mucositis, radiodermatitis, como la educación a padres y cuidadores¹.

¹ Cuidados de enfermería para el menor con Cáncer. Res Exenta del 31 Enero del 2005. ISBN 956-7711-40-2.

La utilización de protocolos de estudio, tratamiento y seguimiento de acuerdo a los diferentes tipos histológicos y a las diferentes etapas, tanto en linfomas como tumores sólidos se asocia con una mejor posibilidad de curación.

La preparación de la quimioterapia se efectuará de acuerdo a la Norma General Técnica correspondiente².

A los pacientes con linfoma o tumor sólido, si así lo requieren y si su condición lo permite, deberá instalarse un acceso venoso central. Si se opta por acceso venoso con bolsillo subcutáneo el procedimiento debe ser efectuado por cirujano en pabellón, tanto la inserción como el retiro del mismo. La Radiografía de tórax de control de la ubicación del catéter es indispensable. Además se debe realizar evaluación y tratamiento odontológico.

El control por hematóncologo pediatra y exámenes específicos son indispensables previo al inicio de cada ciclo de quimioterapia, de igual modo el control y exámenes por el radioterapeuta oncólogo.

Todos los tratamientos se efectuarán en centros especializados debidamente autorizados para su ejecución.

Se sugiere que todos los menores con cáncer o al menos los de mayor complejidad sean discutidos en Comité oncológico.

3.4.1. ¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de linfoma?

En los linfomas el tratamiento de elección es la quimioterapia, que debe ser aplicada dependiendo del tipo de linfoma y de su extensión. Los medicamentos que se utilicen, su frecuencia, forma de administración y duración del tratamiento dependerán del protocolo en uso.

Del mismo modo, la radioterapia tiene un rol importante en algunos tipos de linfoma dependiendo de su etapa, en general no se utiliza en forma exclusiva.

La cirugía es necesaria para realizar la biopsia de diagnóstico y ocasionalmente en un tumor pequeño muy localizado, es posible realizar resección completa.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, puede estar recomendado en algunos tipos de linfomas refractarios o en recaída. La indicación en cada caso debe evaluarse en Comisión de Trasplante de Médula Ósea. (19, 20) **Nivel de Evidencia 3.**

² Norma General Técnica N° 25 para la manipulación de medicamentos antineoplásicos. Res Exenta N° 562 del 19 de Febrero de 1998.

Esquema de Tratamiento

A. Linfomas

- Linfoma de Hodgkin

Los pacientes pueden recibir 4 ó 6 ciclos COP/ABVD híbrido dependiendo de la etapa clínica y grupo de riesgo del paciente. Cada ciclo de tratamiento dura 28 días y consta de los siguientes medicamentos: Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vinblastina, Dacarbazina.

Se realiza radioterapia posterior a la quimioterapia en todos los pacientes con características adversas al diagnóstico y en aquellos pacientes que tengan una respuesta precoz lenta o en aquellos que después del 4to o 6to ciclo tengan una respuesta parcial. (21, 22, 23) **Nivel de Evidencia 4.**

- Linfoma No Hodgkin Linfoblástico

El LNH-Linfoblástico representa el 30-35% de todos los LNH infantil. Alrededor del 75% de ellos son de células T y el 25% de precursores B; ambos son tratados con similar estrategia, basada en el régimen de tratamiento para Leucemia Linfoblástica en niños.(24, 25) **Nivel de Evidencia 4.**

- Linfoma No Hodgkin B Maduro

Los Linfomas a células B representan un grupo de neoplasias de alto grado de agresividad.

Los LNH Burkitt o tipo Burkitt corresponden al 42-50% de los casos de LNH pediátricos y son característicamente de células redondas pequeñas con nucléolos múltiples, abundante citoplasma basófilo y con vacuolas. Más del 90% de estos tumores son abdominales, otros sitios que comprometen son testículo, anillo de Waldeyer, nasosinusal, hueso, ganglios periféricos, piel, médula ósea, mandíbula y SNC. Inmunológicamente son de células B, expresan inmunoglobulina de superficie, la gran mayoría IgM ya sea de cadena liviana Kappa o Lambda y son TdT negativos. La mayor parte de los casos tienen una traslocación que compromete el oncogen *C-MYC*: t(8:14), t(2:8) 80% casos y t(8:22) que se ve en 15% de los casos. Con regímenes de quimioterapia muy intensos y de corta duración se reportan rangos de curación de 70 - 75% a 5 años. (26). **Nivel de Evidencia 4.**

Para el **LNH de estirpe B recidivante o resistente**, la supervivencia es generalmente 10 a 20%. La quimioresistencia es un gran problema que dificulta el logro de la remisión. No existe una opción de tratamiento estándar

para pacientes con enfermedad recurrente o evolutiva. El uso de rituximab, como fármaco único y de rituximab combinado con quimioterapia citotóxica estándar mostró actividad en el tratamiento de pacientes de linfoma de células B. (27) **Nivel de Evidencia 2.** El estudio del Children's Oncology Group (COG), mediante el uso de rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido (R-ICE) para el tratamiento del LNH de células B recidivante o resistente al tratamiento (linfoma difuso de células B grandes) y linfoma de Burkitt) mostró una tasa de RC o parcial de 60%. (28) **Nivel de Evidencia 3.**

- Linfoma No Hodgkin Anaplásico A Células Grandes

El LNH anaplásico representa entre el 10-15% de los LNH infantiles.

Desde el punto de vista clínico se caracterizan por compromiso ganglionar periférico, mediastínica o intraabdominal, por la frecuencia de síntomas B y compromiso extranodal, en particular piel y pulmón. El diagnóstico se basa en criterios morfológicos y en la expresión en las células tumorales de los antígenos CD30 (Ki-1 ó BERH2), EMA y del receptor IL2. La translocación t (2:5) (p23;q35) ha sido descrita en más del 80% de los casos de linfoma anaplásico de células gigantes en niños y puede ser detectado por PCR e inmunohistoquímica. Este es encontrado en la mayoría de proliferaciones celulares de células T o nulas. (29) **Nivel de Evidencia 4.**

La estrategia de tratamiento tanto para Linfoma B maduro como para Linfoma anaplásico a células grandes, basada en estudios BMF, considera estratificación de acuerdo a grupos de riesgo. Consta de ciclos alternantes que incluyen dexametasona, ciclofosfamida Vincristina, Ifosfamida, Metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido y terapia intratecal. Un grupo seleccionado de pacientes puede recibir radioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

3.4.2 ¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de tumor sólido?

La cirugía en tumores sólidos, además de obtener tejido para estudio histológico, tiene un rol muy importante en relación a la posibilidad de curación en algunos tipos de tumores cerebrales, hepáticos, etc.

La cirugía, en ocasiones, se realiza junto con la confirmación diagnóstica y en otros casos luego de recibir quimioterapia y obtener reducción de la masa tumoral para facilitar la resección y evitar complicaciones. El tipo de cirugía está descrito en los protocolos de tratamiento habituales.

La quimioterapia (QT) se requiere en la mayoría de los tumores sólidos. Los medicamentos que se utilicen, su frecuencia, forma de administración y duración del tratamiento dependerán del tipo de tumor, su extensión y del protocolo en uso. (30) **Evidencia 4.**

La radioterapia (RT) tiene un rol importante en algunos tipos de tumor sólido, dependiendo de su etapa.

Según el diagnóstico puede requerirse otros tratamientos específicos como radioyodo en algunos tipos de cáncer de tiroides.

Se mencionan tratamientos para algunos tumores sólidos.

- Tumor de Sistema Nervioso Central de Alto Grado

Los tumores cerebrales primarios son el tumor sólido más frecuente en la infancia. Se clasifican según su histología, y junto a la ubicación y el grado de diseminación son los factores que condicionan el tratamiento y el pronóstico. Los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) representan el 20% de los tumores anaplásicos; la localización cerebelosa se conoce como meduloblastoma; se distinguen 4 grupos: clásico, desmoplástico, nodularidad extensiva y anaplástico o de células grandes.

El tratamiento para meduloblastoma de riesgo estándar (resección completa), basado en el protocolo A9961 del Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group (CCG/POG), utiliza radioterapia de encéfalo y raquis 23,4 Gy con sobreimpresión de 55,8 Gy en la fosa posterior, después de la resección completa, se realiza asociado con vincristina, a continuación quimioterapia con 8 ciclos que incluyen lomustina ó ciclofosfamida, cisplatino y vincristina. (31) **Nivel de Evidencia 3.**

Para meduloblastoma de alto grado y otros tumores embrionarios, el tratamiento basado en el estudio CCG-99701, utiliza después de la cirugía, radioterapia de encéfalo y raquis, 36 Gy con sobreimpresión de 55,8 en fosa posterior. Junto con la RT se utiliza vincristina y carboplatino. Luego quimioterapia de mantención con 6 ciclos que incluyen cisplatino, ciclofosfamida y vincristina. El ependimoma anaplásico representa el 10% de los tumores de SNC siendo el piso del IV ventrículo su sitio más frecuente; el tratamiento es similar a meduloblastoma. (32) **Nivel de Evidencia 3.**

Los tumores originados en el tronco cerebral (mesencéfalo, bulboprotuberancia y unión cérvicomedular), son 15% de los tumores del SNC; la mayoría son astrocitomas anaplásicos (grado III o IV OMS), infiltran difusamente y tienen un pronóstico mayoritariamente fatal. Se tratan sólo con radioterapia local, 58 Gy a 60 Gy.

Los Gliomas son los tumores de SNC más frecuentes, 55% del total, la mayoría son de bajo grado y sólo un 17% son de alto grado (III y IV); el protocolo para gliomas anaplásicos es similar a meduloblastoma. (33) **Nivel de Evidencia 3.**

Tumor rabdoide es un tumor de células rabdoideas, muy agresivo, poco frecuente, 1-2% de los Tumores de SNC, el tratamiento se basa en el consenso del grupo europeo RHAB. Luego de la cirugía y confirmado el diagnóstico se administra doxorubicina, a continuación radioterapia encéfalo 36 Gy y raquis 55,8 Gy, luego quimioterapia alternando ciclos que incluyen ifosfamida, cisplatino, etopósido, vincristina, actinomicina, ciclofosfamida y doxorubicina Tumores de plexo coroídeo, se ubican en los ventrículos, originándose en el plexo coroídeo, son infrecuentes, se catalogan en: papiloma plexo coroídeo (OMS I) y papiloma atípico (OMS II) son el 80% de los casos. Se trata con cirugía, radioterapia sólo si hay resección incompleta o recidiva y carcinoma (OMSIII), luego de la cirugía, se realiza radioterapia (34) **Nivel de Evidencia 3.**

- Tumores del Sistema Nervioso Central de Células Germinales.

Los tumores de SNC de células germinales son un grupo heterogéneo de lesiones que se presentan en todas las edades. Los tumores de células germinales más frecuentemente aparecen en la región pineal y supraselar, en general con una proporción de 2:1, entre el 5 y el 10% de estos tumores pueden aparecer en ambas partes en forma simultánea

La estrategia de tratamiento contempla un manejo multidisciplinario que incluye resección tumoral y radioterapia focalizada para el control local, irradiación craneoespinal para el control regional de la enfermedad y quimioterapia para la eliminación de la diseminación sistémica.

Para los efectos de manejo terapéutico los tumores de células germinales de SNC se dividen en Germinoma puro y No Germinomas donde se incluyen todos los otros tipos histológicos (carcinoma embrionario, YolkSac, Coriocarcinoma, teratoma inmaduro etc.).

Los Teratomas maduros resecados completamente no hacen otro tratamiento.
El germinoma puro se trata con radioterapia.

Cirugía: El principio ideal será la resección completa de la masa tumoral con el menor daño residual posible. La extensión y la ubicación del tumor condicionarán la conducta quirúrgica. Si la resección completa no fuera posible deberá tomarse muestra para biopsia.

Quimioterapia

Los tumores no germinomas reciben quimioterapia con ciclos alternantes que incluyen cisplatino, etopósido, bleomicina e Ifosfamida, luego realizan radioterapia, de acuerdo a etapificación.

- Tumores de Sistema Nervioso Central en Menores de 3 años.

Aproximadamente el 15% de los tumores del SNC se presentan en menores de 2 años y un tercio en niños menores de cinco años. Los tumores cerebrales de los menores de tres años se manejan con protocolos diferentes a los utilizados en niños mayores, porque la morbilidad relacionada al tratamiento, específicamente el deterioro intelectual severo post radioterapia, es mayor en este grupo etario, por lo que se posterga ésta hasta una edad mayor, basado en estudio Baby POG. Entre 2 a 4 semanas después de la cirugía se utilizan ciclos alternantes cada 28 días, hasta completar la edad requerida para la radioterapia, vincristina, ciclofosfamida, cisplatino. (35, 36, 37) **Nivel de Evidencia 3.**

- Neuroblastoma

El neuroblastoma es un tumor maligno del Sistema Nervioso Simpático, derivado de la cresta neural embrionaria. Es el tumor sólido maligno más frecuente en el periodo de lactante (menor de 1 año). En pediatría representa entre el 7 a 10% de los cánceres. El pronóstico depende de la etapa, así en enfermedad localizada se obtiene una supervivencia de 78% +/- 2 a 10 años, en cambio en etapas avanzadas es menor de 40%. Los factores pronósticos relevantes son edad al diagnóstico, etapa clínica (según INSS) y amplificación del gen *MYC*. El tratamiento basado en el protocolo alemán NBS de acuerdo a la etapificación puede ser cirugía seguida de sólo observación en casos seleccionados; la mayoría requiere quimioterapia con ciclos alternantes con doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, etopósido, vinblastina, dacarbazina, doxorubicina, ifosfamida, ácido cisretinoico. Un grupo de pacientes puede requerir trasplante de progenitores hematopoyéticos. (38) **Nivel de Evidencia 3.**

- Sarcoma Ewing /Tumor Neuroectodérmico Periférico.

El sarcoma de Ewing y el Tumor Neuroectodérmico Periférico (PNET) son tumores de células pequeñas, redondas azules de la infancia y adolescencia, de comportamiento clínico agresivo, que presentan translocación $t(11;22)(q24;q12)$ en 85% de los casos, e inmunohistoquímica con expresión de la sialoglicoproteína de superficie CD99. El sarcoma de Ewing generalmente compromete en forma primaria el hueso y frecuentemente se extiende a partes blandas vecinas. El PNET es más comúnmente un tumor de partes blandas. El tumor de Askin es un PNET torácico. Son considerados variantes de un mismo tumor derivado de elementos neuroepiteliales, constituyendo los tumores de la familia de Sarcoma de Ewing.

Los Sarcomas de Ewing óseos representan el 60 % de los casos. Los sitios de presentación del tumor primario son: extremidad distal 27% de los casos, extremidad proximal 25%, pelvis 20%, tórax 20%, columna y cráneo 9 %. El sitio de incidencia más frecuente de los PNET es el tórax 44%, seguido de abdomen y pelvis 26%, extremidades 20%, cabeza y cuello 6% y otros sitios 4%. Los factores pronósticos más importantes son el sitio del

tumor primario, el volumen tumoral y la presencia de metástasis. La resecabilidad quirúrgica también es una variable importante. La supervivencia mejora con tratamiento multimodal, determinando una supervivencia libre de enfermedad en 5 años del 70%. El pronóstico es peor para pacientes con enfermedad metastásica. El tratamiento incluye quimioterapia con ciclos alternantes con vincristina, doxorubicina, etopósido, ifosfamida y tratamiento local con cirugía o radioterapia. (39, 40, 41) **Nivel de Evidencia 3.**

- Sarcomas de Partes Blandas.

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de tumores malignos que se originan del tejido mesenquimático primitivo y comprenden el 7% de los tumores pediátricos malignos. Los Rbdomiosarcomas, son los más comunes sarcomas de partes blandas. El tratamiento basado en el protocolo IV del Intergroup Sarcoma Study (IRS) de EEUU, con el que se ha logrado una supervivencia global de un 73%, incluye Actinomicina D, Vincristina, Ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido). Tratamiento local con cirugía y/o radioterapia. (42) **Nivel de Evidencia 3.**

- Sarcomas De Partes Blandas No Rbdiomiosarcomas (NRMS).

Son un grupo heterogéneo de tumores que representan el 3% de los tumores sólidos pediátricos. A causa de la naturaleza universal del tejido conectivo, estos tumores pueden desarrollarse en cualquier área del cuerpo (músculo liso, tejido conectivo fibroso y adiposo, tejido vascular y del sistema nervioso central).

Son clasificados histológicamente de acuerdo al tejido celular blando que semejan. Las localizaciones más comunes son en tronco y extremidades. Los sarcomas sinoviales, los fibrosarcomas y los neurofibrosarcomas son predominantes en niños. Los niños más pequeños (< de 4 años) con fibrosarcomas, cuyos tumores son localmente agresivos pero no metastásicos tienen excelente pronóstico si se tratan solo con cirugía. En los niños mayores tienen semejante comportamiento que en los adultos. La biología y el pronóstico de los NRMS varían dependiendo de la edad del paciente, del grado histológico y del tamaño del tumor, de la profundidad y extensión de la enfermedad al diagnóstico. Por ello el tratamiento ideal para cada paciente debe determinarse usando factores pronósticos. (43) **Nivel de Evidencia 3.**

- Hepatoblastoma

Los tumores hepáticos de la infancia constituyen el 0,5-2% de los cánceres infantiles siendo el más frecuente el hepatoblastoma (HB). El éxito del tratamiento se basa en la combinación entre quimioterapia y cirugía. La quimioterapia preoperatoria cambió el pronóstico del HB no resecable, con una tasa de curación entre un 70-80%. En el hepatocarcinoma no ha tenido aún el mismo resultado, siendo de mal pronóstico. (44,45,46)

El éxito de éste depende de la resección total del tumor siendo fundamental la etapificación que permite identificar los grupos de riesgo bajo y alto para aplicar la quimioterapia citoreductora de acuerdo a su riesgo y así convertir un tumor irresecable en resecable. Basado en estudios SIOPEL, luego de la biopsia (si no es resecable) todos reciben quimioterapia antes de la resección definitiva. Se tratan con ciclos que incluyen cisplatino, doxorubicina y carboplatino. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático. (47, 48, 49, 50) **Nivel de Evidencia 3.**

3.5. Seguimiento Ambulatorio de Pacientes Post Quimioterapia

Después de iniciada la quimioterapia, se produce una baja de defensas (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia), por lo tanto se recomienda los siguientes cuidados en el hogar. (51, 52) **Nivel de Evidencia 4:**

- En caso de temperatura axilar > 38,5° (o dos tomas de 38° separadas por 2 horas) o diarrea, sangrados, tos, dolor faríngeo, en tórax, abdomen o región perineal o lesiones de la piel, asistir a la brevedad con la Unidad de Oncología Pediátrica de su hospital o consultar en forma inmediata en el Servicio de Urgencia más cercano.
- Mientras el paciente se encuentre afebril y sin los síntomas antes mencionados, debe seguir las siguientes indicaciones para prevenir complicaciones:

1. Actividad y ambiente

- limpio y libre de polvo.
- ventilación y calefacción adecuadas.
- evitar permanecer en cama todo el día.
- no asistir a lugares públicos donde exista aglomeraciones de gente.
- evitar el contacto con personas con focos infecciosos (resfríos, heridas, etc.).
- realizar actividades de entretenimiento.
- escuchar música o videos que estimulen el ánimo.
- el aseo del baño de la casa debe ser con cloro y agua abundante.

2. Alimentación

- régimen de alimentos cocidos con fibras.
- abundantes líquidos, agua cocida, NO beber jugos de fruta cruda.
- la comida debe haber sido cocinada en el día.
- no compartir utensilios de comida.

3. Cuidado de la piel

- ducha diaria, nunca tina, secado con toalla limpia y suave, especialmente en los pliegues.
- lubricar con loción o crema hipoalergénica.

- evitar el uso de utensilios corto-punzantes.
- cortar el pelo o rasurado facial con tijeras o eléctricas.
- mantener las uñas cortas y limpias.
- lavado de manos después de ir al baño y antes de comer.
- cuidados de la región perianal, mantener seca y limpia.
- damas: no usar tampón vaginal.
- observar presencia de lesiones, moretones u otras.

4. Cuidado de mucosas.

- a. Cuidado bucal:
 - aseo después de cada comida, con cepillo suave o cotonitos.
 - colutorios con suero fisiológico y bicarbonato alternos, después del aseo, cuatro veces al día.
 - observar lesiones, dolor.
 - En caso de sangrado, enjuagar con agua hervida fría con sal (puede incluir hielo) y consultar inmediatamente a la Unidad de Oncología Pediátrica donde se atiende o Servicio de Urgencia más cercano.

- b. Cuidado nasal:
 - no rascarse la nariz por dentro, ni sacar costras. En caso de sangrado, presionar y mantener en reposo y consultar inmediatamente a la Unidad de Oncología Pediátrica donde se atiende o Servicio de Urgencia más cercano.
 - No usar tapón nasal.

5. Cuidado del tránsito intestinal

Evacuación diaria. En caso de presentar deposiciones duras, constipación, sangrado o dolor abdominal o perianal consultar inmediatamente en la Unidad de Oncología Pediátrica donde se atiende o Servicio de Urgencia más cercano.

6. Control médico/enfermera

Durante el período post quimioterapia se realizará control con exámenes/imágenes de acuerdo a protocolo.

3.6. Neutropenia Febril

La Neutropenia Febril en un paciente con patología oncológica, es una **emergencia médica**. Se define como un recuento absoluto de neutrófilos (segmentados + baciliformes) < 500 células/μl asociado a fiebre. Se considera que debe consultar de inmediato con una toma >38,5° o dos tomas de 38° separados por 2 horas. Requiere hospitalización inmediata en unidades de

Oncología Pediátrica o de inmunosuprimidos y tratamiento con asociación de antibióticos de amplio espectro, según prevalencia de gérmenes y sensibilidad local. (53) **Nivel de Evidencia 4.**

El uso de factores estimulantes de colonia granulocítico, se hará por indicación médica expresa, no es recomendado de rutina.

3.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, denominado trasplante de médula ósea (TMO), es un tratamiento efectivo para algunos tipos de linfoma recidivado y algunos tumores sólidos muy específicos ej.: neuroblastoma etapa IV. (54) **Nivel de Evidencia 4.**

Las personas deben ser seleccionadas cuidadosamente y cumplir las condiciones requeridas de edad, estado general (performance status), evolución de la enfermedad y tipo de respuesta al tratamiento inicial.

También son importantes las características del donante, grado de histocompatibilidad, si se trata de un donante familiar idéntico o no relacionado, así como edad, relación de género con el donante, entre otros factores.

La indicación de trasplante debe evaluarse siempre en un comité hemato oncológico.

3.8. Seguimiento y Rehabilitación

Inicio del seguimiento

Todos los pacientes post tratamiento, con linfoma o tumores sólidos, deben comenzar su seguimiento a los 30 días de finalizado el tratamiento, salvo otra indicación del hematoncólogo pediatra tratante.

El seguimiento debe considerar, el control con médico especialista, junto a exámenes de laboratorio e imágenes junto a la rehabilitación, según cada patología. (55, 56, 57) **Nivel de Evidencia 1.**

La educación permanente para una vida saludable para el menor como para sus padres y cuidadores es recomendable. (58, 59, 60, 61). **Nivel de Evidencia 1.**

El seguimiento a largo plazo, 10 ó más años, es necesario para la detección y tratamiento de efectos tardíos secundarios del cáncer o del tratamiento recibido. Los aspectos más relevantes

están relacionados con el crecimiento, obesidad, pubertad y fertilidad, cardíacos, disfunción tiroidea, evaluando además los aspectos cognitivos y psicosociales. (62) **Nivel de Evidencia 1.**

Los pacientes que reciben un tratamiento más intenso para lograr la curación son los que tienen mayor riesgo de presentar efectos tardíos.

3.9. Cuidados Paliativos

Los pacientes con diagnóstico de linfoma o tumores sólidos, con fracaso del tratamiento o enfermedad progresiva, deben recibir atención y cuidados por un equipo interdisciplinario de acuerdo a Norma General Técnica "Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos para el menor con Cáncer". El paciente y su familia deben recibir apoyo psicosocial. (63) **Nivel de Evidencia 4.**

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile.

4.2. Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones.

4.3. Diseminación

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud (www.minsal.cl).

Detección precoz del cáncer infantil:

Capsula educativa “Cuando sospechar un cáncer en el niño y cómo derivar”

www.uvirtual.cl

Manual “Cuando sospechar un cáncer en el niño y cómo derivar”

www.redcronicas.cl

4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía en los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

4.4.1. Indicadores de proceso

Porcentaje de cumplimiento de estándares para el estudio y confirmación de linfoma y tumor sólido $\times 100 / N^{\circ}$ Total de menores con linfoma y tumor sólido en proceso de confirmación.

Porcentaje de cumplimiento de estándares de tratamientos linfoma y tumor sólido $\times 100 / N^{\circ}$ Total de menores con linfoma y tumor sólido en proceso de tratamiento.

Porcentaje de cumplimiento de estándares de rehabilitación y seguimiento linfoma y tumor sólido $\times 100 / N^{\circ}$ Total de menores con linfoma y tumor sólido en proceso de rehabilitación y seguimiento.

4.4.2. Indicadores de resultado

Sobrevida libre de eventos : de cada tipo de linfoma y tumor sólido.

Sobrevida global : de cada tipo de linfoma y tumor sólido global y por estadios.

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

La presente Guía Clínica tomó como referencia los protocolos oficiales para el estudio y tratamiento de los Linfomas y Tumores Sólidos del Programa de Cáncer del Niño, PINDA, del Ministerio de Salud, cuya última versión corresponde al año 2005 y 2014 (www.redcronicas.cl)

5.1. Grupo de trabajo

Los miembros de la Subcomisión Asesora sobre Cáncer Infantil del Ministerio de Salud³, junto a los siguientes profesionales, aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

GRUPO DE TRABAJO 2010-2014

Dra. Myriam Campbell	Hemato-Oncólogo Pediatra Hospital Roberto del Río, SSMN Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Hematología Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil Miembro del Board Directivo del Grupo de Estudio Internacional BFM Coordinadora del Protocolo PINDA Leucemia Linfoblástica Aguda Coordinadora Nacional Comisión Cáncer Infantil PINDA, MINSAL
Enf. M Lea Derio	Licenciada en Salud Pública, U. de Chile Enfermera Especialista en Oncología U. de Chile Enfermera Especialista en Cuidados Paliativos, U. Mayor Departamento Atención Integral de Cáncer y otros Tumores División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública
Dra. Carmen Salgado	Hemato-Oncólogo Pediatra Hospital E. González Cortés, y Clínica Alemana Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena Hematología Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Coordinadora de Protocolos PINDA leucemia mieloblástica y promielocítica aguda. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud

³ Decreto N° 166 del 24 de Marzo del 2000. Depto. de Asesoría Jurídica. Ministerio de Salud

Dra. Mónica Varas	Hemato-Oncólogo Peditra Hospital San Juan de Dios y Clínica Alemana. Profesor Asistente Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría. Coordinadora de Protocolo PINDA Leucemia Mieloide Crónica Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Milena Villarroel	Hemato-Oncólogo Peditra Hospital Luis Calvo Mackenna y Clínica Las Condes Profesor Asistente Facultad Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría. Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dr. Felipe Espinoza	Hematoncólogo Peditra. Hospital San Borja Arriarán Miembro Sociedad Chilena Pediatría Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Ana Becker	Hematoncólogo Peditra. Hospital Sótero del Río Profesor Asociado Facultad de Medicina U de Católica Miembro Sociedad Chilena Pediatría Miembro de Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica y Sociedad Internacional Oncología Pediátrica Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Julia Palma	Peditra especialista en Trasplante, Jefe Unidad TPH.H. Calvo Mackenna, SSMO. Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Soc. Chilena de Trasplante. Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil.
Enf. Fanny Sepúlveda	Enfermera Especialista en Oncología Pediátrica. Hospital Roberto del Río Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica Coord. Comisión de Enfermería PINDA, Minsal. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Enf. Chery Palma	Enfermera Especialista en Oncología Pediátrica. Hospital Roberto del Río Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica Coord. Comisión de Cuidados Paliativos, PINDA, Minsal. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
QF. Ariel Parra	Encargado Comisión Química y Farmacia, PINDA, Minsal. Químico Farmacéutico Hospital Roberto del Río SSMN.
Dra. María Elena Cabrera	Hematólogo Jefe Laboratorio Hematología, Referencia Nacional Hospital del Salvador
Dra. Carolina Cares	Jefe Laboratorio Genética Hospital Luis Calvo Mackenna
Dr. Mauricio Reyes	Radioterapeuta Infantil Instituto Nacional del Cáncer

Dra. M ^a Dolores Tohá	Pediatra Neonatóloga Jefa Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaria de Salud Pública MINSAL
----------------------------------	--

GRUPO DE TRABAJO 2005-2010

Dra. Myriam Campbell	Hemato-Oncólogo Pediatra Hospital Roberto del Río, SSMN Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Hematología Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil Miembro del Board Directivo del Grupo de Estudio Internacional BFM Coordinadora del Protocolo PINDA Leucemia Linfoblástica Aguda Coordinadora Nacional Comisión Cáncer Infantil PINDA, MINSAL
Enf. M Lea Derio	Enfermera Especialista en Oncología U. de Chile Licenciada en Salud Pública, U. de Chile Diplomada en Cuidados Paliativos, U. Católica del Maule Encargada Cáncer del Menor, Unidad de Cáncer División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaria de Salud Pública Ministerio de Salud
Dra. Carmen Salgado	Hemato-Oncólogo Pediatra Hospital E. González Cortés, y Clínica Alemana Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena Hematología Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Coordinadora de Protocolos PINDA leucemia mieloblástica y promielocítica aguda. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud
Dra. Mónica Varas	Hemato-Oncólogo Pediatra Hospital San Juan de Dios y Clínica Alemana. Profesor Asistente Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría. Coordinadora de Protocolo PINDA LMC Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Natalie Rodríguez	Hematooncólogo Pediatra. Hospital Roberto del Río Miembro Sociedad Chilena Pediatría Coordinadora Protocolo PINDA Leucemia del Lactante Coordinadora Programa Cuidado Paliativo para menores con Cáncer. PINDA, Ministerio de Salud. Profesor Asistente Facultad de Medicina U de Chile

Dra. Milena Villarroel	Hemato-Oncólogo Peditra Hospital Luis Calvo Mackenna y Clínica Las Condes Profesor Asistente Facultad Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría. Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Pamela Silva	Hematoncólogo Peditra. Hospital San Borja Arriarán Miembro Sociedad Chilena Pediatría Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Ana Becker	Hematoncólogo Peditra. Hospital Sótero del Río Profesor Asociado Facultad de Medicina U de Católica Miembro Sociedad Chilena Pediatría Miembro de Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica y Sociedad Internacional Oncología Pediátrica Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Julia Palma	Pediatra especialista en Trasplante, Jefe Unidad TPH.H. Calvo Mackenna, SSMO. Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Soc. Chilena de Trasplante. Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil.
Enf. Fanny Sepúlveda	Enfermera Especialista en Oncología Pediátrica. Hospital Roberto del Río Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica Coord. Comisión de Enfermería PINDA, Minsal. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
QF. Claudia Schramm	Encargada Comisión Química y Farmacia, PINDA, Minsal. Químico Farmacéutico Hospital Regional Valdivia.
Dra. María Elena Cabrera	Hematólogo Jefe Laboratorio Hematología, Referencia Nacional Hospital del Salvador
Dra. Carmen Astete	Jefe Laboratorio Genética Hospital Luis Calvo Mackenna
Dr. Mauricio Reyes	Radioterapeuta Infantil Instituto Nacional del Cáncer
Dra. M ^ª Dolores Tohá	Pediatra Neonatóloga Jefa Secretaría Técnica GES MINSAL

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga

Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

5.2. Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión y síntesis de literatura secundaria que incluyó revisiones sistemáticas, guías clínicas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias en relación a linfomas y tumores sólidos el menor, realizada por los especialistas y la actualización se hizo en base a opinión de expertos.

Preguntas respondidas

¿Cuándo debe sospechar un linfoma o tumor sólido en menor de 15 años?
¿Cómo estadificar a un menor con linfoma o tumor sólido?
¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de linfoma?
¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de tumor sólido?
¿Cuáles instrucciones se recomiendan post quimioterapia/radioterapia)?
¿Cómo actuar ante la neutropenia febril?
¿Qué instrucciones son necesarias durante el seguimiento?

La búsqueda, análisis y síntesis de la evidencia fue realizada por el grupo de especialistas.

5.4. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se hicieron a través de reuniones de consenso simple con los especialistas ya mencionados, tomando como referencia los protocolos PINDA existentes. ANEXO 2.

5.5. Validación de la guía Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: cinco años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Glosario de Términos

QT	Tratamiento con medicamentos contra el cáncer que pueden ser administrados vía endovenosa, oral y subcutánea.
RT	Tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia.
IHQ	Inmunohistoquímica

ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.
BP	Recomendaciones basadas en la experiencia y práctica del grupo de expertos.

Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej., Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

ANEXO 3. Signos de Alarma

JUNTOS CONTRA EL CÁNCER



**SIGNOS DE ALARMA PARA
DETECTAR EL CÁNCER INFANTIL**

**SALUDRESPONDE
600-360-7777**



ANTE ESTOS SÍNTOMAS CONSULTE A UN ESPECIALISTA



1 Palidez, moretones o sangrado, dolor general de huesos.



2 Bultos o hinchazón, especialmente si es indoloro y sin fiebre u otros signos de infección.



3 Pérdida de peso inexplicable, fiebre, tos persistente, dificultad para respirar, sudoración por la noche.



4 Cambios en el ojo; pupila blanca, aparición de estrabismo, pérdida visual, moretones o hinchazón alrededor de los ojos.



5 Aumento de volumen abdominal.



6 Dolores de cabeza, sobre todo si es persistente o severo, vómitos por las mañanas y empeoramiento a través de los días.



7 Dolor en las extremidades o de huesos, hinchazón sin traumas ni signos de infección.



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA, DIVISIÓN PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES, DEPTO. MANEJO INTEGRAL DE CÁNCER Y OTROS TUMORES

ANEXO 4. Conductas a seguir Médico General y de Servicios de Urgencia

Ante la consulta de un menor por alguno de los siguientes síntomas y/o signos:

- a. Tumor de mediastino
- b. Cefalea asociada a signos neurológicos y/o hipertensión intracraneana
- c. Compresión medular y/o lumbago
- d. Tumor abdominal
- e. Dolor óseo persistente
- f. Leucocoria
- g. Aumento de volumen no inflamatorio, de cualquier sitio

Sospechar Linfoma y/o Tumor sólido

Conducta:

I. En los casos a, b, c y d:

1. Hospitalizar **de urgencia**.
2. Contactar con especialista hematoncología infantil y/o neurocirujano infantil a la brevedad.
3. Hidratación EV con suero alcalinizante sin K, 3000 cc/m² 24 hrs, asegurando diuresis de 100 cc/m²/hora, controlando diuresis, si hay sospecha de linfoma.
4. Alopurinol 10 mg/kg cada 8 horas oral si hay sospecha de linfoma.
5. Solicitar exámenes de laboratorio de ejecución urgente (hemograma, VHS, función renal, hepática, electrolitos plasmáticos, calcemia, fosfemia y LDH).
6. Realizar imágenes de urgencia: TAC cerebral, Rx. Tórax, ecografía según el caso.
7. Informar a padres y paciente (según su edad) de hipótesis diagnóstica.

II. Para los pacientes en situación e, f, g:

1. Contactar con centro especializado para el estudio y tratamiento.
2. Informar a padres y paciente (según su edad), de hipótesis diagnóstica.

Considerar si corresponde:

Apoyo Transfusional:

- Mantener recuento plaquetario sobre 20.000 x mm³.
- Mantener Hb sobre 7,5 gr siempre que no exista leucocitosis >100.000/ mm³.

REFERENCIAS

- 1 Cerda J, Romero MI, Wietstruck MA. Mortalidad por cáncer infantil en Chile. Modelo de transición epidemiológica en la infancia. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (5): 481-487
- 2 International Incidence of Childhood Cancer, Vol II. IARC Scientific Publications N° 144. Lyon: IARC 1998, 2008.
- 3 <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002316-pdf.pdf>
- 4 Cáncer Infantil en Chile .PINDA.MINSAL 2000. ISBN 956-7711-26-7 www.minsal.cl.
- 5 Ries LAG, Smith Ma, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute. SEER Program. NIH Pub. N° 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
<http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>
- 6 Ries LAG, Smith Ma, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute. SEER Program. NIH Pub. N° 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
<http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>
- 7 Trends in childhood cancer survival. *Cancer Research UK* 2004.
<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/childhoodcancer/>
- 8 The BC Cancer Agency 2005. <http://www.bccan.bc.ca/default.htm>
- 9 Manual para el equipo de salud de Atención Primaria "Cuando sospechar Cáncer en el menor y como derivar". Norma General Técnica N° 79. Res Ex N° 609 del 13 de Octubre del 2005 .ISBN 956-7711-35-6 .MINSAL .www.recronicas.cl
- 10 Manual para el equipo de salud de Atención Primaria "Cuando sospechar Cáncer en el menor y como derivar". Norma General Técnica N° 79. Res Ex N° 609 del 13 de Octubre del 2005 .ISBN 956-7711-35-6 .MINSAL .www.recronicas.cl
- 11 Confederación Internacional de Organizaciones de Cáncer Infantil ICCPO en compañía de la Union for International Cancer Control UICC, International Society of Paediatric Oncology SIOP y La Fundación La Divina Providencia se unen a la campaña para la prevención del cáncer infantil.
- 12 Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, et al.: Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 25 (25): 3915-22, 2007.
- 13 Martínez Climent et Al. Molecular cytogenetics of childhood cancer: clinical applications. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 389-397 Revision 1998,
- 14 G. Quade. Wilms' Tumor and Other Childhood Kidney Tumors. National Cancer Institute (NCI). Guía 2003
- 15 Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000; p. 208-41
- 16 Ikeda H, Lebara T, Tsuchida Y, Kaneko M, Hata J, Naito H, et al. Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer* 2002;86:1110-6.
- 17 Diller L, Ghahremani M, Morgan J, Grundy P, Reeves C, Breslow N, et al. Constitutional WT1 mutations in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3634-40.
- 18 Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998;79:268-73.
- 19 Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay RK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
- 20 E.V. Turner, S. Dilioglou, P.Y. Arnold, J. Palma, G. Rivera The HLA-A*68:23 allele in the Chilean population. Vol 84 Issue 6 December 2014, 565-567
- 21 Treatment statement for Health professionals. Childhood Hodgkin's Lymphoma. National Cancer Institute (NCI)
http://www.meb.unibonn.de/cancer.gov/CDR62933.html#REF_37GUIA,2003.
- 22 Treatment statement for Health professionals. Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma.

-
- NacionalCancerInstitute(NCI)
http://www.meb.unibonn.de/cancer.gov/CDR62808.html#REF_34 GUIA2003.
- 23 J Clin Oncol 2002; 20:3765-3771.
- 24 Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.* 1980;7:332-339.
- 25 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J.* 2000;1:53-66.
- 26 Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al.: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95 (2): 416-21, 2000
- 27 Attias D, Weitzman S: The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. *Curr Opin Pediatr* 20 (1): 17-22, 2008.
- 28 Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.: A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 52 (2): 177-81, 2009.
- 29 Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al.: Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 23 (3): 541-7, 2005
- 30 Oncology Nursing Society (ONS). *Chemotherapy and biotherapy: guidelines and recommendations for practice.* Pittsburgh (PA): Oncology Nursing Society (ONS); 2001. 226 p. GUIA, 2001.
- 31 Protocolo A9961 del Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group (CCG/POG)
- 32 Protocolo A9961 del Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group (CCG/POG)
- 33 Protocolo A9961 del Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group (CCG/POG)
- 34 Protocolo A9961 del Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group (CCG/POG)
- 35 Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastoma with reduced dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2127-36.
- 36 Pollack IF, Hamilton RL, BurhamJ, Holmes EJ, Finkelstein SD, Sposto R, et al. Impact of proliferation index on outcome in childhood malignant gliomas: results in a multi-institutional cohort. *Neurosurgery* 2002;50:1238-44.
- 37 Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM, Albright AL, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1377-83.
- 38 Riley R. A systematic review an evaluation of the use of tumour markers in paediatrics oncology: Ewing's sarcoma and neuroblastoma. *Health technology assessment* 2003; Vol 7: N° 5RS 2003.
- 39 Karosas AO. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Oct 1;67(19):1599-605.
- 40 Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks ME, Horowitz ME. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2002; p. 973-1016
- 41 Riley R. A systematic review an evaluation of the use of tumour markers in paediatrics oncology: Ewing's sarcoma and neuroblastoma. *Health technology assessment* 2003; Vol 7: N° 5RS 2003.
- 42 Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *Journal of Pediatrics* 2004; 144:666-668.
- 43 Joshi D, Anderson JR, Paidas C, et al.: Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 42 (1): 64-73, 2004

-
- 44 McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al.: Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 163 (9): 818-28, 2006. [PUBMED Abstract]
- 45 Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al.: Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology* 38 (3): 560-6, 2003. [PUBMED Abstract]
- 46 Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al.: Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 11 (21): 7953-7, 2005. [PUBMED Abstract]
- 47 Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al.: Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 23 (6): 1245-52, 2005.
- 48 Childhood Liver Cancer. National Cancer Institute (NCI) www.meb.unibonn.de/cancer.gov/CDR62836.html#REF39Revision 2003.
- 49 Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al.: Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 53 (6): 1016-22, 2009.
- 50 Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Liu-Mares W, Douglass EC, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:2789-97.
- 51 Freifeld AG, Kaul DR. Infection in the patient with cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 36
- 52 Sideras K, Hallemeier CL, Loprinzi CL. Oral complications. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 43.
- 53 Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. *Rev Chil Infectol* vol 22 supl 2, 2005 y 2008.
- 54 Guías Clínicas de TPH .Sociedad Chilena de Pediatría 2005.
- 55 Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:3830-42.
- 56 Jacobson P, Donovan K, Vadaparampil S, et al Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity- Based Interventions for Cancer- Related Fatigue. *Health Psychol*, 2007 November,26(6);660-667.
- 57 Guerrero J., Contreras J., Rehabilitación Funcional en el paciente Oncológico, Líneas de acción y actividades fisioterapéuticas general. Tomado de la página Web de la Revista de Medicina septiembre 2013 <http://www.as.com/>
- 58 http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/chapters/chapter_12.pdf
- 59 Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud, OMS 2010.
- 60 Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. OMS/OPS.2007
- 61 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition and Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective Washington DC, USA. 2007.
- 62 Long term follow up of survivors of childhood cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.www.sign.ac.uk/guideline76. 2004.
- 63 Norma General Técnica N° 32. Resolución Exenta N°129 del Depto. de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud con fecha 18 de Enero de 1999. ISBN 956-7711-39-9