

## Neoplasias malignas en niños en dos hospitales del estado de Oaxaca, México (1996-2002)

Dr. Armando Quero-Hernández,\* Dr. Rubén Coronado Díaz,\*\* Dr. Aarón Pérez-Bautista,\*\*\* Dr. Ulises Reyes-Gómez\*\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción.** El cáncer de los niños y los adolescentes es la segunda causa de muerte en pacientes de cinco a 14 años. El objetivo de este estudio es presentar su frecuencia en pacientes menores de 15 años de dos Hospitales en el Estado de Oaxaca.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo, retrospectivo, de pacientes menores de 15 años, con neoplasia maligna en un período de siete años del Hospital Civil Dr. Aurelio Valdivieso de la SS y el Hospital del Niño Oaxaqueño. Se analizaron: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, frecuencias relativas y absolutas por localización y grupo de edad.

**Resultados** Hubo 271 casos; 58.3% correspondió al sexo masculino; el promedio de edad fue de siete años; las neoplasias hematológicas ocurrieron en el 62.7%, siendo más frecuente la leucemia aguda linfoblástica (82.4%). Los linfomas, ocuparon el segundo lugar (14.3%), con un discreto predominio del linfoma no Hodgkin. En tercer lugar, los tumores del sistema nervioso central. La proporción hombre-mujer fue más notable después de los 15 años, donde fue de 4:1, debido a que hubo más hombres con osteosarcoma

**Conclusión.** En niños y adolescentes las leucemias agudas ocupan el primer lugar en frecuencia; siguen los linfomas; en tercer lugar los tumores del sistema nervioso central que afectan más al género masculino.

**Palabras clave:** Cáncer, epidemiología, leucemia aguda linfoblástica, linfoma no Hodgkin, tumores del sistema nervioso central.

### ABSTRACT

**Introduction.** Cancer in children and adolescents are the second cause of death in the 5 to 14 year age group. The objective is to present its incidence in patients under 15 years of age of two hospitals of the State of Oaxaca.

**Material and method.** Descriptive, retrospective, study of patients under 15 years of age, with malignant neoplasms during a 7 year period; age, sex, diagnosis, relative and absolute incidence for localization and age group were analyzed.

**Results.** 271 cases were registered; 58.3% were males; average age was 7 years. Hematologic neoplasms were the most common (62.7%), the most frequent of which was acute lymphoblastic leukemia with 82.4%, followed by lymphomas with 14.3%, and a slightly higher incidence of non Hodgkin's lymphoma. Tumors of the central nervous system were in the third place. The female-male rate was 4:1 after 15 years of age, due to the higher incidence of osteosarcoma in male patients.

**Conclusion.** Acute leukemia is the most frequent malignancy, followed by lymphomas and central nervous system tumors, affecting more males.

**Key Words:** Cancer, epidemiology, lymphoblastic leukemia, non Hodgkin lymphoma, central nervous system tumors.

**E**n vista del descenso de las infecciones como causa de muerte en la infancia, las enfermedades neoplásicas son actualmente el problema principal en pediatría. Durante las décadas de los años 60 y 70 del siglo XX, en Inglaterra, Gales y Estados Unidos, los accidentes sobrepasaban las neoplasias como causa de muerte en el grupo de

edad de 1 a 14 años<sup>1-3</sup>; la similitud de causas de muerte en la infancia es frecuente en países industrializados.

En 1953 en Manchester se estableció el primer registro de tumores de la infancia en toda la población. Se reunieron datos clínicos y patológicos detallados de todos los casos de enfermedades malignas en pacientes menores de 15 años en

\* Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso Oaxaca, México.

\*\* Unidad de Epidemiología, Secretaría de Salud, Oaxaca, México

\*\*\* Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Oaxaca, México.

\*\*\*\* Departamento de Investigación Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca México

Correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández. Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Calzada Porfirio Díaz # 400 Colonia Reforma. Ciudad de Oaxaca de Juárez, Oaxaca. México CP 68000 Tel. y fax: 01951 51 5 31 81 e-mail: a\_quero\_hernandez@hotmail.com

Recibido: mayo, 2006. Aceptado: julio, 2006.

la zona bajo la jurisdicción de las autoridades sanitarias del noreste de Inglaterra.

Los registros de casos de cáncer de toda una población pueden utilizarse para estudiar la frecuencia, la sobrevida y la mortalidad debidas a enfermedades malignas.

El estudio detallado de las variaciones de frecuencia por edad, sexo y localización geográfica, así como el período donde aparecen los tipos específicos de cáncer pueden dar pistas para indagar la etiología y formar la base de una hipótesis. La mayoría de los adultos afectados de cáncer muere y las estadísticas al respecto permiten una estimación razonable de la frecuencia. Esto no ocurre en la infancia, pues gran parte de los pacientes de los países industrializados, casi un 75%, se cura.<sup>4</sup>

La frecuencia del cáncer en los niños es baja; sin embargo, representa la segunda causa de muerte en menores de 15 años.<sup>4</sup> En general, las neoplasias de los adultos rara vez ocurren en niños; difieren en su localización, tipo histológico, presentación clínica y comportamiento biológico. Los tumores en niños frecuentemente son de tipo embrionario, del sistema macrófago-monocitario, del sistema nervioso central y extremadamente raros los de tipo epitelial.<sup>5</sup> La frecuencia de neoplasias malignas en el mundo es de 120 a 150 nuevos casos por 1,000,000 en menores de 15 años<sup>6</sup>; hay tendencia a su incremento, pero en contraste, la mortalidad ha disminuido gracias a los avances en técnicas diagnósticas y al éxito de tratamientos novedosos.

Hay poca información sobre la frecuencia del cáncer en niños en nuestro país. La que existe es de estudios en hospitales de concentración de la ciudad de México.<sup>7,8</sup> El cáncer en niños y adolescentes representa entre el 2 y 5% de todas las neoplasias registradas en todas las edades y el cáncer como causa de muerte en nuestro país ocurre en tercer lugar en niños de uno a cuatro años y segundo en el grupo de cinco a 14 años.<sup>4</sup> La mortalidad infantil por esta causa va en ascenso;

en 1995 representó 3% del total de defunciones en ese grupo de edad. En el año 2001 el 13.1% del total de defunciones fue por cáncer. En el Estado de Oaxaca la tasa de mortalidad es de  $2.84 \times 100,000$  habitantes y ocupa el cuarto lugar como causa de muerte en el grupo de uno a cuatro años y el segundo lugar en el de cinco a 14 años de edad con una tasa de  $2.6 \times 10^6$

La metodología de registro de cáncer en niños en nuestro país no permite conocer su perfil epidemiológico, lo que ocasiona un subregistro y escaso desarrollo de los sistemas de registro institucionales.

En México, desde hace diez años se ha sistematizado el registro de pacientes con cáncer (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas); sin embargo, sus datos no permiten conocer el perfil epidemiológico de lo que sucede en los niños con cáncer, ya que su clasificación toma en cuenta básicamente la localización de la neoplasia y en los niños se recomienda la propuesta en la Clasificación Internacional del Cáncer en Niños (International Classification of Childhood Cancer ICCC)<sup>10</sup> que es de tipo histológico y las agrupa en 12 categorías.

El objetivo del presente trabajo es presentar la frecuencia relativa y absoluta del comportamiento del cáncer en menores de 15 años de edad en el Estado de Oaxaca, conocer la estadística propia y contribuir a la información sobre la frecuencia del cáncer en nuestro país.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio epidemiológico retrospectivo y descriptivo de pacientes de 0 a 15 años con diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna, que acudieron al Hospital del Niño Oaxaqueño y al Servicio de Pediatría del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la Ciudad de Oaxaca, México, del 1 de enero de 1996 al 31 diciembre del 2002. El universo de estudio fue de 271 pacientes; las variables recopiladas del expediente clínico

fueron edad, sexo, fecha de diagnóstico, diagnóstico histopatológico, procedencia. Se utilizó la Clasificación Internacional para Cáncer en Niños, para la agrupación por categorías de neoplasias.

<sup>11</sup> La edad se dividió en cuatro grupos: menores de un año, uno a cuatro años, cinco a nueve y de diez a 15 años. La estimación de frecuencia de casos se realizó con el programa EpiInfo 6.0 calculándose las frecuencias relativas y absolutas por localización y grupo de edad.

## RESULTADOS

Los 271 casos, representaron el 1.5% de ingresos al hospital, de los cuales 158 (58.3%) son masculinos con una relación H:M de 1.3:1.0. El promedio de edad fue siete años, con límites de seis meses a 17 años. El grupo de edad más afectado fue el de menores de cinco años, (35% del total). Siguieron los grupos de cinco a nueve y diez a 15 años con 77 y 81 (28.5% y 29.9%) respectivamente. La proporción de adolescentes fue del 2.6% con 20 casos, con relación de 4:1 con predominio masculino; en el grupo de cinco a nueve años la relación H:M fue de 1.6:1; en los grupos de menores de un año y de diez a 14 años, las diferencias son poco notables (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de las neoplasias por grupo de edad y sexo en dos Hospitales del Estado de Oaxaca

Grupos de edad	Masculino Núm.	Masculino %	Femenino Núm.	Femenino %	Total Núm.	Total %
< 1	7	4.3	6	5.3	13	4.8
1 a 4	46	29.2	38	34.6	84	30.9
5 a 9	48	30.3	29	25.6	77	28.4
10 a 14	41	25.9	36	31.8	77	28.4
> 15	16	10.3	4	2.6	20	7.5
Total	158		113		271	

La distribución de los pacientes según su procedencia fue del área rural 237 (87.5%) casos y del medio urbano 34 (12.5%) casos. El mayor número de casos provenía de la región de valles centrales con 121 (44.6%) casos; de la costa, 55 (20%) casos; del istmo, 40 (15%); las restantes tres jurisdicciones sanitarias, 27 (10%).

La distribución por grupo histológico fue: neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas) 171 casos (62.7%); tumores sólidos, 100 casos (37.3%).

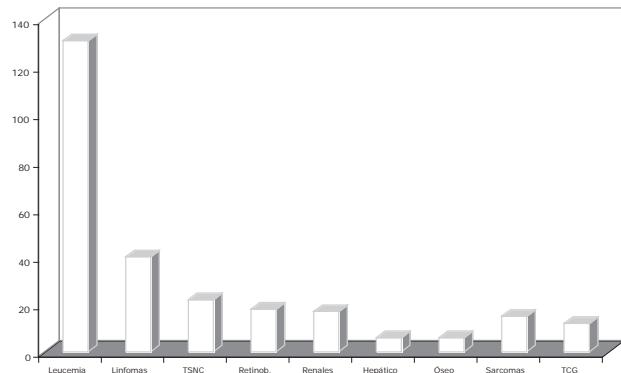
De los 131 casos de leucemias agudas, 108 (82.4%) fueron linfoblásticas; 23 (17.6%) mieloblásticas. El grupo de linfomas ocupó el segundo lugar de frecuencia con 39 casos (14.3%); 21 (54%) linfomas no Hodgkin; 18 (46%) casos con enfermedad de Hodgkin. En tercer lugar, los tumores del sistema nervioso central con 22 (7.7%). El retinoblastoma fue el más frecuente de los tumores sólidos extracraneales con 18 casos (6.6%), seguido de los tumores renales, 17 (6.3%). El tumor de Wilms fue el 81% de los casos. La frecuencia de las otras categorías fue del 2% o menos por cada grupo (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Frecuencia de neoplasias de acuerdo a la Clasificación Internacional de Cáncer en Niños, en pacientes pediátricos de dos Hospitales del Estado de Oaxaca, México

Grupo	Tipo de neoplasia	Núm.	%
I. Leucemias	a. Leucemia aguda linfoblástica	108	39.9
	b. Leucemia aguda mieloblástica	23	8.5
II. Linfomas	a. Enfermedad de Hodgkin	18	6.6
	b. Linfoma no Hodgkin	22	7.7
III. Tumores del sistema nervioso central		22	8.1
IV. Tumores del sistema nervioso simpático	a. Neuroblastoma	1	0.4
V. Retinoblastoma		18	6.6
VI. Tumores renales	a. Tumor de Wilms	13	4.8
	b. Sarcoma renal	4	1.5
VII. Tumores hepáticos	a. Hepatoblastoma	6	2.2
VIII. Tumores óseos	a. Osteosarcoma	5	1.8
	b. Sarcoma Ewin	1	0.4
IX. Sarcoma de tejidos blandos		15	5.6
X. Tumor de células germinales		12	4.4
XI. Carcinomas			0.0
XII. Otras neoplasias indefinidas			0.0
O. Histiocitosis de células de Langerhans		3	1.1
Total		271	100.0

Entre las neoplasias hematológicas, la leucemia aguda linfoblástica representó el 82.4% de

los casos (108); la edad promedio de afectación fue de siete años, (límites de uno a 17 años), con frecuencia similar en los grupos de uno a cuatro y cinco a diez años (31.4%); la relación H:M fue de 2:1; sin embargo, en mayores de 15 años, llegó a ser de 4:1. La leucemia aguda mieloblástica, a la edad promedio de diez años, fue más común en el grupo de diez a 14 años (36.3%) sin predominio de género (Figura 1).



**Figura 1.** Frecuencia absoluta y relativa de las neoplasias malignas en niños del Estado de Oaxaca, México. TSNC: tumores del sistema nervioso central; Retinob: retinoblastoma; TCG: tumores de células germinales.

En ambos grupos los linfomas fueron el 14.3% (40 casos) del total de las neoplasias. La enfermedad de Hodgkin ocurrió en 45% de los pacientes (18 casos) y los linfomas no Hodgkin en 55% (22 casos). El promedio de edad fue de nueve y diez años respectivamente. En ambas entidades predominaron los varones, 43.5% de los casos fue del grupo de diez a 14 años.

Los tumores del sistema nervioso central ocurrieron en 22 casos (8.1%). El grupo más afectado en ambos sexos fue el de cinco a nueve años con 11 casos (50%); seguido por el grupo de uno a cuatro años con siete casos (32%); el 54.5% fue del sexo femenino.

Hubo 18 (6.6%) casos de retinoblastoma; tumor que ocupó el cuarto lugar en frecuencia. La edad promedio fue de tres años, con límites de uno a siete años; 15 casos (83.3%) fueron del grupo de uno a cuatro años; sólo un caso de retinoblastoma bilateral, en un paciente menor de un año. Hubo igual proporción en niños y en niñas.

De los tumores renales, 13 fueron de tumor de Wilms (76.4%); cuatro casos de sarcomas renales con promedio de edad de 14 años, todos femeninos. El tumor de Wilms, ocurrió en pacientes con edad media de tres años, límites de uno a diez años de edad; igual proporción en ambos sexos. De seis (2.2%) casos de hepatoblastoma, cuatro ocurrieron en menores de un año de edad y tres (75%) de ellos fueron del sexo femenino. Hubo un caso de hepatocarcinoma en un niño de nueve años. El osteosarcoma se diagnosticó en cinco pacientes (1.8%) con una media de 14 años de edad; afectó más al sexo masculino con cuatro casos (75%). El rhabdomiosarcoma fue la principal neoplasia de partes blandas; ocupó el sexto lugar en frecuencia con 15 casos (5.6%), con una edad media de siete años, límites de uno a 14 años; no hubo predominio de sexo. Los tumores de células germinales (4.4%) tuvieron un comportamiento específico en cuanto a localización y edad de afectación. En el sexo masculino, el grupo de edad mayormente afectado fue de menores de tres años, en testículos; en el sexo femenino, afectó ovarios en edades de cinco a nueve años y de diez a 14 con 42% en cada grupo de edad.

## DISCUSIÓN

El cáncer en niños y adolescentes reviste características muy particulares, sobre todo comparado con los adultos. La frecuencia en los niños es baja (2 a 3%); por su presentación, histología y su comportamiento clínico requiere abordar su estudio de manera diferente.

A nivel internacional hay diferencias en la frecuencia de las diversas neoplasias en menores de 15 años. En EE.UU. es de  $150 \times 10^6$  en blancos y de  $107 \times 10^6$  en la raza negra. En México la tasa es de  $130 \times 10^6$ . En Cuba, de 136 y en Colombia, 124.<sup>7,11-14</sup>

La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en pediatría; existe tendencia a su incremento; afecta principalmente al grupo de uno a cuatro

años de edad; predomina la leucemia aguda linfoblástica.<sup>15-17</sup> Sin embargo, la frecuencia varía según el área geográfica o el grupo étnico. Es más frecuente en blancos que en raza negra.<sup>18,19</sup> A nivel mundial la frecuencia de leucemia aguda linfoblástica es de 44.7, 32.9, 14.5, 4.0%, en Costa Rica, EE.UU. Brasil y Nigeria respectivamente.<sup>10</sup>

El análisis por grupos de edad, a nivel mundial muestra que la mayor frecuencia es en el grupo de uno a cinco años, seguido por el de cinco a nueve y en tercer lugar los mayores de diez años.<sup>20</sup>

Estos resultados son semejantes al perfil latinoamericano descrito por Fajardo y cols.<sup>15,21</sup> en el que las leucemias agudas están en primer lugar en la frecuencia específica, seguido del grupo de linfomas y en tercer lugar los tumores del sistema nervioso central, a diferencia del patrón anglosajón, donde el grupo de neoplasias del sistema nervioso central, ocupa el segundo lugar en frecuencia.

El promedio de edad en nuestra serie fue de siete años, mientras en Estados Unidos es de cuatro años y en serie nacional de cinco años.<sup>7</sup> La proporción de leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas es semejante a lo informado mundialmente.<sup>13,14</sup> Nuestra frecuencia específica de leucemias fue más alta que el promedio en Latinoamérica (33% vs. 48.4%). Una de nuestras limitantes para conclusiones definitivas es no contar con datos de lo que ocurre en instituciones como el ISSSTE o el IMSS en nuestro medio.

La frecuencia de linfomas es muy variada. En las estadísticas internacionales la del linfoma de Burkitt en las áreas del África tropical y Papúa, Nueva Guinea es muy alta. En un estudio internacional, Parkin<sup>22</sup> informa que en Ibadán y Nigeria el 47% de todos los tipos de cáncer ocurrió en la infancia. En el distrito al oeste del Nilo en Uganda, el 68% fue linfoma de Burkitt. Por el contrario, el linfoma es infrecuente en poblaciones occidentales y en Asia, desde Pakistán oriental; por ello, el linfoma de Burkitt muestra una clara preponderancia en la distribución geográfica en África.<sup>22</sup>

En nuestro grupo de estudio, los linfomas se ubican en segundo lugar, con 14.3% del total de las neoplasias; la distribución del linfoma no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin fue similar: 55% y 45% respectivamente. La enfermedad de Hodgkin afectó más al sexo masculino, sobre todo en niños de diez a 14 años; resultados similares a lo observado en América Central, Europa y Japón.<sup>22</sup> Mientras que el linfoma no Hodgkin, con frecuencia fue igual en ambos sexos, en varones ocurrió en los grupos de cinco a nueve y de diez a 14 años, en niñas en el grupo de uno a cuatro años.

En América del Norte, Europa, Japón y Australia los tumores del sistema nervioso central representan el segundo grupo más común de cáncer en la infancia aunque son sobrepasados por los linfomas en África, Hispanoamérica y en ciertas regiones de Asia.<sup>15</sup> Los tumores del sistema nervioso central en esta serie ocuparon el tercer lugar, semejante a lo que ocurre a nivel nacional y latinoamericano. El promedio de edad es de siete años; en otras poblaciones ha sido entre tres y cinco años.<sup>7,8,21</sup>; afecta por igual ambos sexos.

El retinoblastoma representa 3% de todos los casos de cáncer en niños. Se han encontrado porcentajes elevados en las poblaciones de raza negra de EE.UU., África y Brasil. En nuestra serie su frecuencia es menor (6.6%) a la mencionada en dos estudios de la Ciudad de México (8.5% y 12%), pero superior a los estudios de países desarrollados.

La frecuencia de las neoplasias en nuestra serie, tiene semejanzas con la del centro del país y la de Latinoamérica: tumores embrionarios en menores de un año; aumento en el número de casos en el grupo de uno a cinco años, con predominio de neoplasias hematológicas y linfoides; después de los diez años tumores óseos y del tejido linfoide.

En general los tumores predominaron en los varones; sin embargo, al analizar por grupos de edad, en menores de un año, la relación H:M es

1:1; en el grupo de uno a cuatro años predominó la mujer; en el grupo de cinco a nueve años y de diez a 15, predominó el varón (4:1).

Por tipo de tumor hallamos predominio del varón en el grupo de leucemias, linfomas y tumores óseos y en la mujer, sarcomas renales y tumores de células germinales.

Por las características propias de nuestro Estado de Oaxaca, donde el 48.8% de la población es indígena<sup>23</sup> el 87.5% de nuestros casos procede del medio rural, lo que consideramos que tiene implicaciones sui generis, por el alto grado de la concepción mágico-religiosa de las enfermedades que aún persiste en esta población; los pacientes llegan al hospital en etapas avanzadas de la enfermedad (no analizadas aquí); el 24% de los padres no acepta que su hijo(a) ingrese a un protocolo de tratamiento. El índice de abandono del tratamiento es de 33%.

Aparentemente, durante los últimos seis años, los casos nuevos de niños con cáncer por año se ha mantenido estable en Oaxaca; probablemente se debe a un subregistro de casos o a la dificultad de acceder a la atención médica y en el mejor de los casos a que son atendidos en otras instituciones de salud de estados adyacentes a Oaxaca. Posiblemente también obedece a situaciones socioeconómicas y a que en las Instituciones de Salud, de los Estados de la República Mexicana, no hay un programa con recursos propios para la atención de niños con cáncer y de su familia; además, falta mejorar la estrategia de referencia y contrarreferencia para la detección, canalización oportuna de pacientes y viabilidad de su seguimiento.

## CONCLUSIONES

1º Las leucemias agudas ocupan el primer lugar, seguido del grupo de linfomas y tumores del sistema nervioso central; afectan más al género masculino.

2º Estos resultados tienen la limitante de ser exclusivamente de dos hospitales de la Secreta-

ría de Salud, donde se concentran los casos de todo el Estado de Oaxaca, sin considerar a otras instituciones de salud, como ISSSTE o IMSS, que también atienden a niños con neoplasias malignas.

3º Nuestros datos son semejantes en muchos aspectos a los descritos a nivel nacional y parecidos al "patrón latinoamericano", pero tiene una distribución particular, que nos permitirá enriquecer los conocimientos de las diversas neoplasias malignas en niños de Oaxaca y tal vez contribuir al conocimiento del perfil epidemiológico del cáncer de niños en nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsden HB, Steward JK, et al. Tumors in Children. Recent results in cancer research . Vol. 13 Berlin. Springer Verlag, 1968.
2. Marsden HB, Steward JK, eds. Tumors in Children. 2<sup>nd</sup> ed. Recent results in cancer research. Berlin. Springer-Verlag, 1976.
3. US Department of Health Education and Welfare. Vital Statistics of the United States Vol. II. Mortality. Deaths from selected causes. 1964
4. Conyer-Tapia R, Kuri-Morales P, Macías C. Mortalidad por cáncer en México. En: Meneses-García A, Mohar-Betancourt A. Principales Neoplasias Malignas en México. 1a. Ed. Manual Moderno. México. 1999;pp1-6
5. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. Int J Health Ser 1999;(26):393-408
6. Trichopoulos-D, Lores-L, Petridou-E. Epidemiología del cáncer. En: Devita-V, Hellman-S, Rosenberg-S. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5a Ed. Panamericana. México 1997;pp231-58
7. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R. A survey of 4,706 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53:598-604
8. Fajardo-GA, Mendoza-SH, Valdez-ME, et al. Frecuencia de neoplasias malignas atendidos en Hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53:57-66
9. Dirección General de Estadística. Secretaría de Salud. México. Mortalidad Hospitalaria por Entidad. 2001
10. Kramaróvá E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. Int Cancer 1996;68:759-65
11. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. International incidence of childhood cancer. Int J Cancer 1988;42:511
12. Gredi-TS, Martínez PT, Vega RR. Cáncer en niños y adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia: revisión de dos décadas. Rev Colomb de Cancer 2002;8:50-65
13. Miller-RW, Young-JL, Novakovic-B. Childhood cancer. Cancer 1995;(1):395-405
14. Castillo-L, Fluchel-M, Dabézies-A, Pieri-D, Brockhorst-N. Childhood cancer in Uruguay: 1992-1994. Incidence and mortality. Med Pediatr Oncol 2001;( 4): 400-4
15. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Cancer 1995;75:2186

16. Van Hoff J, Schymura MJ, Curnen MG. Trends in the incidence of childhood and adolescent cancer in Connecticut 1935-1979. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:78-87.
17. Birch JM, Swindell R, Marsden HB, Morris Jones PH. Childhood leukemia in North West England 1954-1977: Epidemiology, incidence and survival. *Br J Cancer* 1981;43:324-9.
18. Breslow N, Langholz B. Childhood cancer incidence: geographical and temporal variations. *Int J Cancer* 1983;32:703-16.
19. Birch JM, Blair V. The epidemiology of childhood leukemia: results from the Manchester Children's Tumors Registry. En: *Proceedings of the Second International Symposium on Children's Cancer, Childhood Leukemia: present problems and future prospect*. Boston. Kluwer Academic Publishers, 1990.
20. Robison L. General Principles of the Epidemiology of Childhood Cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. JB Lippincott 1997;pp1-10
21. Fajardo-GA, Mejía-AM, Juárez-OS, Rendón-ME. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:721-42
22. Parkin DM, Shier R, O'Conor GT. Geographic distribution of Burkitt's Lymphomas. En: Leonoir GM, O'Conor GT, Olweny CLM. (eds) *Burkitt's lymphoma: a human cancer model*. IARC Scientific Publication No 60. Lyon. IARC 1985;pp155-64.
23. Conapo. *XII Censo Nacional de Población y Vivienda*. Estados Unidos Mexicanos. 2000.