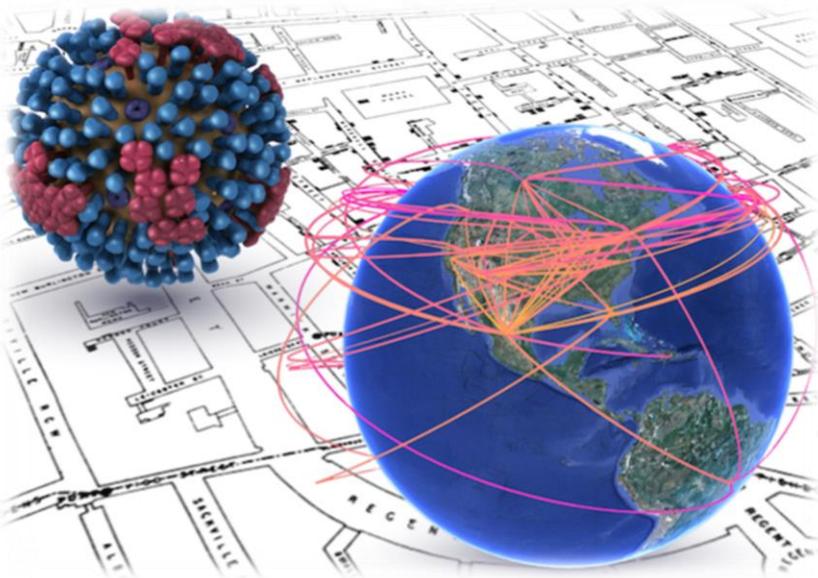




Facultad de Medicina  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



# Epidemiología Molecular y Prevención



Annemarie Ziegler B., Ph.D.

Oncología Molecular  
Agosto 2020

# Objetivos

- Conocer el concepto de Epidemiología Molecular
- Comprender cómo se utiliza la información molecular en el área epidemiológica
- Conocer estrategias destinadas a la prevención de las enfermedades malignas

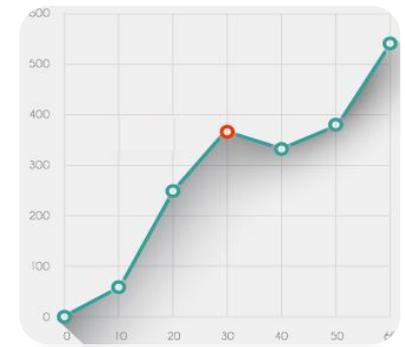
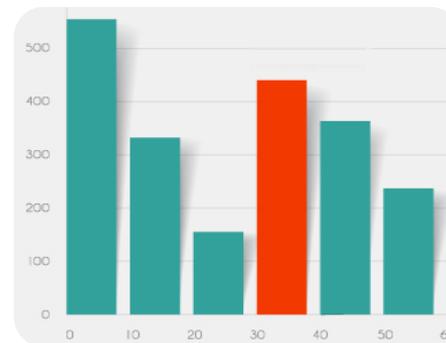
# Conceptos

## Epidemiología:

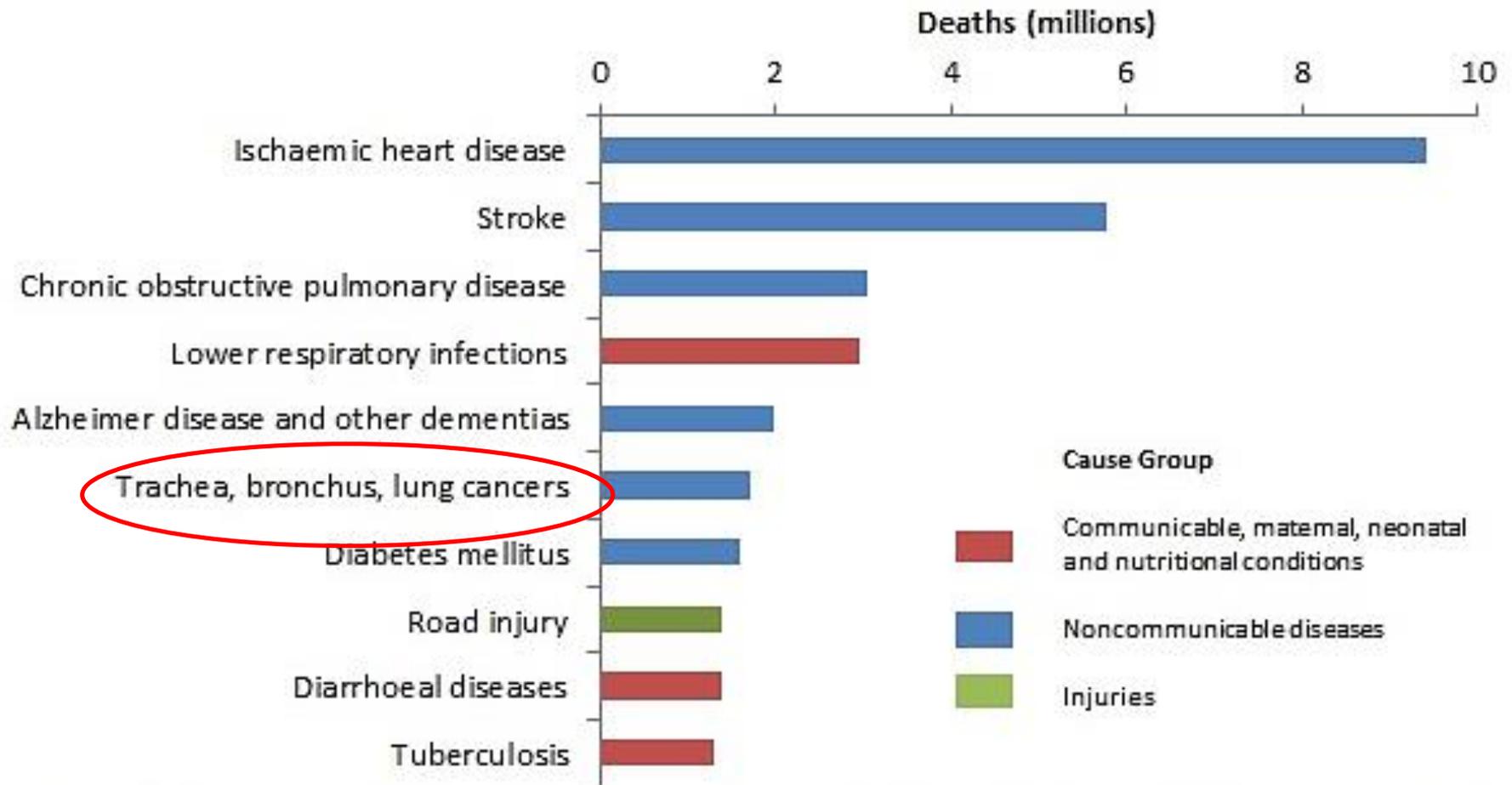
- Estudia distribución (dónde, cuántos) y determinantes (por qué, efectos) de eventos o estados relacionados con la salud
- Vigilancia, estudios descriptivos, estudios analíticos, encuestas
- Datos poblacionales en registros (WHO, IARC, MINSAL)



Representación de  
datos



# Ejemplo: Mortalidad Global (2016)



<http://www.who.int/topics/epidemiology/en/>

# ¿Registros de Cáncer en Chile?

Registros Integrados a la IACR *	Año inicio	Registros aún no Integrados a la IACR	Año inicio
Antofagasta	1998	Provincia de Concepción	2006
Los Ríos	1998	Arica	2011
Provincia de Biobío	2003	Registro Nacional de Cáncer Infantil	2006

\*International Association of Cancer Registries, [www.iacr.com/fr](http://www.iacr.com/fr)

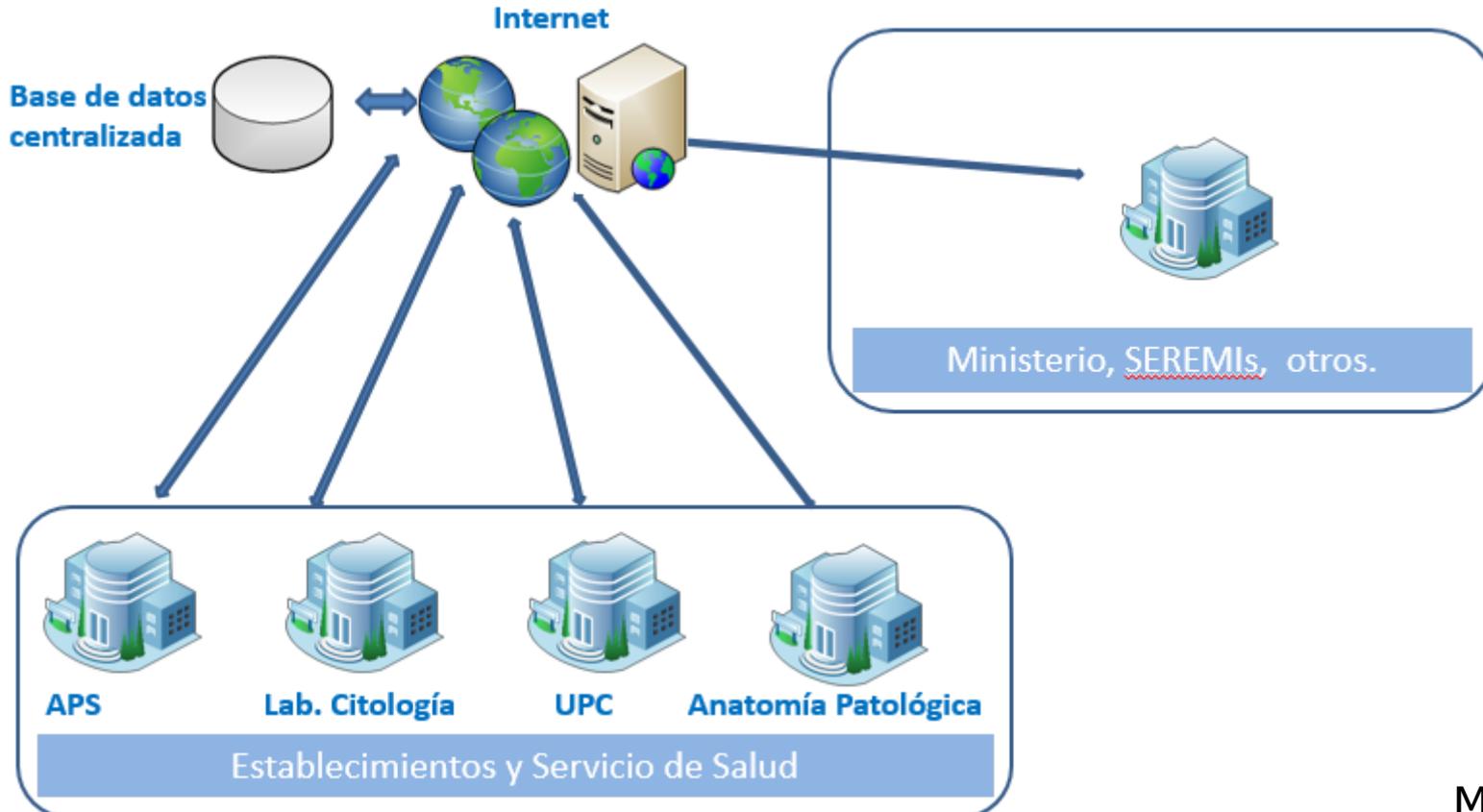
- Primeros registros
- ¿Y la Región Metropolitana?

# Minsal 2016\*

- 2016: 6 registros con base poblacional (3 reconocidos por IACR), 1 registro de cáncer infantil y 18 registros hospitalarios
- 3 registros de creación reciente: Regiones Arica-Parinacota y Maule, provincia de Concepción
- El Registro Nacional de Cáncer Infantil (RENCI): creado en 2006 para casos nacionales de cáncer en menores de 15 años, diagnosticados en establecimientos públicos o privados

# Iniciativas Recientes

- DEIS (Depto. Estadísticas e Información en Salud): REVICAN (Cáncer Cervico-Uterino) (<https://revican.minsal.cl/>)



# Iniciativas Recientes

El objetivo es que, a fines de este año, las cerca de 135 mil personas que tienen esta enfermedad estén incluidas:

## Con datos de casi mil pacientes comenzó a funcionar el Registro Nacional del Cáncer

### DETALLES DEL PROYECTO

- **INVERSIÓN** Además de la creación del Registro Nacional del Cáncer, el Plan Nacional del Cáncer 2018-2028 contempla un presupuesto de más de \$200 mil millones para infraestructura y equipamiento.
- **ESPECIALISTAS** El nuevo plan compromete para 2020 la formación de 130 médicos y otros profesionales —como enfermeras y tecnólogos— que participen en el tratamiento de la enfermedad.
- **PROYECTO DE LEY** Junto con el Plan Nacional del Cáncer, el Gobierno presentó el proyecto de Ley del Cáncer, que busca fijar las bases de la estrategia nacional.

Participación actual: INC

Próxima: UC Christus,  
Sótero del Río, Hospitales  
Valparaíso, Antofagasta,  
Valdivia



100

**médicos** especialistas en cáncer hay en Chile y se necesitarían 400, en total, para atender la demanda.

41%

**aumentó** el número de fallecidos por cáncer en Chile entre 2000 y 2015.

45 mil

**personas** son diagnosticadas cada año con cáncer y 25 mil mueren por esta causa.

# Ley del Cáncer: 2020



## Ley Nacional de Cáncer llega a Sala con dudas respecto a su financiamiento

La iniciativa más conocida como ley doctor Claudio Mora, que recuerda a uno de los fallecidos por este mal, pasará a Sala este miércoles 29.

*28 de enero de 2020*

“En tanto, la creación de un **registro nacional de Cáncer** es otra arista que implica recursos. Esta herramienta será la primera en Latinoamérica, estableciendo que esta enfermedad es de notificación obligatoria. Así las unidades de Anatomía Patológica serán las encargadas de reportar el mal cuando se realicen biopsias, y en el caso de no hacerse, los Comités Oncológicos de los hospitales tendrán esta tarea. Este registro implica un costo de 230 mil 580 miles de pesos (176 mil 580 pesos para diseño y desarrollo de la plataforma; y 54 mil millones por mantención anual).”

<https://www.senado.cl/ley-nacional-de-cancer-llega-a-sala-con-dudas-respecto-a-su-financiamiento/senado/2020-01-28/190126.html>

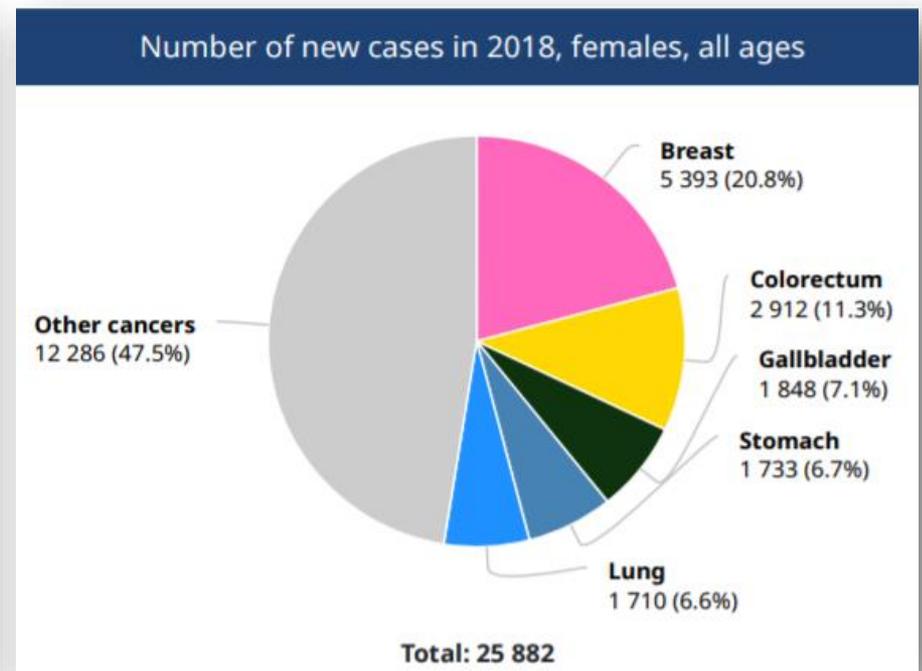
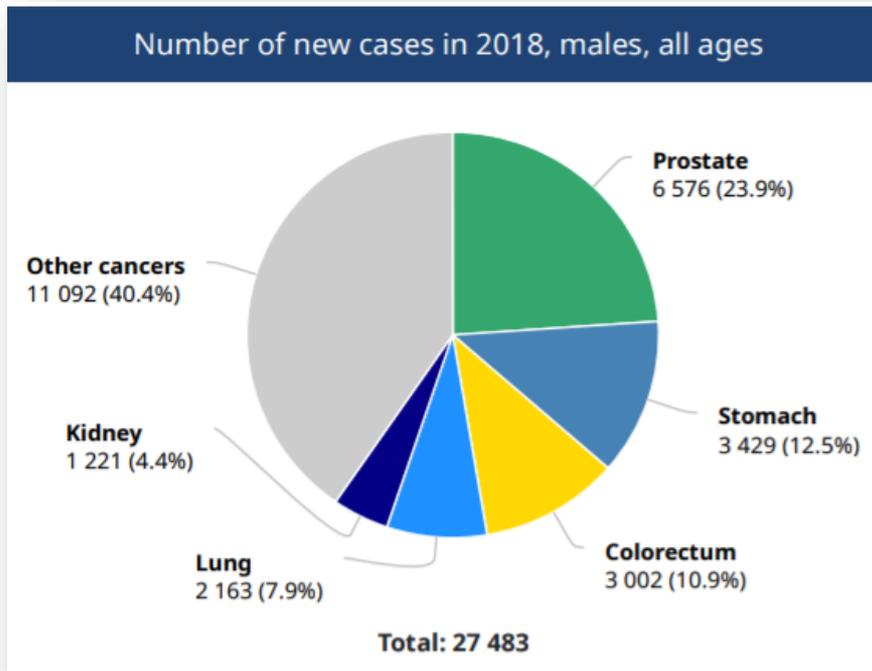


### Registro Nacional del cáncer

Fortalecer los sistemas de registro, información y vigilancia epidemiológica, para facilitar la generación, calidad y acceso a la información, a través de un Registro Nacional del Cáncer a partir del año 2020 que signifique un apoyo en la toma de decisiones en salud pública.

<https://www.gob.cl/plannacionaldecancer/>

# Datos Epidemiológicos: Incidencia



- Nuevos casos por género, Chile 2018 (Globocan, Mayo 2019)

# Datos Epidemiológicos: Mortalidad

Total population

**18 197 213**

Number of new cases

**53 365**

Number of deaths

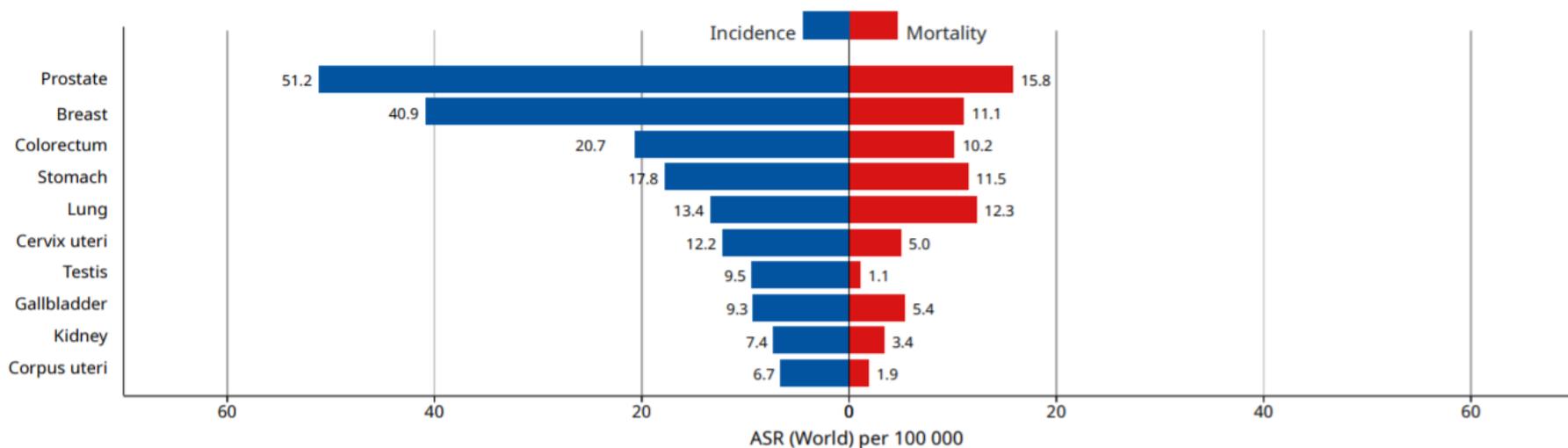
**28 443**

Number of prevalent cases (5-year)

**135 618**

(Año 2018)

Age-standardized (World) incidence and mortality rates, top 10 cancers



# Y en Menores de 15 Años



Primer Informe del Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (Menores de 15 años) RENC I 2018

# Estudio Epidemiológico: Factores de Riesgo

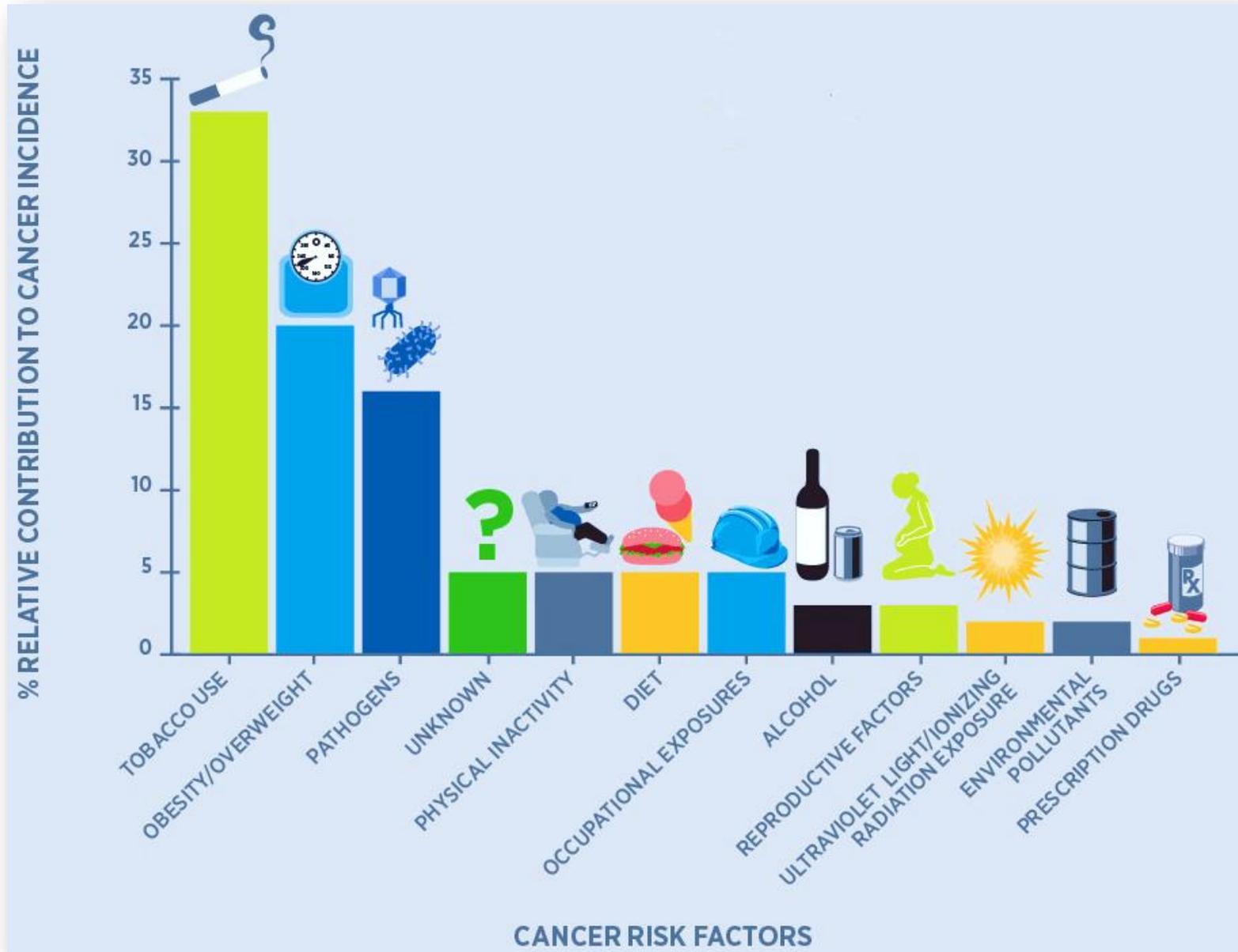


Tabla N°2

Factores de Riesgo asociados a Cáncer según Region donder se encuentran los Registros Poblacionales de Cáncer . ENS Chile 2009-2010.

Fuente: Elaborado por Unidad VENT y Estudios, Depto.Epidemiología, DIPLAS, MINSAL.

Factores de Riesgo	PAIS			Región Antofagasta			Región Los Ríos			Región Biobío		
	Prevalencia	ICInf	ICsup	Prevalencia	ICInf	ICsup	Prevalencia	ICInf	ICsup		ICInf	ICsup
Dislipidemia												
Revalencia de colesterol elevado	<b>38,5</b>	35,4	- 41,8	33,4	25,9	- 42,0	33,1	25,1	- 42,2	<b>41,7</b>	31,8	- 52,4
Estado Nutricional												
Sobrepeso	<b>39,3</b>	36,9	- 41,7	37,3	30,7	- 44,3	<b>27,4</b>	21,5	- 34,1	35,2	27,3	- 43,9
Obesidad	<b>25,1</b>	23,2	- 27,2	24,7	19,6	- 30,6	<b>35,0</b>	28,1	- 42,6	25,8	19,8	- 33,0
Obesidad mórbida	<b>2,3</b>	1,7	- 3,2	2,2	1,1	- 4,5	2,1	0,9	- 4,8	2,2	0,8	- 5,9
Diabetes Mellitus	<b>9,4</b>	8,1	- 10,9	9,3	6,3	- 13,4	9,4	6,1	- 14,1	9,2	5,9	- 14,0
Consumo de tabaco												
Fumador actual	<b>40,5</b>	38,2	- 42,9	<b>42,8</b>	36,0	- 49,9	26,5	20,9	- 33,0	33,6	25,7	- 42,5
Edad promedio de inicio	<b>17,9</b>			17,4			17,1			17,7		
Dependencia al tabaco	<b>33,2</b>	29,0	- 37,8	29,8	19,7	- 42,3	23,0	13,4	- 36,6	29,2	16,7	- 45,9
Fumador pasivo laboral	<b>9,6</b>	8,0	- 11,6	7,1	3,9	- 12,9	6,8	3,2	- 13,6	8,8	5,3	- 14,4
Actividad física												
Prevalencia de baja actividad física	<b>27,1</b>	25,2	- 29,1	48,3	41,5	- 55,1	19,3	14,6	- 25,0	22,3	16,3	- 29,6
Consumo de alcohol												
Gramos de alcohol puro consumido en un día	<b>55,6</b>			41,5			<b>107,0</b>			47,0		
EBBA >2	<b>17,7</b>	15,8	- 19,7	16,9	12,3	- 22,8	15,9	11,8	- 21,1	14,7	10,1	- 20,8
Consumo de sal diario, grs promedio	<b>9,8</b>			9,6			9,7			10,2		
Consumo de alimentos												
No consumo de de 5 raciones de frutas y verduras	<b>84,3</b>			67,5			<b>89,6</b>			<b>87,2</b>		
Consumo diario de cereal integral	<b>13,8</b>	12,2	- 15,6	10,0	6,6	- 14,7	7,3	4,2	- 12,5	16,1	10,2	- 24,6

# Cáncer vesícula biliar

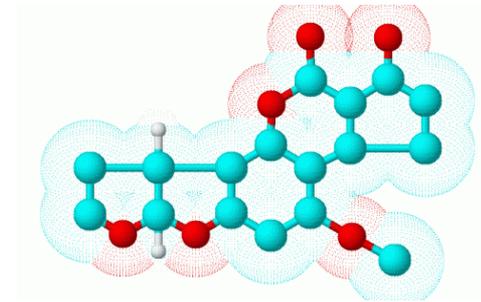
La Tercera, Mayo 27, 2015



## Chilenos descubren relación entre toxina presente en alimentos y cáncer de vesícula

► Estudio evidenció que pacientes con este tipo de cáncer tienen mayores niveles de aflatoxinas en la sangre.

► Sustancia tóxica también ha sido relacionada con cáncer de hígado y un estudio japonés lo detectó en muestras de ají rojo chileno.



Research Letter | May 26, 2015

### Association of Aflatoxin With Gallbladder Cancer in Chile

Leticia Nogueira, MPH, PhD<sup>1</sup>; Claudia Foerster, PhD<sup>2</sup>; John Groopman, PhD<sup>3</sup>; Patricia Egner, MS<sup>3</sup>; Jill Koshiol, PhD<sup>1</sup>; Catterina Ferreccio, MD, MPH<sup>2</sup>; for the Gallbladder Cancer Chile Working Group

[+] Author Affiliations

JAMA. 2015;313(20):2075-2077. doi:10.1001/jama.2015.4559.

Text Size: A A

### Association of Aflatoxin and Gallbladder Cancer'

*Gastroenterology*. 2017 August ; 153(2): 488–494.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.005.

# Datos Informe Minsal 2012

- Mortalidad por enf. malignas: 133.7/100'000
- Factores de riesgo: tabaquismo (40.6%), sobrepeso (64.5%), sedentarismo en tiempo libre (88.6%)
- Gradiente social (más afectados con menor escolaridad)
- Encuestas de tabaquismo en jóvenes/escolares : 33.9 / 30% (RM)
- Varias regiones con mortalidad mayor al promedio nacional

# Epidemiología Tradicional



Determinantes de Riesgo  
Factores Ambientales



Incidencia / Prevalencia  
Mortalidad

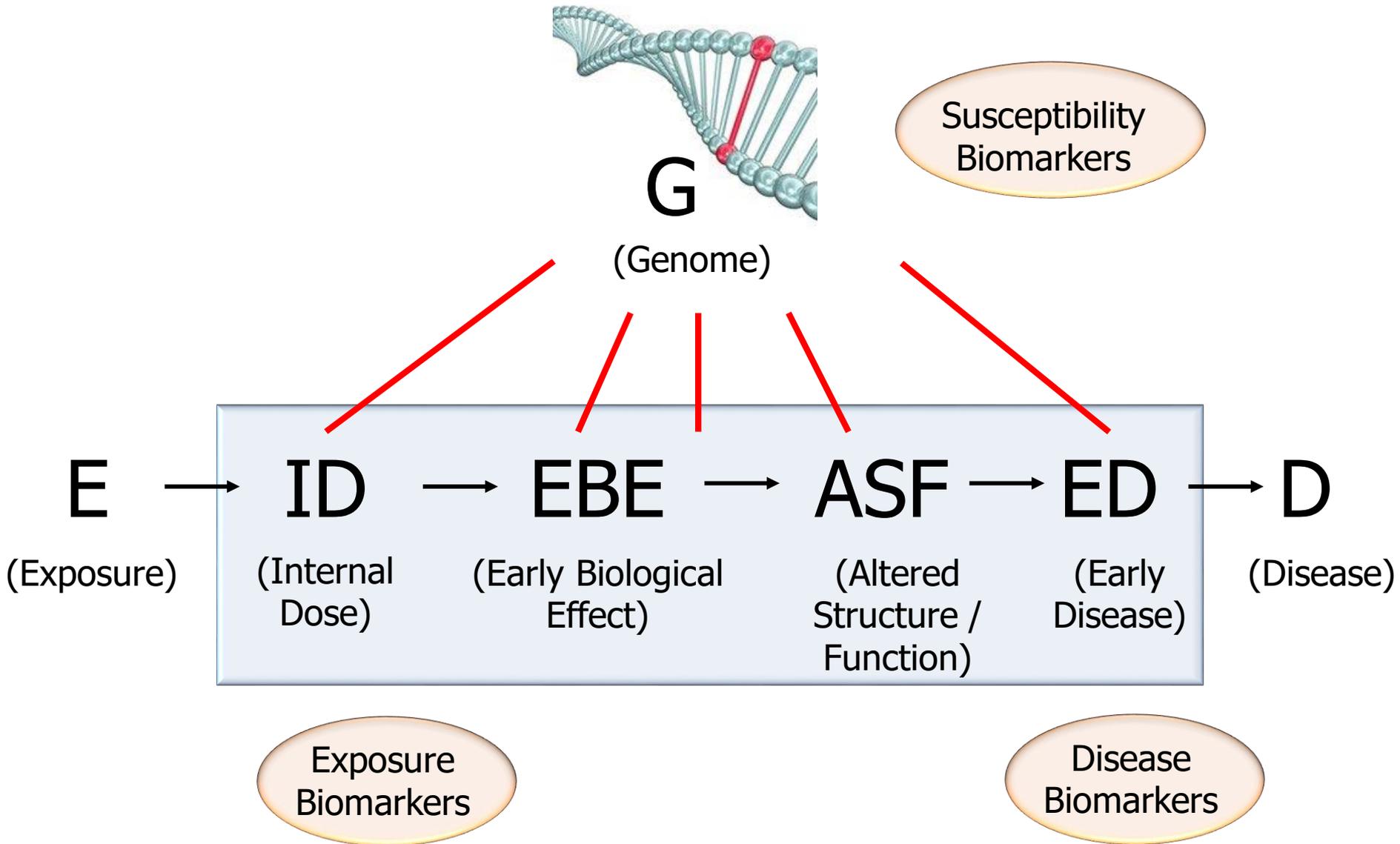
TABACO



CÁNCER  
PULMÓN



# Epidemiología Molecular



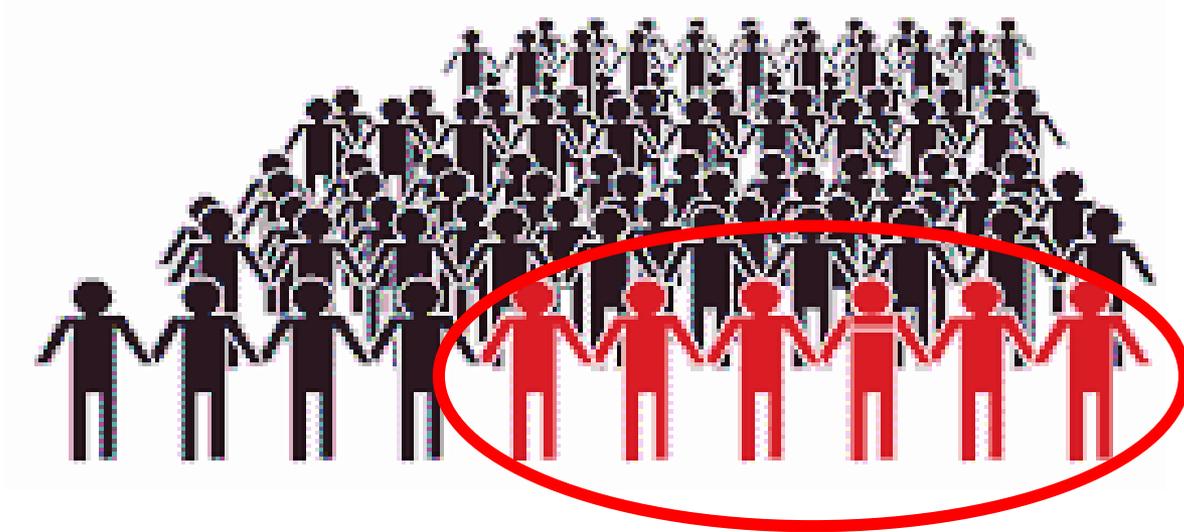
# Conceptos

## Epidemiología Molecular:

- Involucra la interacción fundamental entre la variación genética y los factores ambientales como determinantes de las enfermedades
- Requiere de metodologías sofisticadas de análisis molecular para identificar factores de riesgo endógenos
- Análisis de variación en el genoma

# Determinantes Genéticas de Susceptibilidad

- Variantes genéticas: pueden asociarse a un riesgo aumentado o disminuido de desarrollar cáncer, ante el mismo factor desencadenante



- Biomarcadores moleculares (p.ej. **SNPs**): estimar el riesgo individual; identificar individuos con riesgo elevado

# SNPs (SNVs)

- SNP: Polimorfismo de nucleótido único (**s**ingle **n**ucleotide **p**olymorphism)
- SNV: Variantes de nucleótido único (**s**ingle **n**ucleotide **v**ariant)

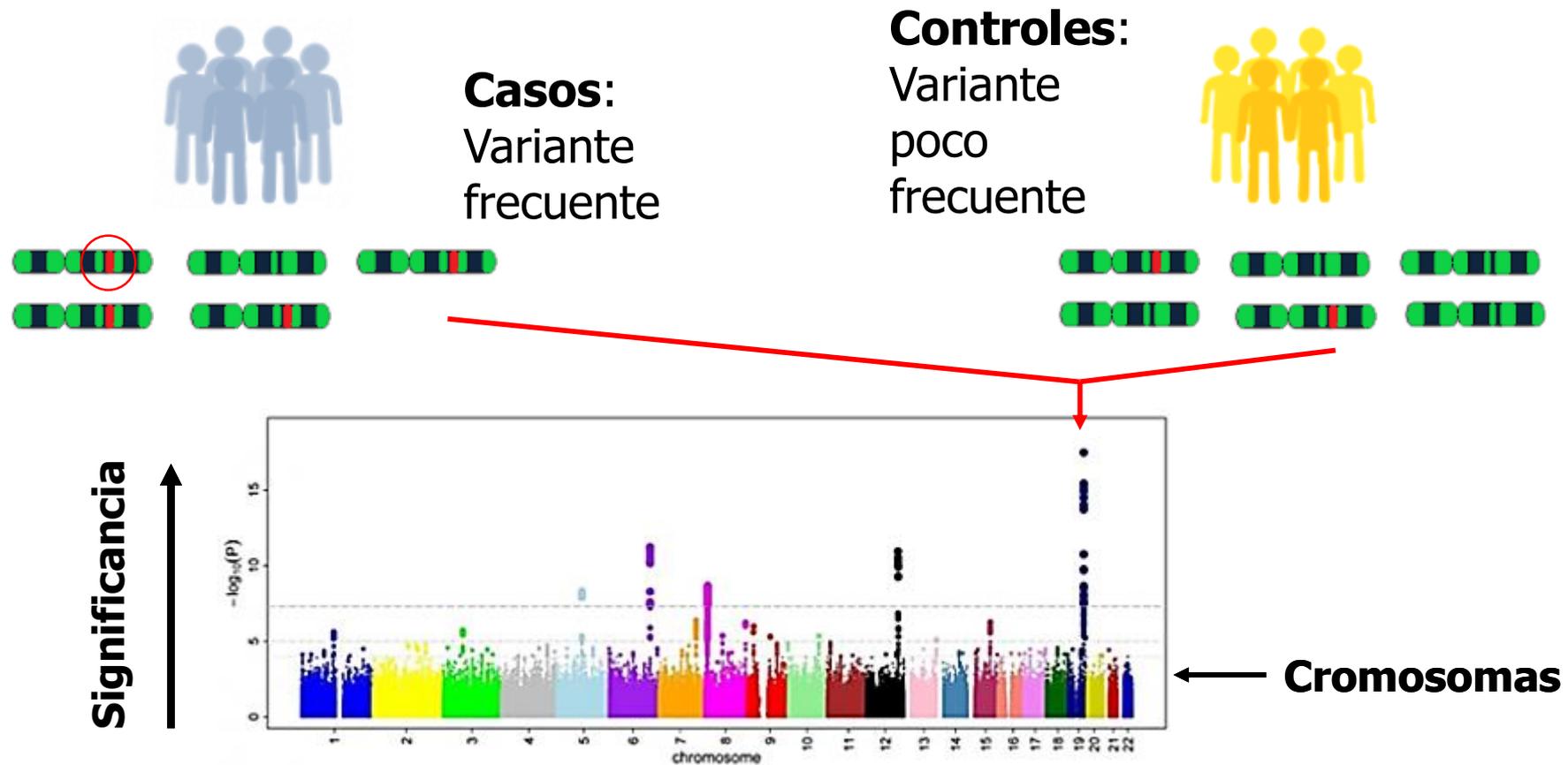
```
ATCGTTGGAATTGGCCAA
TTAGGGAAATCCTTCCAAGT
ACTGAAACGTTGACTGAA
AGGTAGTTACTTATTTAAACT
CTTTATTAGGGATTCATCTGA
CTGTGTCGATCAATACGTA
TAATTCCTTATTTACTTTTTTA
CGTTATAACTTT
```

```
ATCGTTGGAATTGGCCAA
TTAGCGAAATCCTTCCAAGT
ACTGAAACGTTGACTGAA
AGGTAGTTACATATTTAAAC
TCTTTATTAGGGATTCATCT
GACTGTGTCGATCAATACGT
ACTAATTCCTTATTTACTTTT
TTACGTTATAACTTT
```

- Aprox 1 SNV cada 300-1000 bases
- >10 millones de SNVs

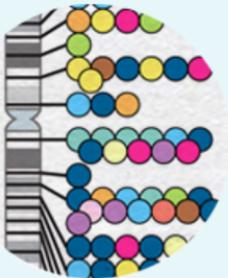
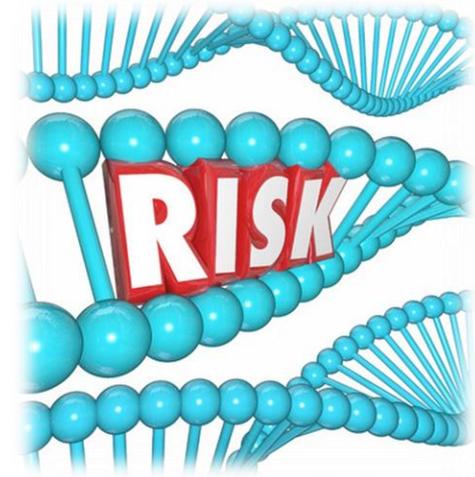
# Variantes y Asociación de Riesgo

- Estudios de asociación de genoma completo (**GWAS**): SNPs vs riesgo de condición
- Poder estadístico en cohortes grandes



# GWAS: SNPs y Riesgo

<https://www.youtube.com/watch?v=rK6xtl3gKJY>



## GWAS Catalog

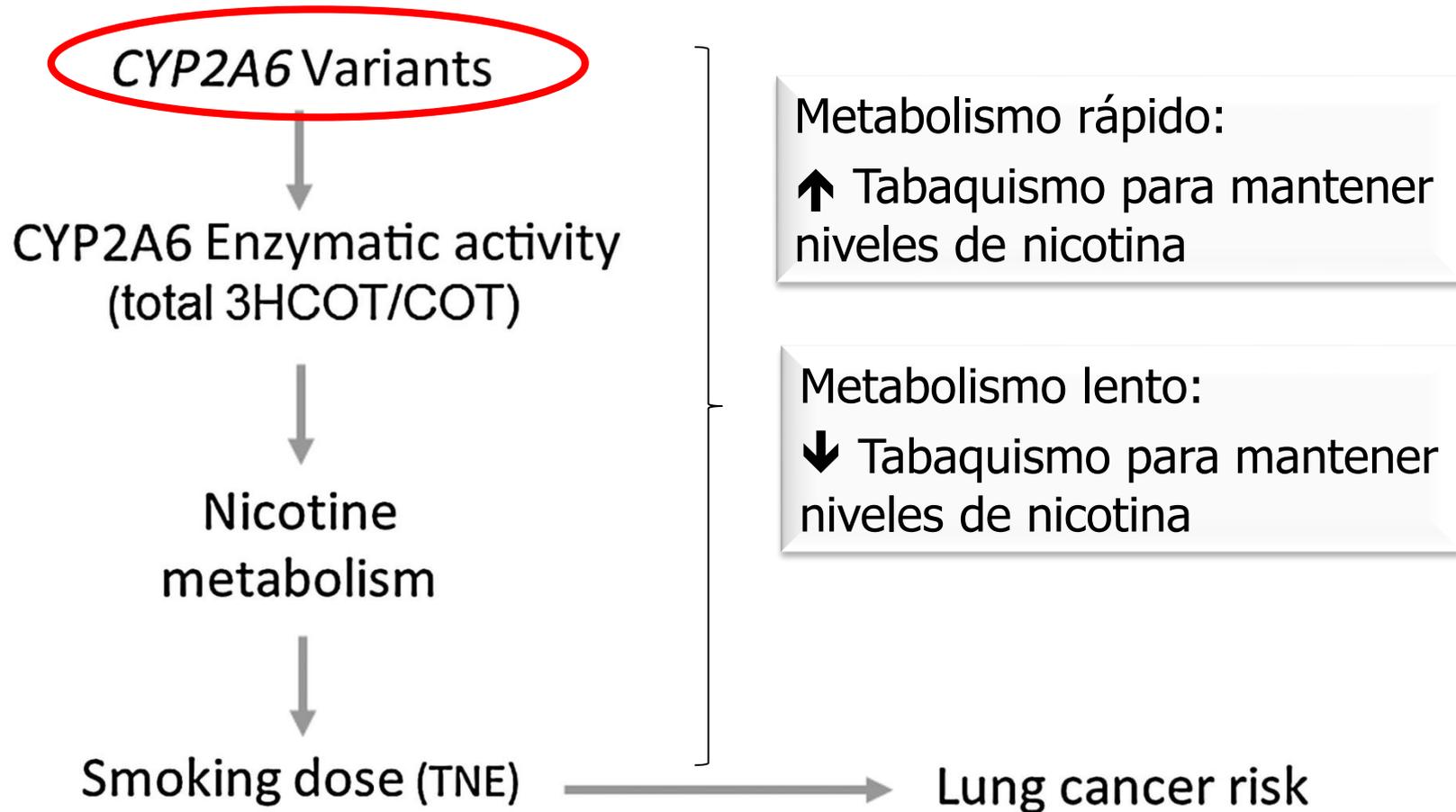
The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies



Examples: breast carcinoma, rs7329174, Yao, 2q37.1, HBS1L, 6:16000000-25000000

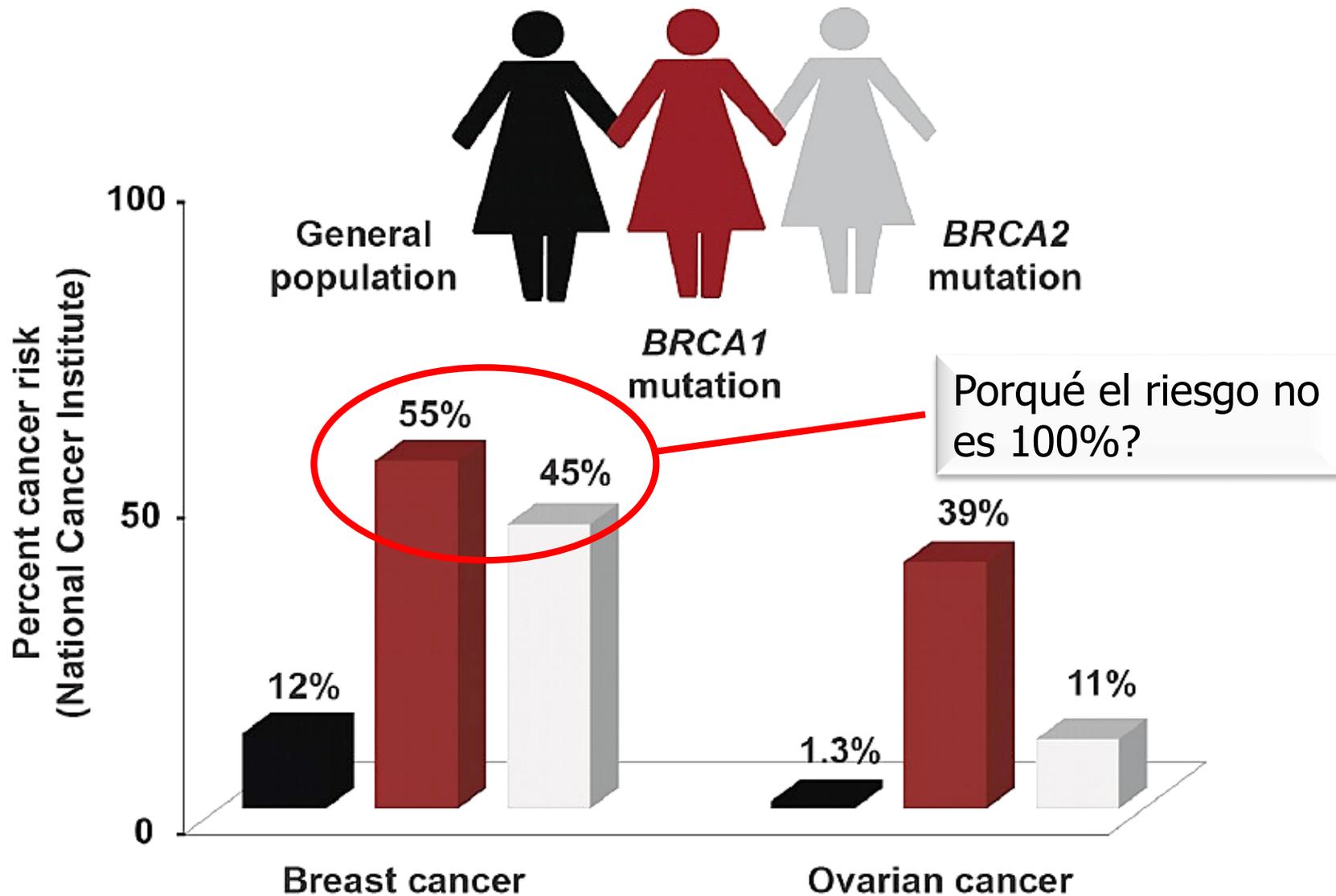
<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>

# Variantes de CYP450 y Cáncer Pulmonar



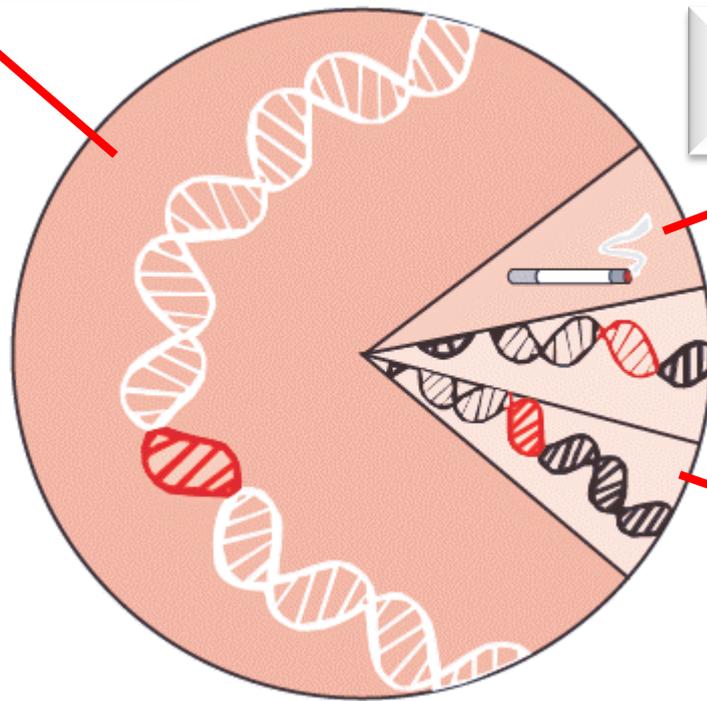
Variantes que modifican el riesgo

# Riesgo de Cáncer: Variantes en BRCA1/2



# Riesgo de Cáncer: Genes Modificadores

1 variante (1 gen)  
Muy poco frecuente  
Alto riesgo  
Ej: BRCA1, p53

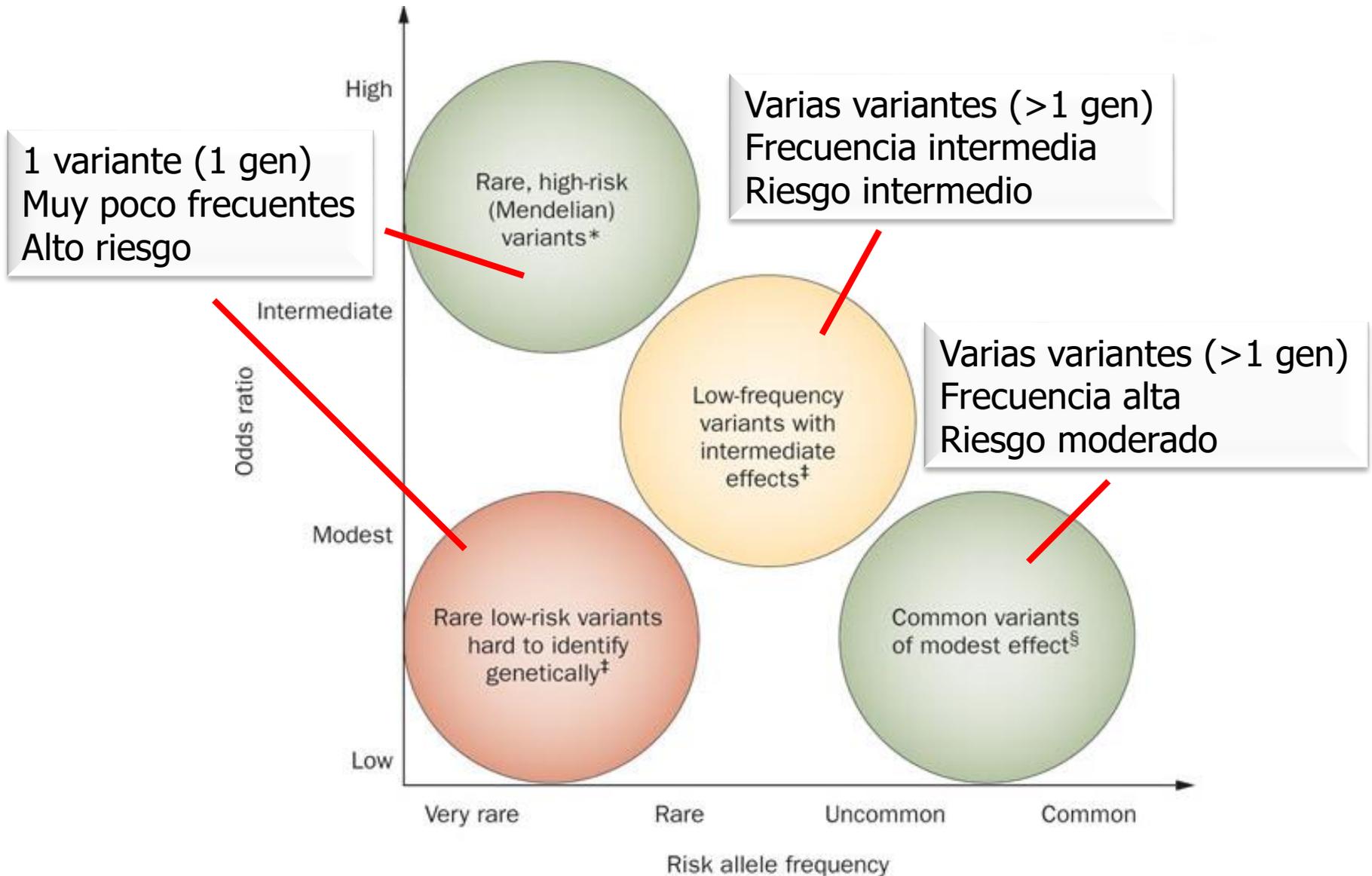


Factores  
ambientales

Variantes  
modificadoras  
(> 1 gen)

	<b>Single-gene</b>	<b>Genetically complex</b>
<b>Frequency in population</b>	Generally less than 1 person in 1,000 ( <b>&lt;0.1%</b> ).	Up to 1 person in 3 ( <b>~30%</b> ).
<b>Underlying cause</b>	Disease caused by <b>DNA mutation</b> in <b>single gene</b> (disease severity and age-of-onset can vary according to the individual mutation, and may be affected by the presence of other modifier genes).	Disease susceptibility influenced by <b>DNA sequence variation</b> in <b>multiple genes</b> acting in concert with environmental factors. Individual DNA sequence variations each contribute a small proportion of the overall risk of disease.
<b>Familial inheritance</b>	Simple dominant, recessive, or sex-linked inheritance.	No simple mode of inheritance.
<b>Familial risk</b>	Possession of the disease gene confers a <b>high</b> and <b>quantifiable risk</b> to other family members.	Possession of "low penetrance" susceptibility genes confers a <b>small increase in risk</b> to other family members.

# Variantes Genéticas y Riesgo



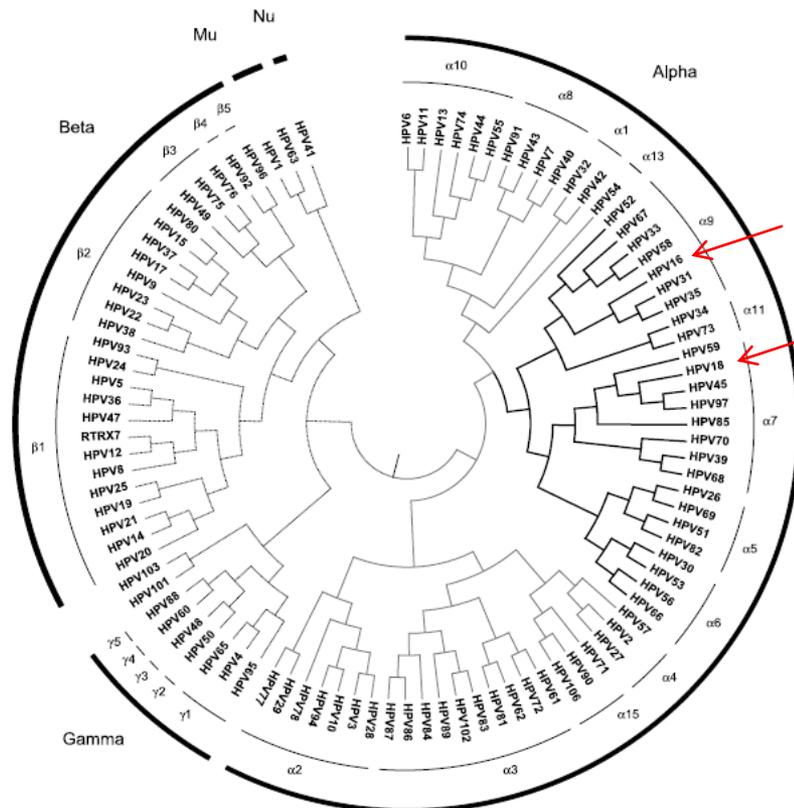
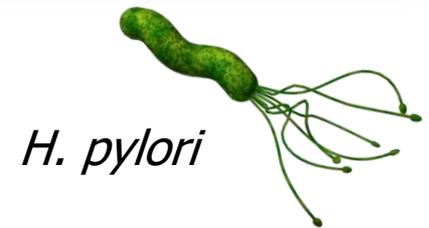
# Síndromes Monogénicos, alta penetrancia

<i>Syndrome</i>	<i>MIM#<sup>a</sup></i>	<i>Gene(s)</i>	<i>Population incidence</i>	<i>Penetrance<sup>b</sup></i>
Cowden syndrome	158350	<i>PTEN</i>	1/200 000	90–95%
Familial adenomatous polyposis (FAP or MAP)	175100 608456	<i>APC</i> <i>MYH</i>	1/8000	<100%
Hereditary breast–ovarian cancer syndrome	113705, 600185	<i>BRCA1 and</i> <i>BRCA2</i>	1/500 to 1/1000	Up to 85%
Hereditary diffuse gastric cancer	137215	<i>CDH1</i>	Unknown, rare	90%
Hereditary nonpolyposis colon cancer	114500	<i>MLH1,</i> <i>MSH2,</i> <i>MSH6,</i> <i>MLH3, PMS2</i>	1 in 400	90%
Juvenile polyposis syndrome	174900	<i>MADH4</i> ( <i>SMAD4</i> ), <i>BMPR1A</i>	1/100 000	90–100%
Li–Fraumeni syndrome	151623	<i>TP53</i>	Rare	90–95%
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	<i>MEN1</i>	1/100 000	95%
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400, 162300	<i>RET</i>	1/30 000	70–100% <sup>c</sup>
Peutz–Jeghers syndrome (PJS)	175200	<i>LKB1 (STK11)</i>	1/200 000	95–100%
Retinoblastoma, hereditary (RB)	180200	<i>RB</i>	1/13 500 to 1/25 000	90%
von Hippel–Lindau (VHL)	193300	<i>VHL</i>	1/36 000	90–95%

# ¿Sólo Variantes del Individuo/Paciente?

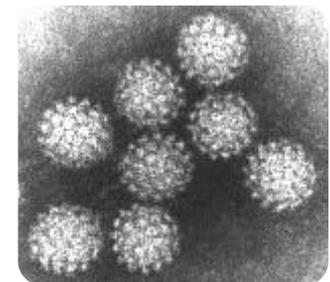
High prevalence of virulence-associated genotypes in *Helicobacter pylori* clinical isolates in the Region del Maule, Chile

González 2011. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 43: 652–655



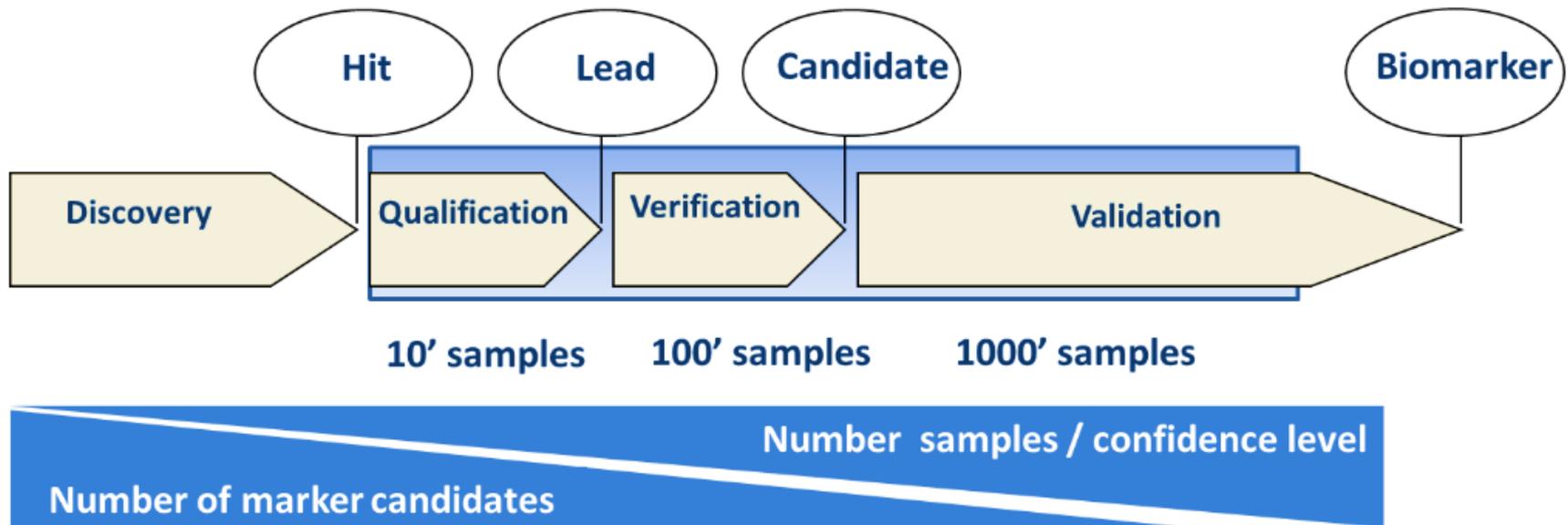
HPV

Subtipos de alto riesgo



# Biomarcadores en Cáncer

**FDA:** “ A biomarker is a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.

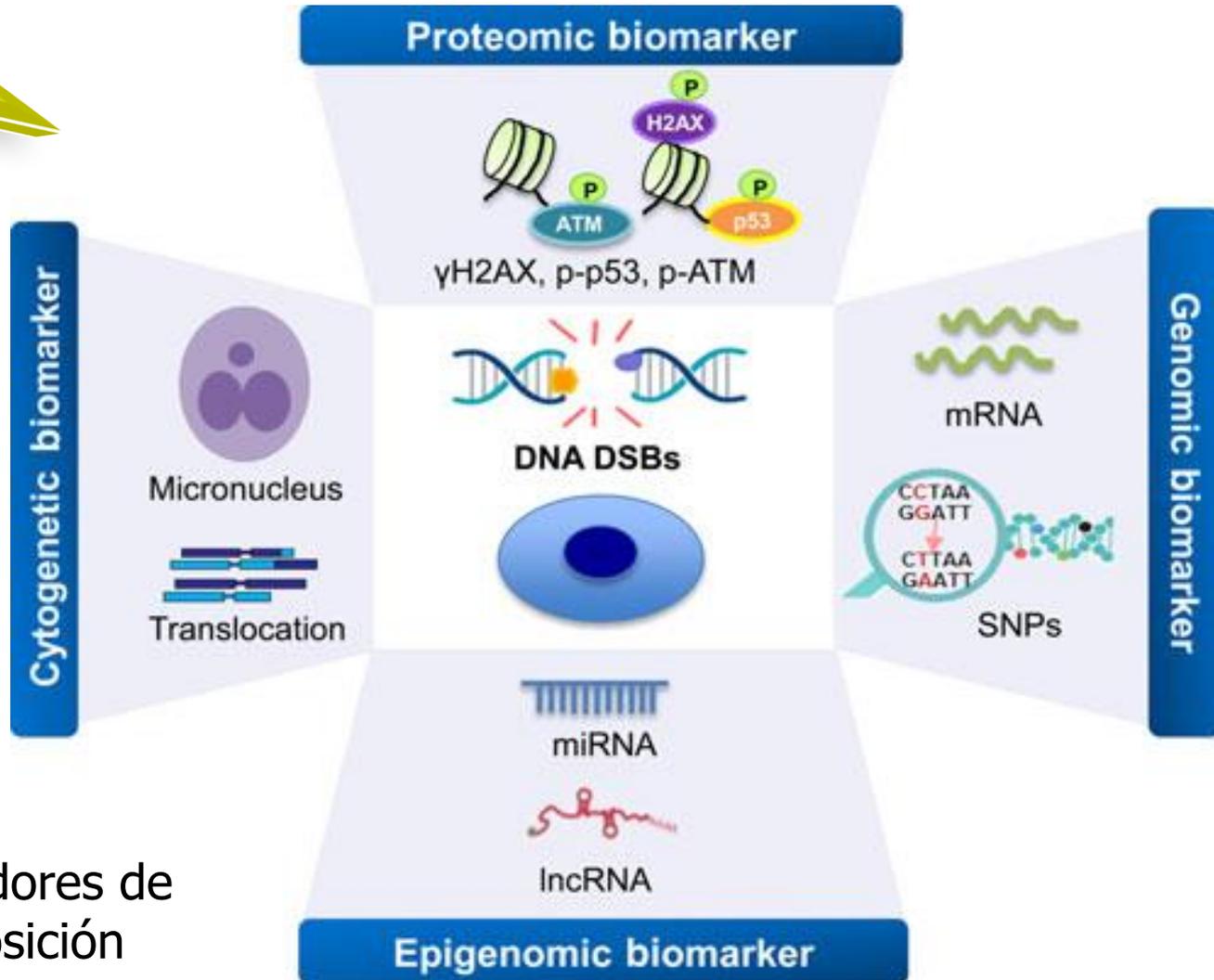


# Biomarcadores en Epidemiología Molecular

Se utilizan para deducir:

- Exposición (Ej: presencia de virus patogénico)
- Dosis recibida (Ej: carga viral)
- Dosis interna recibida (Ej: mutaciones inducidas por UV)
- Susceptibilidad (Ej: SNPs en genes involucrados en reparación del ADN)
- Subtipo tumoral (Ej: presencia de alteraciones tumor-específicas)
- Pronóstico

# Ej: Biomarcadores de Daño al ADN



# Resumen Epidemiología Molecular

## Molecular Biology

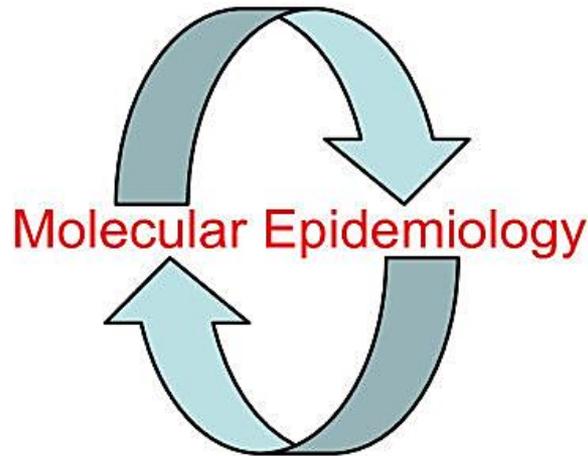
### Descriptive

- Distribution of disease
- Molecular markers



## Metodología molecular

- Análisis de variación genómica
- Bioinformática
- Biomarcadores



## Epidemiology

### Analytical

- Determinants of disease



## Metodología poblacional

- Registros
- Encuestas
- Análisis estadístico

# PREVENCIÓN



# Estrategias de Prevención

## Objetivos:

- Reducción de incidencia
- Reducción de mortalidad

## Niveles de Prevención:

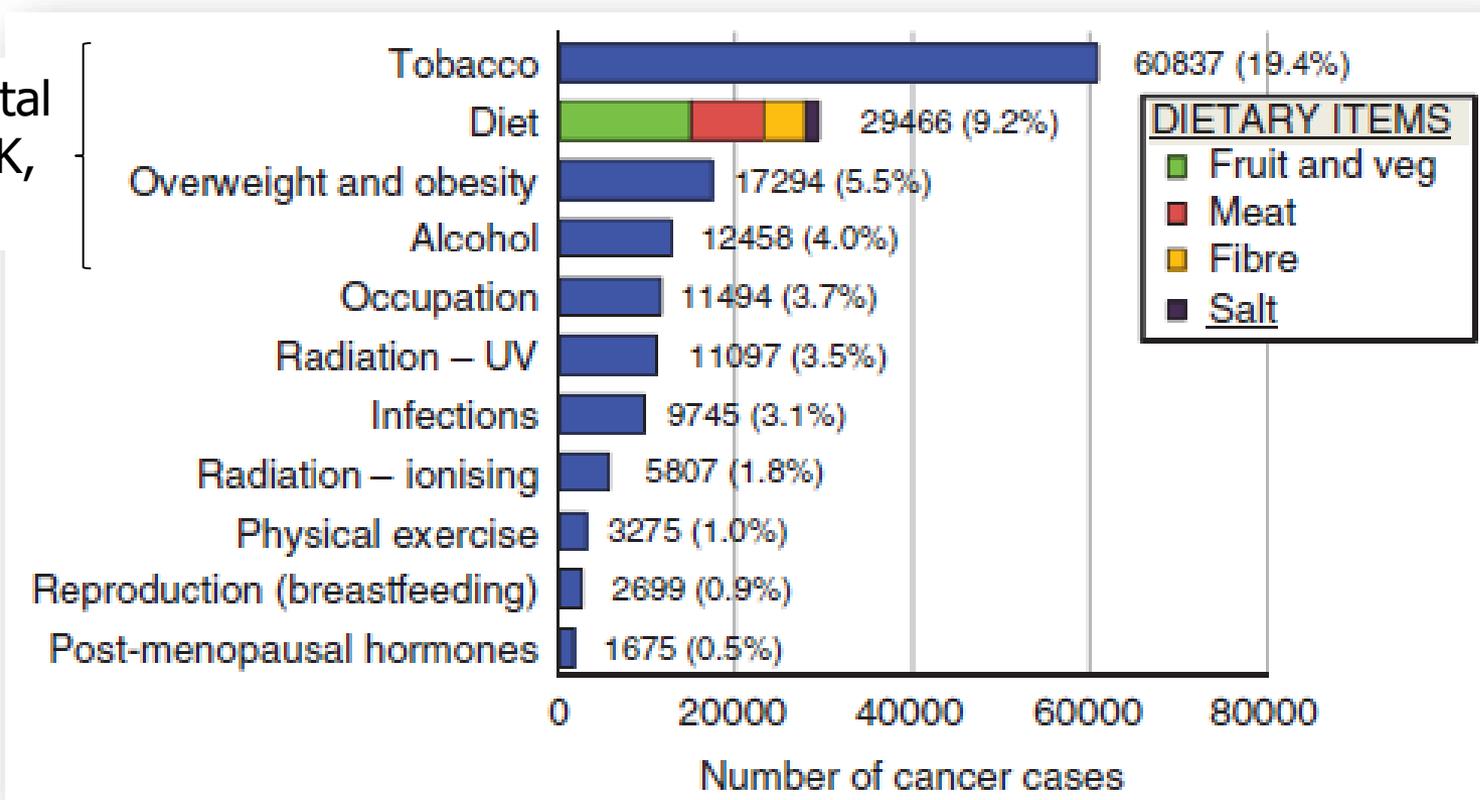
- Primaria
- Secundaria
- Terciaria



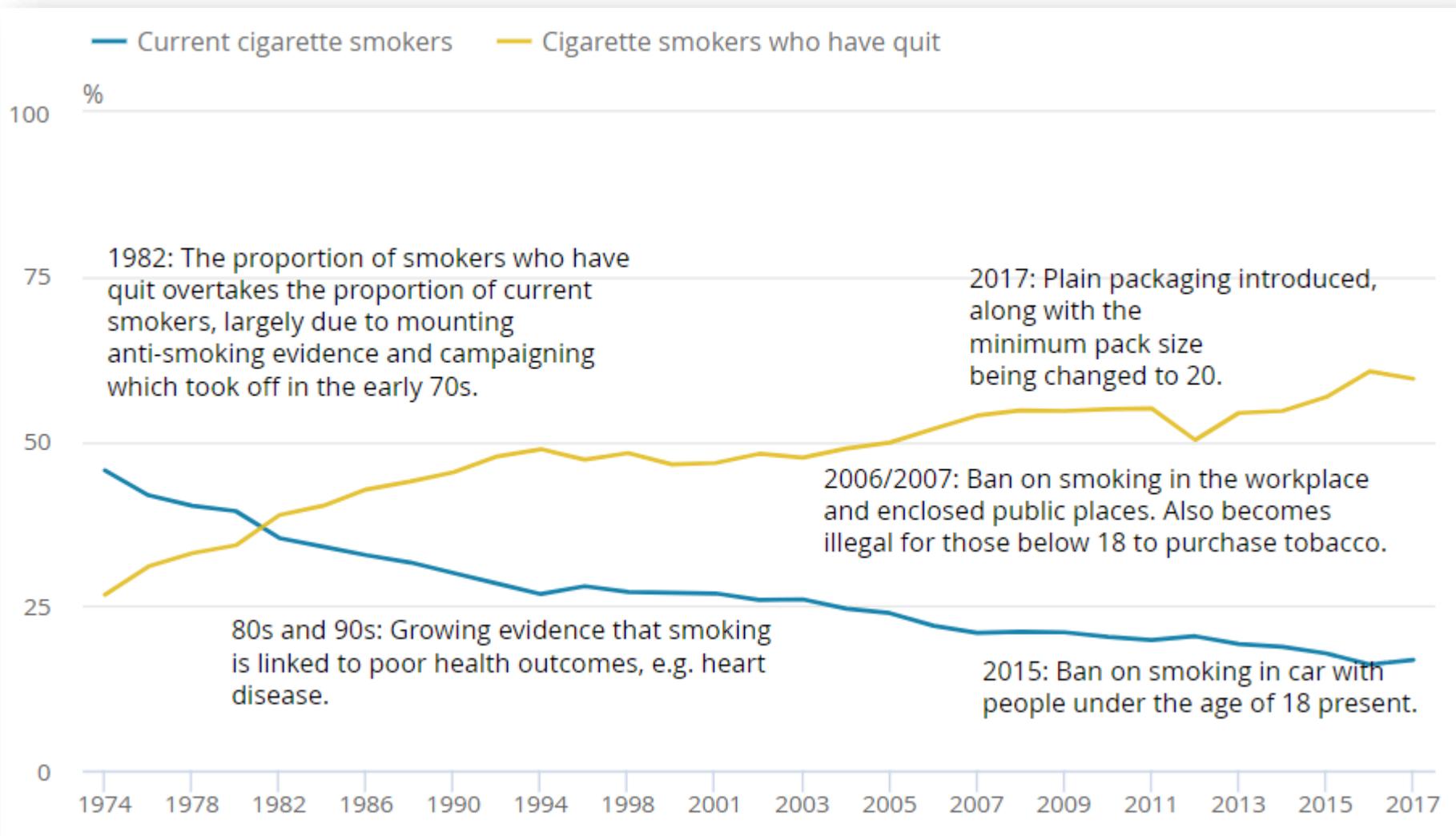
# 1. Prevención PRIMARIA: Población en Riesgo

- Educación, vacunación
- Corregir conductas de riesgo
- Evitar/limitar exposición

**34%** del total de casos (UK, año 2010)

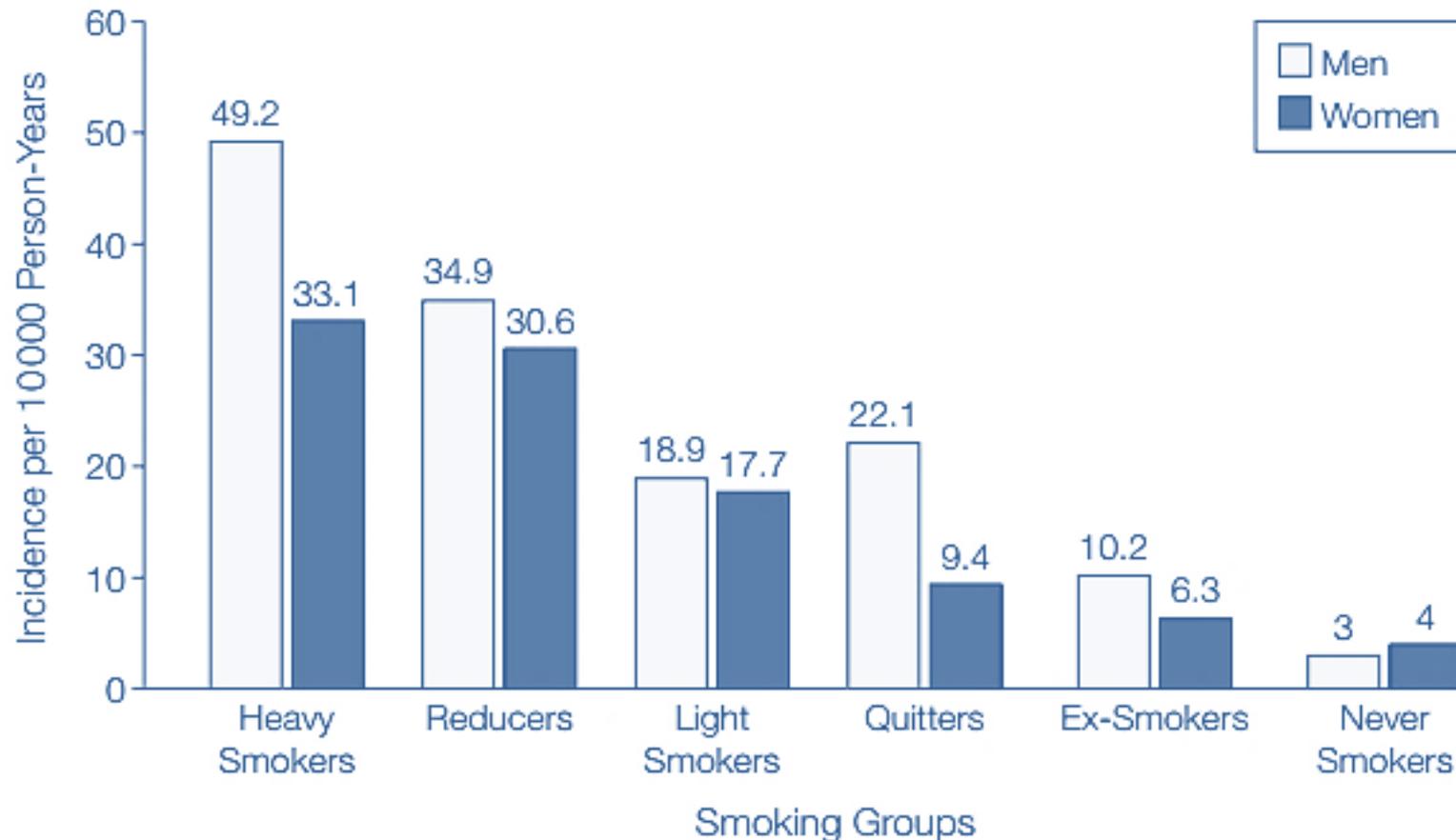


# Efecto de Prevención: Tabaquismo



# Interrupción del Tabaquismo

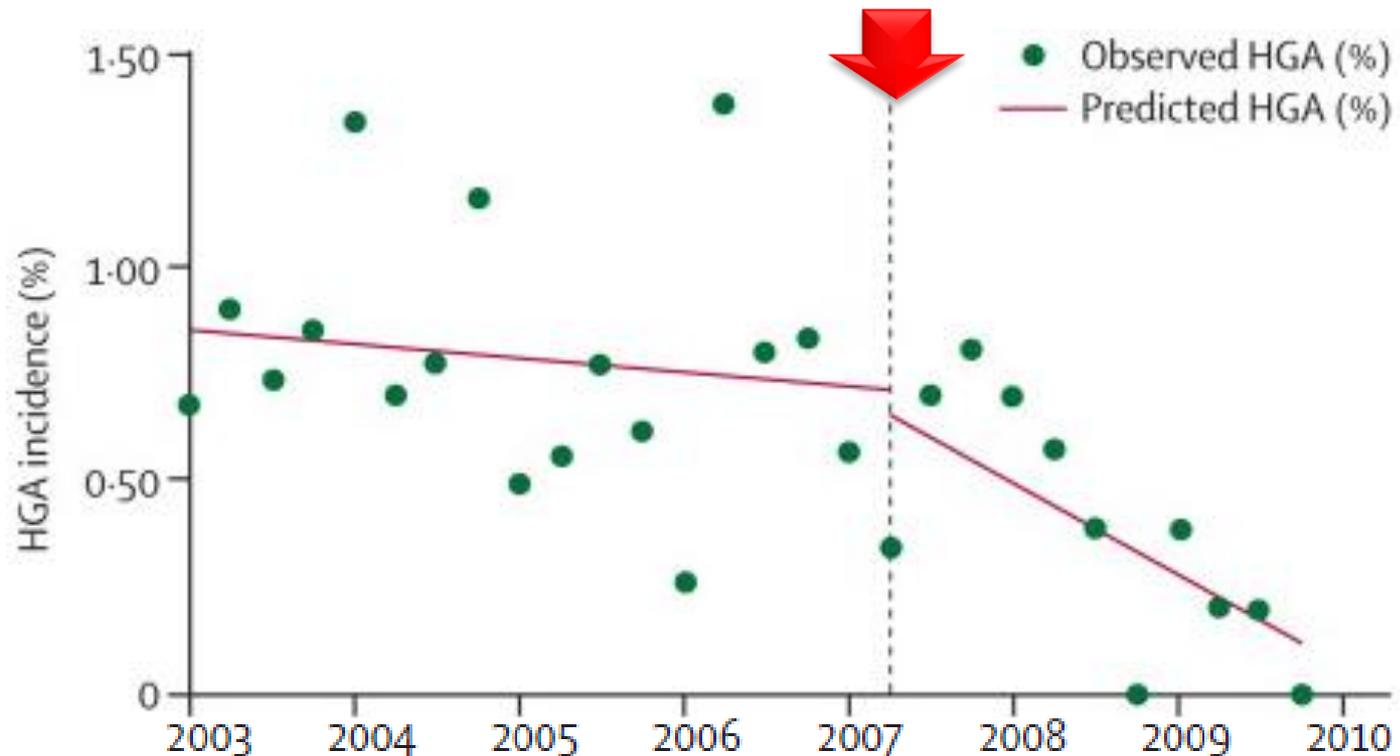
Incidencia de cáncer de pulmón ajustada por edad  
(Dinamarca):



# Vacunación contra HPV: Australia

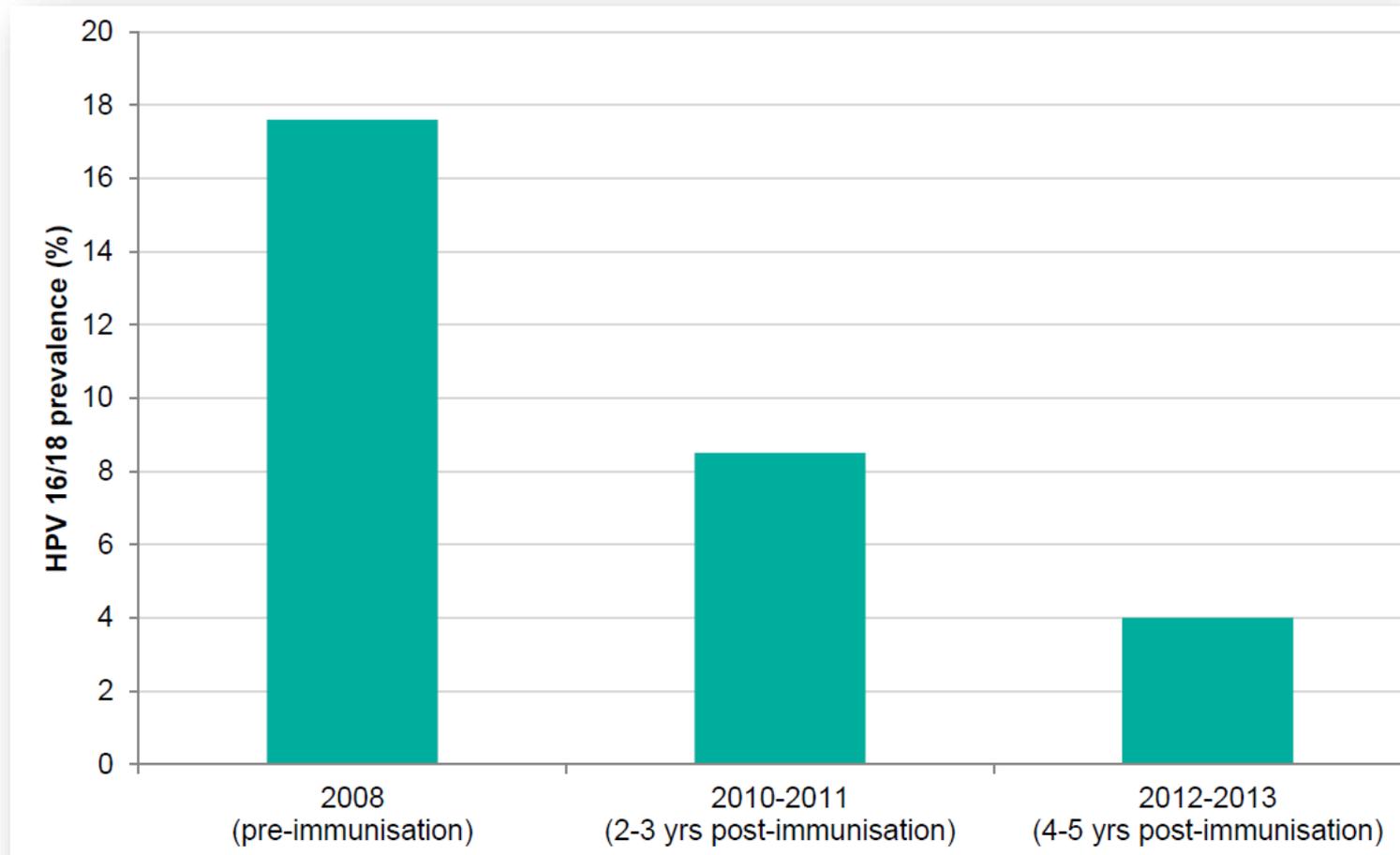
**Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study**

Lesiones de alto grado en <18 años (Australia)

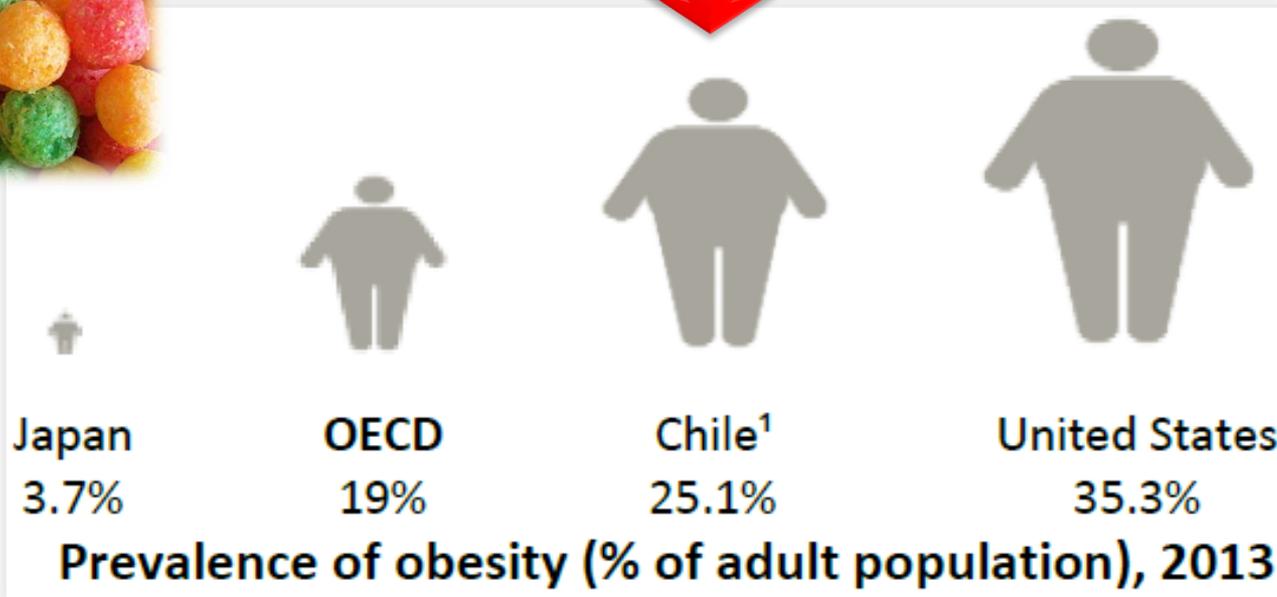


# Vacunación contra HPV: UK

Prevalencia HPV16/18, mujeres sexualmente activas 16-18 años (UK)



# Obesidad



**APROBACIÓN DE NUEVA  
LEY DE ALIMENTOS EN CHILE:  
RESUMEN DEL PROCESO**  
Entrada en vigor junio 2016



Feb 21 2018



## Chile's 'Radical' Approach to Addressing Obesity

"Far from being criticized by a Chilean food industry association for creating confusion, **Chile should be applauded** for its radical approach. Obesity may not be spread by bacteria, but it is communicated in a social sense, not least through the commercial promotion of unhealthy food and by misleading language that diverts attention from the underlying toxicity of these products".

"Chile's example can help reverse the sad fact that **not a single country has successfully brought down obesity rates in the last three decades.**"

Johanna Ralston (London), *Chief executive, World Obesity Federation* (<https://www.worldobesity.org/>)

# Ley de Etiquetado: Efectos?

Estudio **INTA**, Universidades Diego Portales y de Carolina del Norte\* (<https://inta.cl/>)

- Disminución de exposición de preescolares y adolescentes a **publicidad** de alimentos "ALTO EN" en televisión
- Disminución del contenido promedio de **sodio** y **azúcares** de alimentos envasados
- Personas reconocen mejor la **calidad nutricional** de los alimentos envasados tras incorporación de sellos de advertencia
- Disminución de las compras de **bebestibles** y **cereales** de desayuno "ALTOS EN" en los hogares

## 2. Prevención **SECUNDARIA**: Etapa Asintomática

- La **detección precoz** puede impactar positivamente en la supervivencia de los pacientes
- Efectividad terapéutica: Resecciones completas

### Ejemplos:

- Mamografía
- Exámenes dermatológicos
- Antígeno prostático
- Examen citológico cervix
- Quimioprevención (ej. Antioxidantes, metformina, tamoxifeno)

# Detección Precoz de Cáncer de Pulmón

## Ventajas de estrategias de tamizaje:

- Grupos de alto riesgo de fácil definición
- Tecnología no invasiva (CT baja dosis)

## Limitaciones\*:

- Relación costo-beneficio
- Resección de lesiones benignas, morbilidad
- Baja tasa de casos positivos
- No recomendada en individuos asintomáticos

# Tamizaje Cáncer de Pulmón

## Lung Cancer Screening, Version 3.2018

### Clinical Practice Guidelines in Oncology



#### RISK ASSESSMENT<sup>a,b</sup>

- Smoking history<sup>c</sup>
- Radon exposure<sup>d</sup>
- Occupational exposure<sup>e</sup>
- Cancer history<sup>f</sup>
- Family history of lung cancer in first-degree relatives
- Disease history (COPD or pulmonary fibrosis)
- Smoking exposure<sup>g</sup> (second-hand smoke)
- Absence of symptoms or signs of lung cancer (if symptoms, see appropriate NCCN Guidelines\*)
- Lung Cancer Survivors see Surveillance in the NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer\*

#### RISK STATUS

##### High risk<sup>h</sup>

- Age 55–74 y and
- ≥30 pack-year history of smoking and
- Smoking cessation <15 y (category 1)

or

- Age ≥50 y and
- ≥20 pack-year history of smoking and
- Additional risk factors (other than second-hand smoke) that increase the risk of lung cancer to ≥1.3% (see footnote i)

##### Moderate risk:

- Age ≥50 y and
- ≥20 pack-year history of smoking or second-hand smoke exposure<sup>g</sup>
- No additional risk factors

##### Low risk:

- Age <50 y and/or
- <20 pack-year history of smoking

#### SCREENING

In candidates for screening, shared patient/physician decision making is recommended, including a discussion of benefits/risks<sup>j</sup>

Low-dose CT (LDCT)<sup>k</sup> (category 1)

See Screening Findings (LCS-2)

In candidates for screening, shared patient/physician decision making is recommended, including a discussion of benefits/risks<sup>i,j</sup>

Low-dose CT (LDCT)<sup>k</sup>

See Screening Findings (LCS-2)

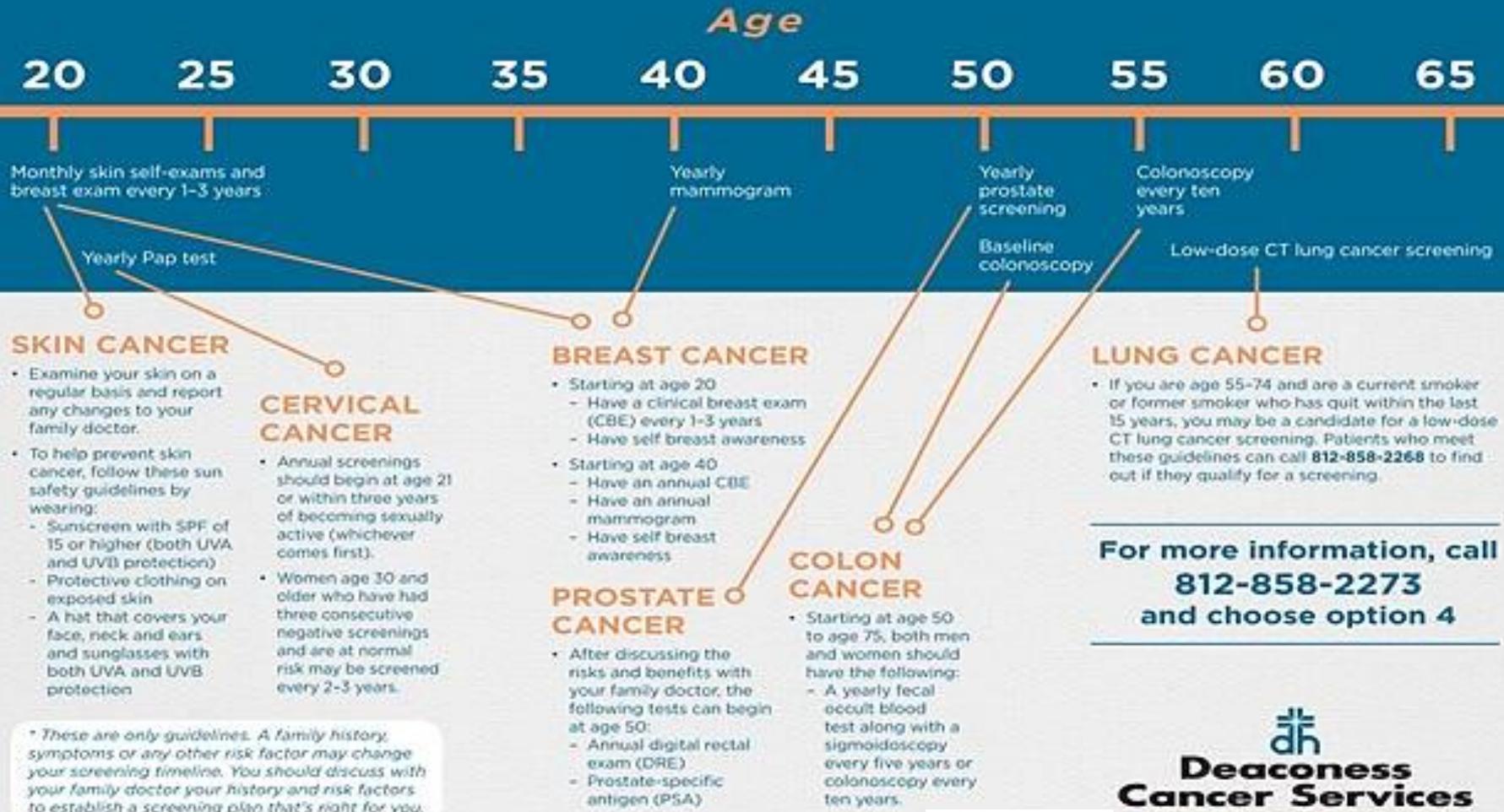
Lung cancer screening not recommended

Lung cancer screening not recommended

# Directrices para Tamizaje

<https://www.deaconess.com>

## CANCER SCREENING GUIDELINES\*



For more information, call  
**812-858-2273**  
and choose option 4

  
**Deaconess  
Cancer Services**  
[www.deaconess.com/cancer](http://www.deaconess.com/cancer)

\* These are only guidelines. A family history, symptoms or any other risk factor may change your screening timeline. You should discuss with your family doctor your history and risk factors to establish a screening plan that's right for you.

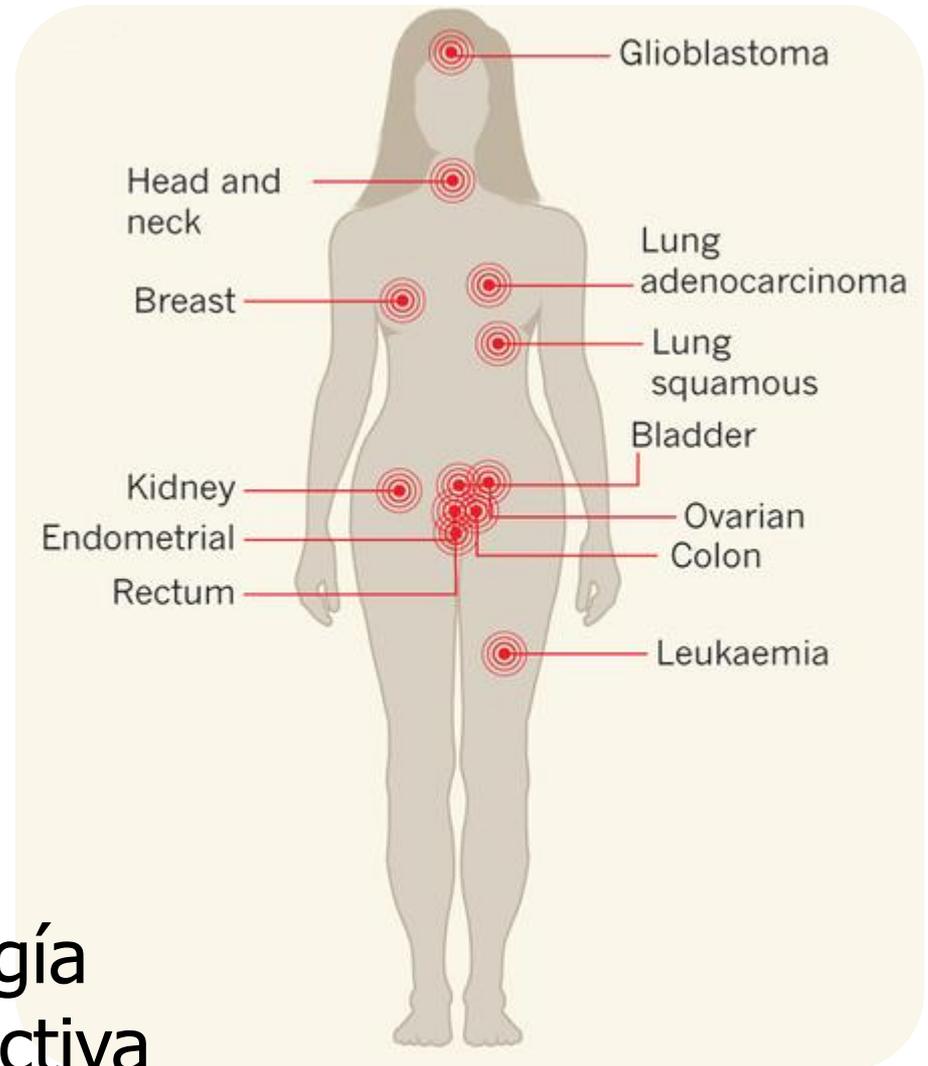
# Pautas para Tamizaje

¿Y para otros tipos de enfermedades malignas?

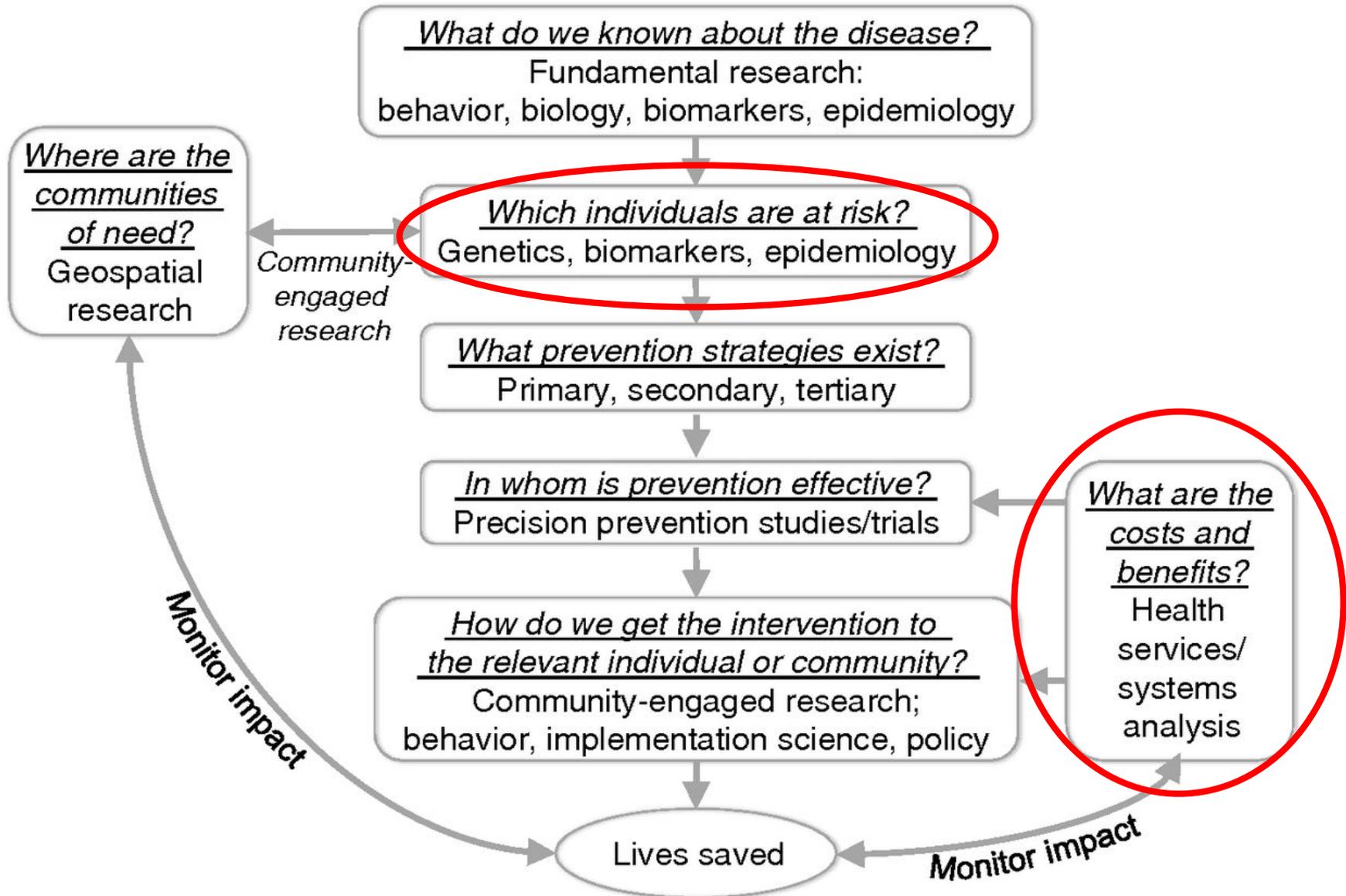
Ejemplo: cáncer gástrico

Limitantes:

- Disponibilidad de metodología/tecnología
- Masificable, costoefectiva



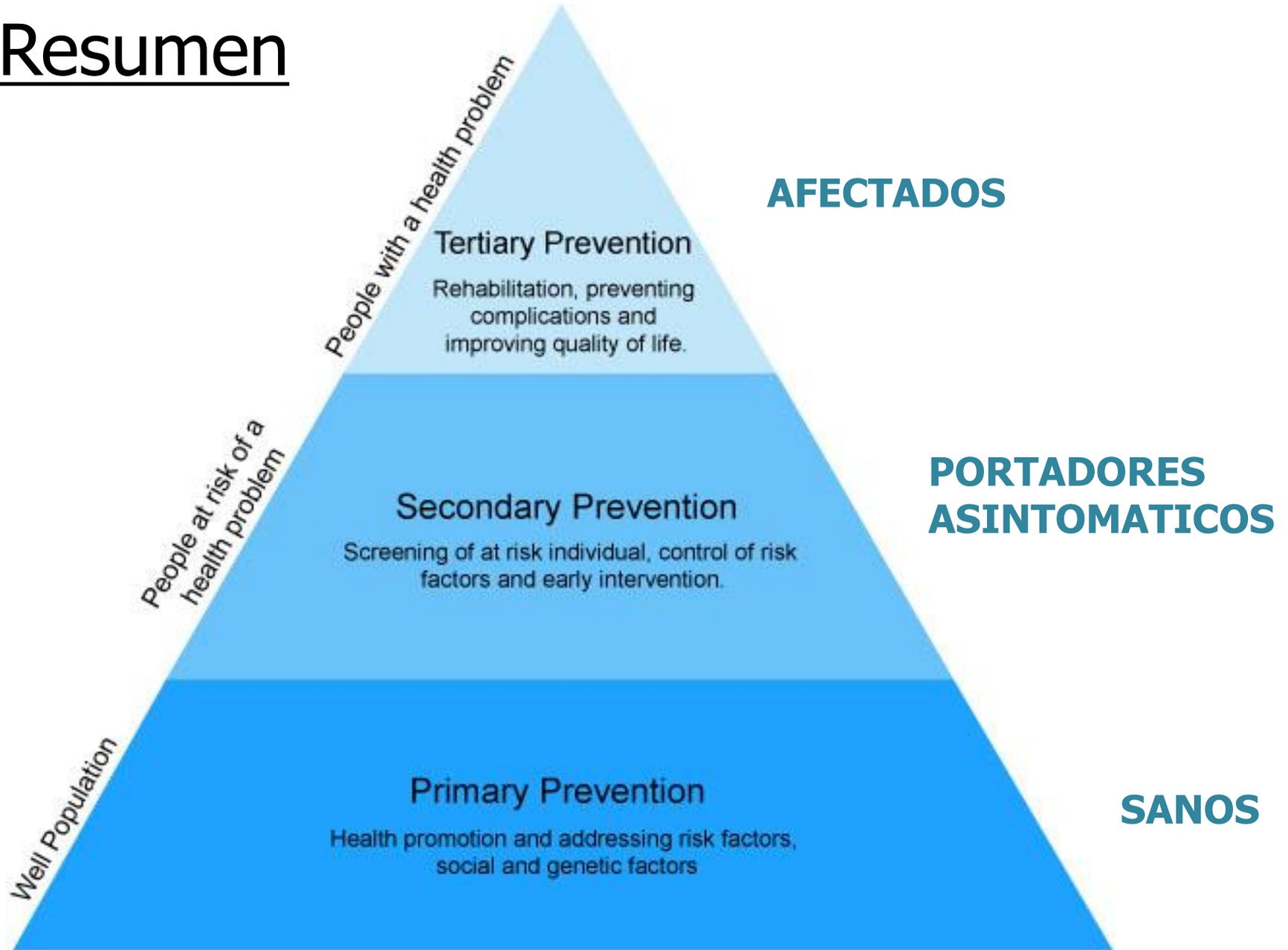
# Biomarcadores Moleculares en Prevención



### 3. Prevención **TERCIARIA**: Tratamiento

- Tratamiento y cuidados paliativos cuando la enfermedad se ha manifestado
- Impactar en la sobrevida, calidad de vida
- Identificar intervenciones costo-efectivas
- Establecer estándares para el cuidado de los pacientes, rehabilitación
- Optimizar el acceso a tratamiento

# Resumen



# Bibliografía y Documentos de Interés

- IARC Publications: Cancer Epidemiology  
<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/>
- Informe Registros Poblacionales Cáncer MINSAL 2012:  
[https://www.paho.org/chi/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category\\_slug=cancer&Itemid=1145](https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category_slug=cancer&Itemid=1145)
- MINSAL: Estrategia Nacional del Cáncer 2016  
<http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf>
- Isapres: Informe Cáncer Dic 2017  
<http://www.isapre.cl/PDF/Informe%20Cancer2017.pdf>
- Primer Informe del Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile (Menores de 15 años) RENC I 2018  
[http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20180117/asocfile/20180117150429/informe\\_renci\\_2007\\_2011registro\\_nacional\\_cancer\\_infantildepto\\_epidemiologia\\_minsal2018.pdf](http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20180117/asocfile/20180117150429/informe_renci_2007_2011registro_nacional_cancer_infantildepto_epidemiologia_minsal2018.pdf)