



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**TUMOR DE CÉLULAS
PEQUEÑAS REDONDAS AZULES**

T E S I N A

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A

JORGE JAIR BRINGAS MENESES

DIRECTORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

*Vo Po
Alcassay*



918372

MÉXICO DF

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GRACIAS:

A la U.N.A.M. por permitirme ser parte de ella y darme la preparación para desempeñarme como profesional en odontología.

A mi familia, por su apoyo incondicional, su impulso y ejemplo para aceptar los retos y salir adelante.

A Claudia Balleza Ochoa, por todo lo aprendido y por estar a mi lado estos años.

A la Dra. Beatriz Aldape Barrios por ser un ejemplo de estudio, dedicación y dirigir el presente trabajo con bases sólidas.

A la Dra. Alba Herrera Speziali por la preocupación y el apoyo brindado, además de sus valiosas clases.

A la Dra. Magdalena Paulín mi respeto por su rectitud y honestidad.



INDICE	Pag.
❖ INTRODUCCIÓN	1
❖ ANTECEDENTES	2
❖ CLASIFICACIÓN :	
1. SARCOMA DE EWING	8
2. TUMOR PRIMITIVO PERIFÉRICO NEUROECTODÉRMICO (PNET)	10
3. NEUROBLASTOMA	12
4. NEUROBLASTOMA OLFATORIO	13
5. PROGNOMA MELANÓTICO	14
6. TUMOR RABDOIDE EXTRARRENAL	15
7. TUMOR DESMOSÓMICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS	16
8. OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS (OGS)	17
9. TUMOR MALIGNO PRIMITIVO DE VAINA DE NERVIOS PERIFÉRICOS (MPNST)	18
10. RABDOMIOSARCOMAS (RMS) ALVEOLAR Y PÓBREMENTE DIFERENCIADO	19
11. RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO.....	20
12. LIPOSARCOMA DE CÉLULAS REDONDAS	21
13. SARCOMA SINOVIAL PÓBREMENTE DIFERENCIADO	22
14. FIBROSARCOMA ESCLEROSANTE EPITELIOIDE (SEF)	23
15. FORMAS CELULARES DE CONDROSARCOMA EXTRACELULAR MIXOIDE	24
16. CONDROSARCOMA MESENQUIMATOSO.....	25
17. LEIOMIOSARCOMA EPITELIOIDE (LMS)	26
18. TENOSINOVITIS MONOMÓRFICAS DIFUSA Y PIGMENTADA VILONODULAR	27
19. LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES	28
20. SARCOMA GRANULOCÍTICO	29
21. CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN VISCERAS	30
22. CARCINOMA NEUROENDÓCRINO DE PIEL (CA. DE CÉLULAS DE MERCKEL).....	31
23. TUMOR DE CÉLULAS PEQUEÑAS, VARIANTE DEL MELANOMA	32
❖ INMUNOHISTOQUÍMICA Y Dx DIFERENCIALES	33
❖ CONCLUSIONES	37
❖ DISCUSIÓN	38
❖ BIBLIOGRAFÍA	39
❖ GLOSARIO	45



INTRODUCCIÓN

"Felix qui potuit rerum cognoscere causas"
Feliz quien pudo conocer las causas de las cosas

La cita anterior hecha por Virgilio, es mencionada frecuentemente para celebrar la felicidad de aquellos cuyo espíritu vigoroso penetra en los secretos de la naturaleza y se eleva así sobre las opiniones de los demás. Para los investigadores científicos, la más sincera admiración.

La clasificación conocida del tumor de células pequeñas redondas azules engloba diversas neoplasias. Aquí son presentadas siguiendo las características dadas por diversos autores.

Es importante abordar el tema ya que el cirujano dentista como parte del equipo de salud debe tener un conocimiento amplio en el campo de la patología general y bucal, ya que, aunque estas neoplasias no son exclusivas de la cavidad bucal o de las estructuras adyacentes, el profesional no está exento de observarlas alguna vez, y aunque el diagnóstico definitivo sólo lo puede hacer el patólogo, el estomatólogo debe tener el suficiente conocimiento y la calidad ética para que cuando tenga la sospecha de enfrentarse a una entidad maligna, lo haga del conocimiento del paciente para tomar las medidas correspondientes encausadas a descartar o confirmar dicha sospecha y subsecuentemente canalizarlo con el equipo médico experto en tales problemas.

La finalidad de abordar un tema como este es que estas son neoplasias de difícil reconocimiento, su estudio es complicado y la mayoría de los artículos existentes están enfocados a una práctica experta en el campo de la oncología y la patología diagnóstica, por lo tanto el fin de este trabajo es hacer una amplia y concisa recolección de información lo más reciente posible, para enfocarla hacia el estudio del cirujano dentista de práctica general, quien muchas veces es la primer barrera de detección de cáncer, cosa que debería ser más frecuente de lo que es en la actualidad.

La primer parte son los antecedentes, en los cuales se hace mención de los primeros descubrimientos entorno a estas neoplasias. La forma como se han ido clasificando hasta el día de hoy es importante puesto que no se puede comprender la clasificación actual si no se conoce el punto de partida. Se da a conocer las características de 23 diferentes entidades, las cuales se consideran como parte del tumor de células pequeñas redondas azules según los autores consultados; dentro de dicha clasificación se toman los criterios para su diagnóstico.

Se presenta una sección en la cual se explica a *grosso modo* lo que es la inmunohistoquímica y la forma en que esta valiosa herramienta es utilizada para el diagnóstico de estas neoplasias, así como las anomalías genéticas moleculares.



ANTECEDENTES

Las neoplasias comúnmente referidas como "tumor de células pequeñas redondas azules" comprende un grupo heterogéneo de neoplasias con histología similar lo que dificulta su exacta clasificación. Clínicamente su incidencia es mayor en niños y jóvenes adultos. Las diversas localizaciones anatómicas de estas neoplasias históricamente, han provocado un sin número de sinónimos que han incrementado su complejidad clínica. Así nuevas y viejas entidades se introducen en éste grupo, no sólo las que tienen una localización ósea, sino también a nivel extraesquelético.²⁵

Algunos de los nombres utilizados para las neoplasias malignas primitivas neuroectodérmicas son: Neuroepitelioma (Bailey y Cushing 1926), Neuroepitelioma periférico (1918), Tumor primitivo neuroectodérmico (neuroblastoma)(Nesbitt y Vidone 1976), Tumor primitivo neuroectodérmico (Lieberman 1979), Neuroepitelioma maligno (Neuroblastoma periférico)(Hashimoto et al. 1983), Tumor primitivo neuroectodérmico (neuroepitelial) de tejido blando (Shuangshoti 1986), y Tumores primitivos neuroectodérmicos periféricos (pPNETs) y las contrapartes centrales (PNETs es el más común clínicamente).²¹

Stout en el año de 1918 describió un raro tumor localizado en el nervio ulnar con células pequeñas "neurogénicas", y fue hasta el año de 1942 que reconoció esta entidad como un "Neuroepitelioma de tejido blando". Más tarde hubo otros casos reportados como el de Vidone y Nesbitt en 1976, sin embargo aún no se le relacionaba con el sarcoma de Ewing extraesquelético.⁵

Las características ultraestructurales del sarcoma de Ewing del hueso descritas por Friedman y Gold en 1968, las variantes atípicas fueron descritas con el apoyo de microscopio electrónico en 1971. Las características principales de este tipo de tumor son la heterogenicidad celular y un carácter más maduro comparado con el sarcoma de Ewing convencional. Una variedad de células azules grandes se encontró en las rosetas de Homer Wright, las cuales son típicas para neuroepitelioma. Simultáneamente estas fueron vistas en el sarcoma de Ewing óseo y en el tumor de Askin.

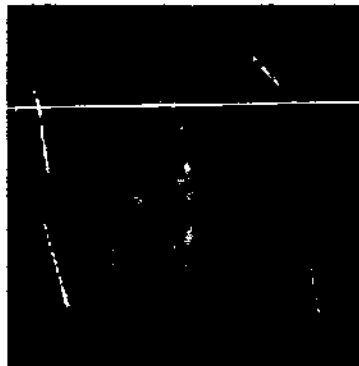


Fig.1.- Schwannoma del nervio ulnar⁴¹

Este grupo de neoplasias que puede surgir del neuroectodermo embrionario se caracteriza por presentar células redondas pobremente diferenciadas, las neoplasias primitivas neuroectodérmicas incluyen al sarcoma de Ewing, neuroepitelioma, tumor de Askin, estesioneuroblastoma, neuroblastoma, rabdomyosarcoma embrionario, osteomielitis hematógena, sarcoma osteogénico de células pequeñas y linfoma; el diagnóstico puede ser complicado por esta gran variedad de entidades que presentan el mismo patrón histopatológico.²

El concepto de un tumor primitivo neuroectodérmico (PNET) ha sido sujeto de considerable debate y abundante literatura. Primero, el término fue limitado a las neoplasias del sistema nervioso central (SNC), donde tradicionalmente se les llamaba meduloblastomas y preferentemente se localizaban en el cerebelo, el concepto fue expandido a neoplasias periféricas no pertenecientes al SNC histológicamente similares y fueron llamados PNETs periféricos (pPNETs) como opuestos a los PNETs centrales (cPNETs).²

Los tumores de células pequeñas redondas azules constituyen el 4% de todas las neoplasias de tejido blando, y probablemente se desarrollan de células migratorias embrionarias de la cresta neural.¹⁸

La propia toma de especímenes para microscopio electrónico de estas neoplasias requiere integración del grosor, y exámenes macroscópicos de patología sumados a estudios de citogenética e inmunohistoquímica.¹⁰



La toma de biopsia incisional de los especímenes, aspiraciones con aguja fina o ambos esta indicada.¹⁹

Como en otras neoplasias óseas la sospecha clinicoradiográfica de un tumor de células pequeñas redondas azules requiere un número de aproximaciones técnicas para obtener un diagnóstico certero. El patólogo tiene que estar enterado del avance clínico y discutirlo con el radiólogo y el ortopedista antes de tomar el material biológico para estudio microscópico.³⁰

La aspiración con aguja fina ha sido recomendada en varios laboratorios como procedimiento de diagnóstico inicial. Este diagnóstico citológico tiene que ser complementado con otros estudios, en los cuales la histopatología, usando tejido incluido en parafina convencional, juega un papel mayor. Así, tejido no reconocible puede permanecer después de la cirugía si el paciente fue previamente sometido a alguna de las terapéuticas. Como consecuencia hay un riesgo de que el tipo real histológico (o variante) sea pasado por alto si el diagnóstico ha sido basado exclusivamente en la aspiración del tumor. La buena química y radiosensibilidad de este grupo de neoplasias es bien conocida y provoca su completa remisión.³⁰

Una aproximación oncológica multidisciplinaria a estas neoplasias necesita la preservación de tejido fresco (tan abundante como sea posible) extraído en óptimas condiciones para una inmediata preparación tanto en nitrógeno líquido como en líquidos convencionales. La cirugía abierta sería lo preferible para la extracción del tumor. La toma de muestras para biopsia se limita exclusivamente a pacientes en quienes la cirugía abierta podría involucrar en un procedimiento de alto riesgo. En esta circunstancia, al menos cuatro muestras podrían ser tomadas para un apropiado diagnóstico. Varios estudios se han usado para obtener más beneficios del material extraído, el cual es muy escaso en general. En el diagnóstico de tumores de células pequeñas redondas azules, la morfología y la biología están estrechamente unidas ya que el uso de sus técnicas se convierte en obligatorio para una clasificación apropiada de la variante del tumor y para un certero alcance del resultado clínico.³⁰



Histológicamente, las siguientes técnicas son recomendadas para el diagnóstico: H&E, ácido peryódico de Schiff (PAS), PAS K-amilasa, carmín para glicógeno de Best, tinción de reticulina (Gomori o Wilder), y la tinción tricrómica (Goldner o Masson). Una batería de reactivos inmunohistoquímicos ha sido estandarizada con los siguientes anticuerpos: HBA-71 (12E7), vimentin, enolasa neuroespecífica (NSE), proteína S100, PGP 9.5 HNK-1 (Leu-7), molécula de adhesión a célula (CAM)5.2, NF200, desmina, actina (HHF-35), CLA, osteonectina, y osteocalcina. Basados en este panel de anticuerpos, un número de subtipos de las neoplasias de células pequeñas redondas azules (SRBCT o SRCT) pueden ser determinados. Sin embargo, al menos 10% de los SRCTs de naturaleza indeterminada persisten y permanecen sin identificar. Para estos casos, el microscopio electrónico, citogenética u otras técnicas modernas de biología molecular (reacción de polimerasa en cadena{PCR} complementaria de la polimerasa del DNA) pueden proveer un diagnóstico definitivo para el tipo de tumor.³⁰

Un PNET está compuesto por una población uniforme de células neoplásicas acomodadas frecuentemente en un patrón lobular o menos frecuentemente en una disposición difusa. Las células son monótonas, redondas o ligeramente ovales, con escaso citoplasma eosinófilo. El núcleo es ligeramente irregular, con un margen de cromatina, una membrana nuclear distintiva y un nucleolo pequeño pero claramente detectable.

La evidencia histológica de diferenciación neural esta indicada por las células dispuestas en forma de rosetas de Homer Wright similares a las del clásico neuroblastoma. Diferente sin embargo en que usualmente no se identifica material central fibrilar eosinófilo (representando procesos neuríticos). Las rosetas con un lumen central, y las rosetas perivasculares se han visto muy raramente. El descubrimiento de células ganglionares es igualmente considerado evidencia suficiente de diferenciación neural, pero es muy raro en PNET, y casi nunca se observa un estroma fibrilar como el presente en el neuroblastoma. En áreas de menor diferenciación un PNET es similar a un ES extraesquelético y puede mostrar un patrón difuso o a veces una apariencia pseudo alveolar, aún la fuerte tinción de PAS se presenta difusa en 60% de los casos. Algunos casos de PNETs ocasionalmente



pueden presentar evidencia focal de diferenciación glial, ependimal, cartilaginosa, y epitelial.³²

La larga lista de neoplasias a considerar en el diagnóstico diferencial de un tumor de células pequeñas redondas azules, comprende no sólo las entidades prototípicas (rabdiosarcomas, neoplasias periféricas neuroectodérmicas y linfomas) sino también neoplasias metastásicas y entidades recientemente descritas.³²

Se ha reconocido por muchos años que la vasta cantidad de neoplasias malignas, también como algunas benignas, han demostrado alteraciones cariotípicas. Los estudios en cromosomas ayudan al menos en una parcial elucidación de muchas cuestiones fundamentales concernientes al cáncer, y han provisto preguntas adicionales para posterior investigación. De cualquier manera, en años recientes, la contribución más grande de la citogenética no es para los resultados generales del desarrollo de neoplasias, pero, ha ayudado en los esfuerzos por identificar y caracterizar los genes específicos envueltos en la patogénesis de diferentes neoplasias malignas humanas.

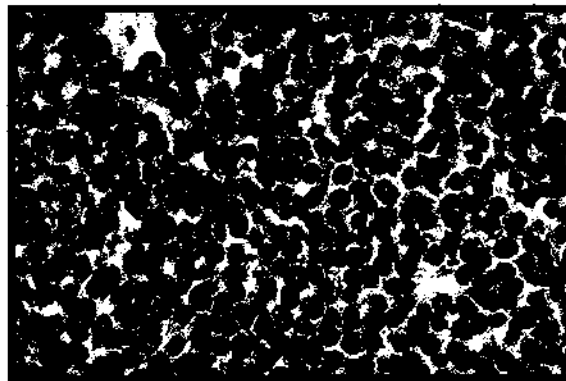


Fig 2.-Tumor de células pequeñas redondas azules³⁶

Los cambios de los cromosomas en las células de las neoplasias son frecuentemente numerosos y aparentemente heterogéneos entre una población de células, entre el mismo tumor y entre varias entidades. De cualquier modo se han encontrado cambios en los cromosomas siendo anomalías citogenéticas



exclusivas de poblaciones de células de un tumor.³¹

La variedad de alteraciones genéticas y citogenéticas en medio de los tumores de células pequeñas redondas azules (familia del sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y linfoma) incrementa la posibilidad de diagnóstico genotípico de ellos. En el sarcoma de Ewing y los tumores periféricos primitivos neuroectodérmicos relacionados, la traslocación (11;22)(q24;q12) está asociado a transcriptasas híbridas del gen EWS con el gen FLI1. En el rhabdomyosarcoma alveolar, la translocación (2;13)(q35;q14) está asociada con un gen quimérico entre PAX3 y FKHR.

Las alteraciones genéticas específicas del brazo corto del cromosoma 1 y la amplificación del gen MYCN son útiles en el diagnóstico de neuroblastomas así como las inmunoglobulinas o las disposiciones del gen receptor de células T, y las translocaciones cromosómicas en linfomas. Así la genética y la citogenética proveen un conjunto esencial para diagnóstico de patología quirúrgica en los casos de tumores de células pequeñas redondas azules, los cuales frecuentemente presentan cambios diagnósticos substanciales. Igualmente los estudios de cultivo "in vitro" representan otra aproximación en la determinación del origen histogenético.³¹

La presencia de metástasis al descubrimiento clínico de la enfermedad representa el factor más adverso de pronóstico. Para pacientes sin metástasis la localización axial parece ser el factor más desfavorable, a pesar del volumen de la neoplasia.



CLASIFICACIÓN

1.- SARCOMA DE EWING

- Edad: niños y adultos jóvenes
- Localización: hueso y tejidos blandos
- Características histopatológicas: células redondas con núcleo redondo a oval, citoplasma escaso, ocasionalmente rosetas y pseudo rosetas
- Ultraestructura: glicógeno, escasez de organelos
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(11;22)(q24;q12), t(21;22)(q22;q12)
- Anormalidades genéticas moleculares: EWS/FLI1, EWS/ERG 34

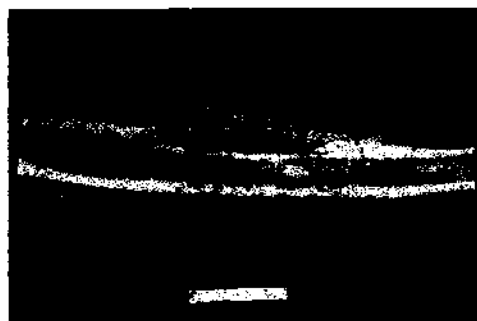


Fig 3.-Sarcoma de Ewing en fémur³⁶

El Sarcoma de Ewing es un tumor agresivo, pobremente diferenciado encontrado primeramente en los huesos largos de niños entre edades de 10 a 15 años. La enfermedad no es común, comprendiendo 4-6% de las neoplasias óseas primarias. El sarcoma de Ewing ha sido previamente asociado casi uniformemente a pronóstico pobre, la utilización de terapias integradas que incluyen: cirugía,



multiagentes quimioterápicos y radioterapia ha mejorado del pronóstico.⁴

El sarcoma de Ewing extrasquelético (EEW) es una lesión frecuentemente referida como "tumor de Askin" un tumor de células pequeñas de la región toracopulmonar y representa un espectro de Sarcoma de Ewing / Tumor Periférico Neuroectodérmico.⁷

El **modelo difuso** del sarcoma de Ewing es uno de los más comúnmente observados, y consiste en amplias superficies de células tumorales sin una disposición topográfica distintiva.

El **modelo lobular** consiste en nidos de células tumorales rodeadas por tabique fibrovascular, así como la presencia de organoides.

El **modelo en forma de filigrana** muestra un crecimiento de enclamientos infiltrativos de células tumorales separadas por un delgado tabique fibroso, vascularizado.⁴



Fig 4.-Tumor de Askin³⁶



2.- TUMOR PERIFÉRICO PRIMITIVO NEUROECTODÉRMICO (p-PNET)

- Edad: adultos jóvenes
- Localización: hueso y tejidos blandos
- Características histopatológicas: núcleo redondo a oval, rosetas y a veces pseudo rosetas, cantidad variable de citoplasma
- Ultraestructura: gránulos neurosecretores, micro túbulos, procesos celulares elongados e interdigitados, glicógeno en cantidad variable.
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(11;22)(q24;q12)
- Anormalidades genéticas moleculares: EWS / FLI1³⁴



Fig 5.-PNET en cerebro⁴⁸

Los tumores periféricos primitivos neuroectodérmicos son un grupo de neoplasias de células pequeñas redondas inusuales los cuales se desarrollan en el hueso y los tejidos blandos. Constituyen el 4% de todas las neoplasias de tejidos



blandos y probablemente se desarrollan de células migratorias embrionarias de la cresta neural. Estas neoplasias aparecen principalmente en niños y jóvenes adultos e histológicamente puede ser imposible distinguirlos de otros tumores de células pequeñas redondas como el sarcoma de Ewing, sarcoma de Ewing extraóseo, linfoma etc. El diagnóstico puede ser establecido por características inmunohistoquímicas y electromicroscópicas, las cuales demuestran varios grados de diferenciación neural.¹⁸

El pronóstico para PNETs es peor que para ES y EES. Varias series en la literatura reportan una supervivencia de 3 años en una proporción del 30% para PNET y 65-75% para ES y EES.¹⁸

El neuroepitelioma periférico es una neoplasia asociada con los nervios periféricos, pero no con los ganglios adrenales y simpáticos; es una entidad rara, morfológica y biológicamente similar al neuroblastoma (NB). Solamente su localización anatómica y descubrimientos citogenéticos lo distinguen de él.³



3.- NEUROBLASTOMA

- Edad: primera década de la vida
- Localización: Sistema Nervioso Simpático
- Características histopatológicas: células primitivas anguladas a redondas, citoplasma escaso, neuropilos, células ganglionares, rosetas, estroma neuromatoso (con maduración).
- Ultraestructura: procesos celulares interdigtalizados, microtúbulos, gránulos neurosecretorios, características schwannianas y ganglionares, glicógeno (raro).
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: del(1p), t(1;17)(p36;q12)
- Anormalidades genéticas moleculares: LOH 1p, amplificación NMYC³⁴

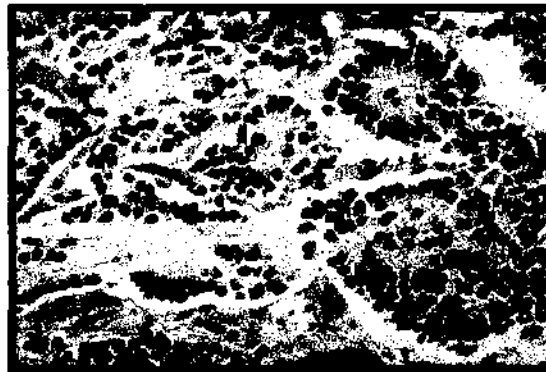


Fig 6.-Pseudorosetas de Homer-Wright³⁶

El comportamiento clínico del NB es predecible sólo con espectros muy amplios. El origen celular de los PNETs, permanece especulativo, y la compleja interrelación de estos permanece oscura. Por otra parte, ambos sirven para ilustrar la necesidad para patólogos y oncólogos de usar no solo las Características histopatológicas o de microscopía electrónica, sino también inmunohistoquímica, citogenética, y otras informaciones biológicas para llegar al diagnóstico correcto y determinar el pronóstico.¹⁰



4.- NEUROBLASTOMA OLFATORIO

- Edad: adultos
- Localización: cavidad nasal
- Características histopatológicas: células primitivas redondas a ovales, rosetas y pseudo rosetas, diferenciación epitelial variable
- Ultraestructura: procesos celulares interdigitalizados, microtúbulos, gránulos neurosecretorios, cilios, pocas veces se encuentran características epiteliales.
- Anomalías cromosómicas recurrentes: 1(11;22)(q24;q12)
- Anomalías genéticas moleculares: ninguna ³⁴

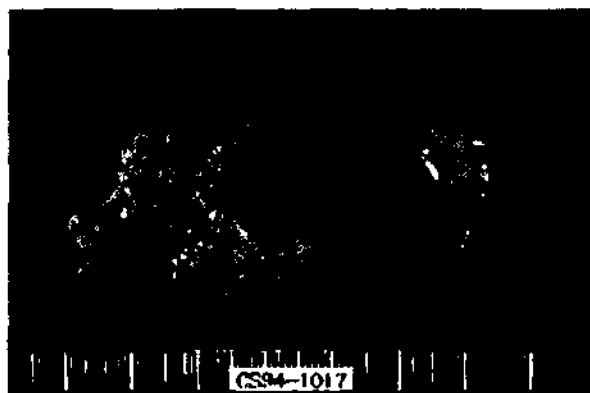


Fig 7.-Neuroblastoma³⁶

Otros tejidos de interés varían según el sitio y naturaleza de la neoplasia, pero generalmente se incluyen tejidos blandos, nódulos linfáticos, medula ósea durante la operación primaria. Es importante saber acerca de la prueba de catecolaminas urinarias, para asegurarse que todos los estudios han sido hechos.¹⁰



5.- PROGONOMA MELANÓTICO

- Edad: primera década de la vida
- Localización: mandíbula, epididimo, tejido blando
- Características histopatológicas: células primitivas con melanina, neutrófilos, nidos y grupos alveolares de células, estroma fibroso
- Ultraestructura: células epiteliales / desmosomas y melanosomas, células neuroblásticas con gránulos neurosecretorios
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna ³⁴

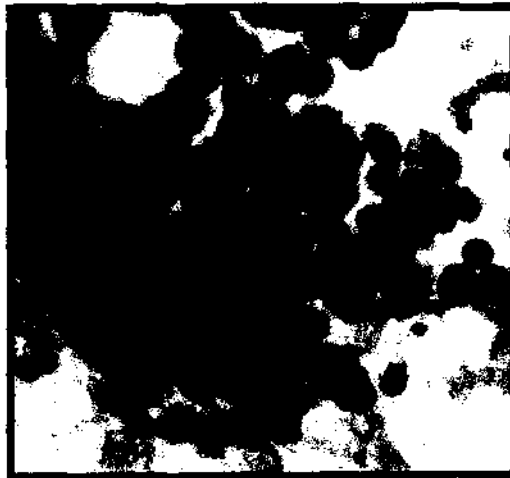


Fig 8.-Tumor de células pequeñas redondas azules⁵⁶

Este es un tumor extremadamente raro que puede parecerse al neuroblastoma y al PNET. Es un tumor de neuroepitelio pigmentado. El tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia aparece como una lesión destructiva en la mandíbula de niños, pero también puede aparecer en el mediastino, epididimo y cerebro. La mayoría de estas neoplasias tienen un comportamiento favorable después de la excisión. Aproximadamente el 10% de los casos pueden dar metástasis. ³⁴



6.- TUMOR RABDOIDE EXTRARRENAL

- Edad: primera década de la vida
- Localización: tejido blando, cerebro, visceras
- Características histopatológicas: núcleo primitivo oval, nucleolo largo, citoplasma acidofílico (en algunas células)
- Ultraestructura: haces paranucleares y espirales de filamentos intermedios, tonofilamentos, cromatina dispersa, nucleolos largos.
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: -22
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna ³⁴



Fig 9.-Tumor rabdoide en riñón⁵¹



7.- TUMOR DESMOSÓMICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

- Edad: jóvenes adultos, principalmente del sexo masculino
- Localización: cavidad abdominal
- Características histopatológicas: nidos de células primitivas ovas, cromatina punteada, escaso citoplasma eosinófilo, diferenciación glandular y escamosa variable
- Ultraestructura: Desmosomas, haces de filamentos intermedios, lumen, microvellosidades, algunas veces se encuentran gránulos neurosecretorios.
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(11;22)(p13;q12)
- Anormalidades genéticas moleculares: EWS / WT1³⁴

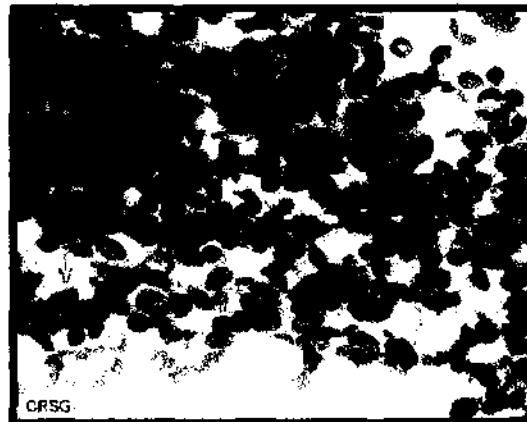


Fig 10.-Tumor de células pequeñas redondas azules⁵⁶



8.- OSTEOSARCOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

- Edad: segunda a tercera década de la vida
- Localización: hueso
- Características histopatológicas: Células pequeñas redondas a ovales, escaso citoplasma, cantidad variable de osteoide, dispuesto en delicados islotes en forma de lazo.
- Ultraestructura: Características osteoblásticas; citoplasma escaso, abundante retículo endoplásmico rugoso, zonas de Golgi, glicógeno esparcido, matriz osteoide.
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴



Fig 11.-Osteosarcoma de fémur⁴¹

El tumor aparece en manifestaciones histológicas diferentes, algunos se parecen al sarcoma de Ewing, con largos complejos de células tumorales anaplásicas caracterizadas básicamente por tener forma de polígono. Las mitosis son frecuentes.²⁷

El osteosarcoma es una entidad extremadamente rara, que comprende solo el 1-3% de todos los sarcomas de hueso, el más frecuente es el de fémur. El pronóstico es realmente pobre, Ayala ha documentado 27 casos de los cuales 15 han muerto a pesar de la quimioterapia. 9 de 11 pacientes murieron en la documentación de Bertoni.²⁷



9.- TUMOR MALIGNO PRIMITIVO DE VAINA DE NERVIOS PERIFÉRICOS

- Edad: niños y adultos
- Localización: tejido blando y a veces en hueso
- Características histopatológicas: células primitivas parecidas a las de ES/PNET, células primitivas epitelioides, focos de MPNST clásicos.
- Ultraestructura: procesos celulares interdigitalizados, y lámina basal incompleta
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna ³⁴

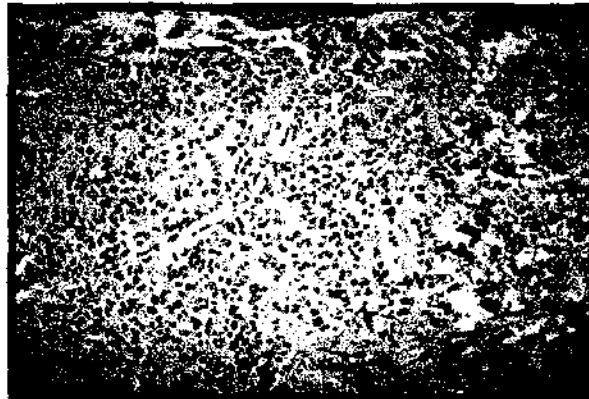


Fig 12.-Tumor de células pequeñas redondas azules³⁶



10.- RABDOMIOSARCOMAS ALVEOLAR Y PÓBREMENTE DIFERENCIADO

- Edad: niños y adultos jóvenes
- Localización: tejidos blandos
- Características histopatológicas: células redondas u ovals con escaso citoplasma eosinófilo, pérdida de la cohesión celular, tabique fibroso, ocasionalmente células multinucleadas con abundante citoplasma
- Ultraestructura: diferenciación con el músculo esquelético (ausencia de sarcómera o sarcómera bien diferenciada), complejos miosina/ribosoma
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(2;13)(q35;q14), t(1;13)(p36;q14)
- Anormalidades genéticas moleculares: PAX3/FKHR, PAX7/FKHR³⁴



Fig 13.-Rabdomiosarcoma de la vejiga⁴⁴

El rabdomiosarcoma alveolar es el segundo tipo de rabdomiosarcoma más común. Aparece en niños, adolescentes, y jóvenes adultos y usualmente está localizado en la musculatura de las extremidades. En general los rabdomiosarcomas alveolar y embrionario pueden ser diagnosticados basandose en las características observadas con microscopio de luz y confirmados con estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos.³⁴



11.- RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO

- Edad: infantes y niños
- Localización: tejidos blandos, especialmente a lo largo de las superficies mucosas
- Características histopatológicas: células primitivas con escaso citoplasma el cual va de claro a eosinófilo, rabiomioblastos ocasionales, raramente aparecen estriaciones
- Ultraestructura: diferenciación con el músculo esquelético: (se puede encontrar desde ausencia de sarcómeras hasta sarcómeras bien desarrolladas)
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: LOH 11p15³⁴

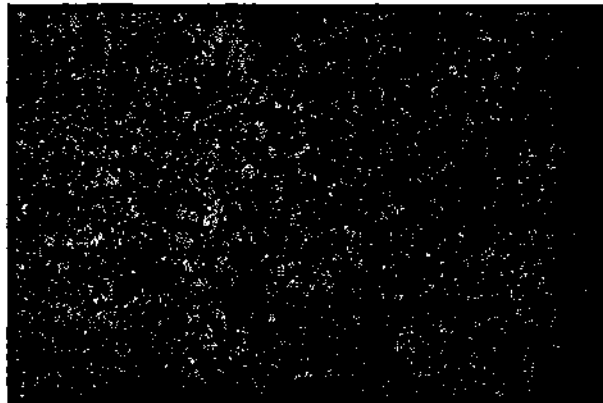


Fig 14.-Rabdomiosarcoma⁵³

El rabdomiosarcoma es el sarcoma más común en la niñez, con variantes embrionarias. El rabdomiosarcoma embrionario aparece entre los tejidos blandos profundos o a lo largo de las superficies mucosas, tiene un amplio espectro de apariencias histológicas.³⁴



12.- LIPOSARCOMA DE CÉLULAS REDONDAS

- Edad: Adultos, raramente en niños
- Localización: tejidos blandos
- Características histopatológicas: células redondas o anguladas, conteniendo uno o más "lipoblastos", vasos sanguíneos, escasa matriz mixoide
- Ultraestructura: diferenciación lipogénica
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(12.16)(q13;p11
- Anormalidades genéticas moleculares: CHOP/FUS³⁴



Fig 15.-Liposarcoma en el ojo³⁹

El liposarcoma de células redondas es un subtipo distinto de liposarcoma, envuelve los tejidos blandos profundos de adultos. Hay una obvia diferenciación en la forma de los lipoblastos vacuolados o no vacuolados y una prominente vascularización. La diferenciación histopatológica puede fallar en los casos pobremente diferenciados, es de utilidad la inmunohistoquímica y el microscopio electrónico.³⁴



13.- SARCOMA SINOVIAL POCREMENTE DIFERENCIADO

Edad: adultos jóvenes

-Localización: tejidos blandos con extensión a hueso

-Características histopatológicas: áreas de pequeñas células sólidas con núcleo redondo a oval y escaso citoplasma

-Ultraestructura: lámina externa, lumen, microvellosidades

-Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(X;18)(p11;q11)

-Anormalidades genéticas moleculares: SYT / SSX³⁴



Fig 16.-Sarcoma sinovial⁵⁰



14.- FIBROSARCOMA ESCLEROSANTE EPITELIOIDE

- Edad: adultos
- Localización: tejidos blandos con extensión a hueso
- Características histopatológicas: encallamientos de células epitelioides, matriz colágena, áreas de células fibrosarcomatosas
- Ultraestructura: características fibroblásticas, colágeno intracelular
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴



Fig 17.-Fibrosarcoma⁴⁰

Es una variante recientemente descrita del fibrosarcoma, encontrada frecuentemente en regiones perióseas. El reconocimiento de esta variante de bajo grado de malignidad es importante. Parece ser que el mejor tratamiento es la excisión y cerrar la herida. La confusión con otro tumor de células pequeñas puede resultar en un tratamiento innecesariamente agresivo.³⁴



15.- FORMA CELULAR DE CONDROSARCOMA EXTRACELULAR MIXOIDE

- Edad: Adultos
- Localización: tejido blando
- Características histopatológicas: áreas parecidas a condroblastoma
- Ultraestructura: características condroblásticas, complejos de sistemas de microtúbulos, matriz de cartílago
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: t(9;22)(q22;q12)
- Anormalidades genéticas moleculares: EWS / TEC ³⁴



Fig 18.-Condrosarcoma³⁶



16.- CONDROSARCOMA MESENQUIMAL

- Edad: adultos
- Localización: hueso y tejidos blandos
- Características histopatológicas: células primitivas pequeñas, ovales y redondas, modelo vascular hemangiopericítico, raramente se encuentran islas de cartilago o hialinización
- Ultraestructura: células primitivas y cartilago
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴



Fig 19.-Condrosarcoma⁴⁵

Es un tumor de alto grado de malignidad, pero extremadamente raro, que frecuentemente puede aparecer en hueso o tejidos blandos de adolescentes y adultos jóvenes.³⁴



17.- LEIOMIOSARCOMA EPITELIOIDE

- Edad: adultos
- Localización: cavidad abdominal, tejidos blandos de la pelvis
- Características histopatológicas: núcleo redondo a elongado, citoplasma escaso, claro, vacuolado o eosinófilo, dispuesto en nidos o trabéculas y pocas veces se encuentran áreas en espiral
- Ultraestructura: redes de espirales de filamentos, filopodia, mitocondrias
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴

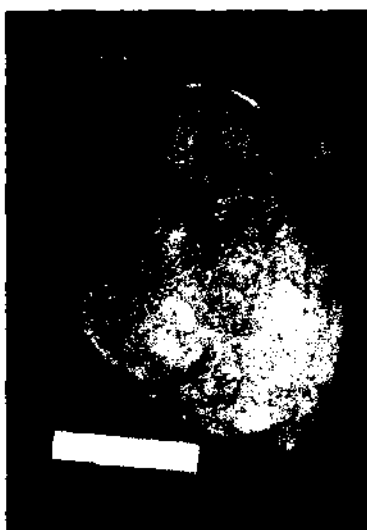


Fig 20.-Leiomiomasarcoma del útero⁴⁶

Aparentemente estas neoplasias tienen un curso benigno, ya que aún con extensión metastásica amplia, después de la cirugía los pacientes pueden sobrevivir por largos periodos de tiempo. En particular un subtipo de leiomiomasarcomas epitelioides gástricos que aparecen en individuos jóvenes, predominantemente en mujeres, ha sido descrito con supervivencias de décadas a pesar de la metástasis a nodos linfáticos e hígado.³⁴



18.- TENOSINOVITIS MONOMÓRFICAS DIFUSA Y PIGMENTADA VILONODULAR

- Edad: adultos
- Localización: Hueso y tejidos blandos
- Características histopatológicas: proliferación sólida de células histiocitoides mononucleares, ocasionalmente con modelo pseudo alveolar, puede haber células inflamatorias, células gigantes, hemosiderina
- Ultraestructura: características fibrohistiocíticas, osteoclastos
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: +5, +7
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴

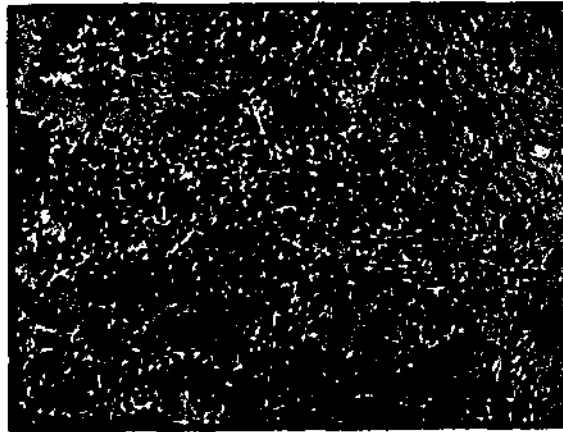


Fig 21.-Tumor de células pequeñas redondas azules⁵⁵



19.- LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES

-Edad: niños y adultos

-Localización: hueso y tejidos blandos

-Características histopatológicas: modelo de crecimiento sólido o difusamente infiltrativo, núcleo redondo o lobulado, cromatina fina, ordinariamente agrupada, cantidad de citoplasma variable

-Ultraestructura: cromatina marginada, 1-3 nucleolos pequeños (algunas veces periféricos), organelos citoplasmáticos esparcidos, focos de filopodia, (algunas veces el citoplasma es delgado y libre de organelos [filifome])

-Anormalidades cromosómicas recurrentes:

t(2;3)(p12;q27)

t(3;14)(q27;q32)

t(3;22)(q27;q11)

t(14;18)(q32;q21)

t(2;5)(p23;q35)

-Anormalidades genéticas moleculares:

IGK / LAZ3

LAZ3 / IGH

LAZ3 / IGL

NPM / ALK³⁴

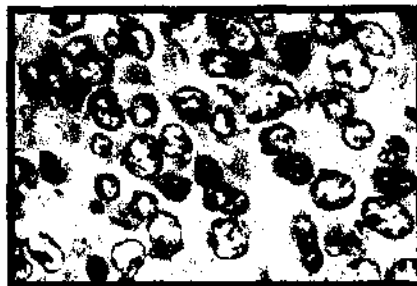


Fig 22.-Linfoma de células grandes⁴⁷



20.- SARCOMA GRANULOCÍTICO

-Edad: niños y adultos

-Localización: Hueso y tejidos blandos

-Características histopatológicas: modelo de crecimiento sólido a difusamente infiltrativo, núcleo redondo a lobulado, modelo de cromatina delicado u ordinario, escaso citoplasma eosinófilo, metamielocitos eosinófilos ocasionales

-Ultraestructura: núcleo hendido y prominente, cromatina dispersa, procesos celulares filopoidiales gránulos citoplasmáticos primarios y secundarios

-Anormalidades cromosómicas recurrentes:

t(8;21)(q22;q22)

t(15;17)(q22;q11-21)

inv(16)(p13;q22)

t(9;11)(p21;q23)

t(9;22)(q34;q11)

del(5q)

-Anormalidades genéticas moleculares:

ETO / AML1

PML / RARA

MYH11 / CBF

BAF9 / MLL

BCR³⁴



Fig 23.-Tumor de células pequeñas redondas azules⁵⁵



21.- CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN VISCERAS

- Edad: adultos
- Localización: se encuentra en hueso y tejidos blandos desde las vísceras
- Características histopatológicas: células anguladas a ovales con núcleo hiper cromático y escaso citoplasma, modelo de crecimiento destructivo, necrosis
- Ultraestructura: citoplasma esparcido, algunos organelos y gránulos neurosecretorios, heterocromatina irregular
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴

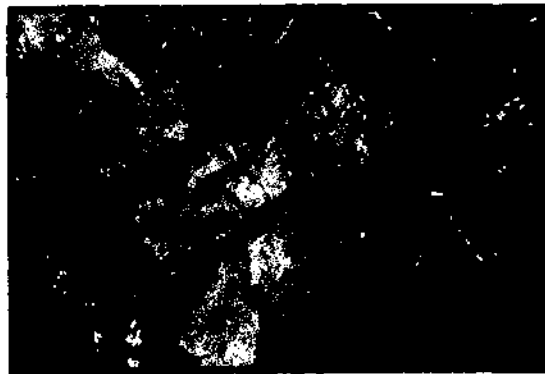


Fig 24.-Carcinoma en pulmón⁵⁴



22.- CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERCKEL

- Edad: adultos
- Localización: piel, tejido subcutáneo, nódulos linfáticos
- Características histopatológicas: modelo de crecimiento típico de carcinoma, células trabeculares o basales
- Ultraestructura: cromatina finamente dispersa, nucleolos múltiples, filamentos, gránulos neurosecretorios
- Anormalidades cromosómicas recurrentes: ninguna
- Anormalidades genéticas moleculares: ninguna³⁴



Fig 25.-Carcinoma en piel⁴⁹



23.- CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS VARIANTE DEL MELANOMA

-Edad: adultos

-Localización: primeramente cutánea, con metástasis a hueso y tejidos blandos

-Características histopatológicas: células primitivas pequeñas con escaso citoplasma

-Ultraestructura: melanosomas

-Anormalidades cromosómicas recurrentes:

del(1p)

t(1;7)(q11-12;7)

del(6q)

l(6p)

del (9p)

-Anormalidades genéticas moleculares: LOH1P, LOH6q, supresiones y mutaciones en CDKN2 ³⁴



Fig 26.-Tumor de células pequeñas redondas azules⁵⁵



INMUNOHISTOQUÍMICA Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La necesidad de nuevas herramientas para usarse junto con la histopatología convencional para el diagnóstico de ES/PNET ha impulsado recientemente el desarrollo de dos innovaciones dirigidas hacia la identificación positiva de estas neoplasias. Los estudios inmunohistoquímicos han mostrado que las células de ES/PNET expresan marcadamente el antígeno p30/32^{MIC}, una proteína 30/32-kd de la superficie celular codificada por el gen pseudo autosómico MIC2 y el antígeno recientemente agrupado CD99, son reconocidos por diferentes anticuerpos monoclonales (MAbs) incluyendo los anticuerpos HBA-71, 12E7, y el comercialmente disponible O13. Varios estudios previamente han soportado la utilidad diagnóstica de la inmunodetección de p30/32^{MIC} para la identificación de ES/PNET, aunque la especificidad de este método ha sido recientemente criticada.

Una aproximación diferente desarrollada después de la identificación de aberraciones cromosómicas específicas en ES/PNET: t(11;22)(q24;q12) y t(21;22)(q22;q12) respectivamente. La reciente clonación de los puntos de ruptura de estas translocaciones ha indicado la participación del gen EWS sobre el cromosoma 22, del gen FLI-1 sobre el cromosoma 11, y el gen ERG sobre el cromosoma 21. Ambas translocaciones resultan en la producción de nuevos mensajes quiméricos: EWS/FLI-1 para t(11;22) y EWS/ERG para t(21;22), respectivamente. Esta fusión de transcripciones puede ser amplificada por reacción en cadena de transcriptasa-polimerasa reversa (RT-PCR), y este método ha sido sugiendo como herramienta de diagnóstico para ES/PNET.¹⁵

El sarcoma de Ewing y los subtipos relacionados con tumores primitivos neuroectodérmicos toman parte en una translocación cromosómica recurrente y específica t(11;22)q(24;q12) la cual es el punto de ruptura donde han sido clonados recientemente. Fragmentos filogenéticamente conservados alrededor de las regiones genómicas EWSR1 y EWSR2 donde los puntos de ruptura de los cromosomas 22 y



11 se encuentran respectivamente, han permitido la identificación de secuencias transcritas desde esas regiones y han indicado que la transcripción híbrida podría generarse por esta translocación.²

TABLA 1.- Diagnóstico diferencial de algunos SBRCT de cabeza y cuello²

TUMOR	P30-32MIC-2	NF	MYOGENIN	DESMIN	MSA
ES-pPNET	96	23	0	12	0
NB	0	83	0	0	0
Rabdomio-sarcoma	3	0	95	100	91

Modificado de Wang et al. Am J Pathol 1995;147:1799-810

NF-neurofilamentos, MSA-actina específica de músculo, ES- Sarcoma de Ewing, pPNET-tumor primitivo periférico neuroectodérmico

TABLA 2.- Expresión de protooncogenes en tumores neuroectodérmicos

	S. DE EWING	PNET	NEUROBLASTOMA
c-myc	+	+	-
c-ets-1	+/-	+/-	+
c-sis	-	-	-
c-src	+	+	+
N-myc	+/-	+/-	+
c-myb	+	+	+
c-mil/raf	+	+	+
N-CAM	-	?	?

c-myb y c-mil/raf (proteína quinasa clase I, específica para serina y teorina)

c-sis (engloba una proteína con homogeneidad parcial para una subunidad del factor de crecimiento de plaquetas)



src (actividad de proteína tirosin kinasa)
 gen N-CAM (molécula de adhesión a células neurales)
 STEPHENSON CF. et al. CYTOGENETIC AND PATHOLOGIC ASPECTS OF
 EWING'S SARCOMA AND NEUROECTODERMAL TUMORS. HUMAN PATHOLOGY
 VOL 23, No 11 (Nov.1992)

TABLA 3.- CARACTERÍSTICAS ÚTILES PARA DISTINGUIR ENTRE TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS REDONDAS AZULES DE HUESO

CARACTERÍSTICAS	ES / PNET	LINFOMA	MIELOMA DE CÉLS. PLASMÁTICAS	CONDROSARCOMA MESENQUIMAL
CITOPLASMA	ES: escasos, indistintos bordes PNET: extensiones +/- delicadas	Escaso a moderado	Moderado a abundante	Escaso, bordes distintos
GLICÓGENO CITOPLASMÁTICO (PAS+ diastable digestible)	Usualmente prominente	Ausente	Ausente las células pueden ser PAS +/- diastase resistente	Raro
CARACTERÍSTICAS NUCLEARES	ES: oval a redondo, eventualmente cromatina dispersa PNET: cromatina fina a ordinaria	Contornos irregulares, cromatina vesicular a ordinaria, nucleolo usualmente prominente	Redondo, cromatina maciza con aspecto de "carátula de reloj"; +/- nucleolo, formas +/- binucleadas	Con forma oval o aguda, cromatina fina a ordinaria +/- nucleolos
MATRIZ	Ausente	Ausente	Ausente	Condroide focal (puede ser escaso)
ICC	ES:+vimentina, MIC2 PNET:+vimentina, NSE, PGP9.5, cromogranina, MIC2, sinaptofisina, LCA	+LCA células B: +CD20, CD79, LN2 células T: +CD43, UCHL1	-LCA; EMA; +kappa o lambda (restricción de cadena de luz)	+vimetin, proteína +/- S-100
MODELO	ES: células sencillas PNET: células sencillas, grupos y pseudorosetas	Células sencillas; cuerpos linfoglandulares	Células sencillas	Células sencillas
RANGO DE EDAD	10-20 años	Amplio	40-60 años	10-40 años
MASA EXTRAÓSEA	Usualmente prominente	Usualmente prominente	Usualmente ausente	Común

Abreviaciones: ES/PNET, sarcoma de Ewing/tumor periférico neuroectodérmico; PAS, tinción periódica ácida Schiff; NSE, enolasa neuroespecífica; PGP 9.5 gen productor de proteína 9.5, LCA, antígeno común de leucocito; EMA, antígeno de membrana epitelial; ICC, inmunohistoquímica.



MIC2(HBA71) puede ser positivo en otros tumores malignos de pequeñas células

Comprender las alteraciones moleculares evidentes en el cáncer humano, ofrece el potencial de un diagnóstico más importante y predicción más aguda del riesgo de cáncer, también como la esperanza de realizar terapias nuevas.

Las mutaciones en los genes supresores del tumor resultan en proliferación celular, que no es regulada por los genes controladores del ciclo.

Ahora esta reconocido que una serie de alteraciones moleculares pueden resultar en transformación maligna de células normales a un estado canceroso. Estos cambios incluyen pérdida de la función de los genes supresores (genes responsables de proteínas que inhiben la división celular), sobrefunción (por sobreexpresión o amplificación) de genes que tienen un efecto positivo sobre la proliferación y alteraciones cromosómicas (translocaciones), lo cual resulta en genes alterados que promueven la división celular.

Las consistentes translocaciones que resultan en una sola fusión de genes, han sido reconocidas en varios sarcomas diferentes. Y la identificación molecular de estas translocaciones ha provisto una herramienta específica para diagnóstico. En esta alteración molecular, dos genes diferentes se unen para formar un único gen híbrido que es encontrado únicamente en alguna enfermedad en particular.

En el sarcoma de Ewing una translocación t(11;22) o bien t(21;22) resulta en una fusión híbrida de genes, combinando porciones del gen EWS (del cromosoma 22) ya sea con el gen FLI-1 (del cromosoma 11) o el gen ERG (del cromosoma 21).⁴⁵



CONCLUSIONES

- Aunque no se ha resuelto por completo la búsqueda de elementos para identificar estos tumores existen herramientas útiles para dar un diagnóstico en base a sus cromosomas.

 - El pronóstico de vida ha mejorado para los pacientes que presentan estas patologías aunque no se ha resuelto

 - A partir de la evidencia presentada por los autores consultados se concluye que la translocación $t(11;22)(q24;q12)$ observada en el sarcoma de Ewing y otros tumores neuroectodérmicos es idéntica e indistinguible.

 - La identificación por medio de microscopio electrónico de gránulos neurosecretorios asociados con microtúbulos y filamentos intermedios separan al pPNET del sarcoma de Ewing

 - Aunque para los tumores de células redondas se han descrito tres modelos histopatológicos (placas de células tumorales, patrón de nidos con estroma fibrovascular, y bandas de células tumorales con necrosis) los tres patrones pueden ser observados en un solo tumor, y el diagnóstico histopatológico no es indicativo de la conducta clínica o del pronóstico de supervivencia del paciente
-



DISCUSIÓN

El diagnóstico certero de los tumores de células pequeñas redondas azules es esencial para la institución de tratamientos apropiados y un pronóstico de presunción. El desarrollo de las técnicas como la inmunohistoquímica, microscopía electrónica y la citogenética han ayudado al médico a tomar su decisión.

El reciente progreso en el pronóstico del cáncer esta unido al hecho de que la terapia puede ser adaptada a las diferentes entidades, cada una es tratada de una forma diferente. Esto requiere el diagnóstico preciso pero los tumores de células pequeñas redondas azules frecuentemente presentan Características histopatológicas indistinguibles.

La demostración de una translocación (11;22) en estas neoplasias se ha convertido en un sinónimo de diagnóstico del sarcoma de Ewing o PNET. Desafortunadamente los cariotípos positivos sólo se han obtenido en el 30 a 50 % de los casos analizados según Downing et al. Contra el 96 % que indica Bataskis en su estudio.



BIBLIOGRAFIA

1. DOWNING JR., ET AL. DETECTION OF THE (11;22)(q24;q12) TRANSLOCATION OF EWING'S SARCOMA AND PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMOR BY REVERSE TRANSCRIPTION POLYMERASE CHAIN REACTION. AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, 1294-99; VOL. 143. No 5, NOVEMBER 1993
 2. BATSAKIS JG, MACKAY B., EL-NAGGAR AK. EWING'S SARCOMA AND PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR: AN INTERIM REPORT. ANN OTOL RHINOL LARYNGOL 105: 838-43;1996
 3. STEPHENSON CF, BRIDGE JA, SANDBERG A.A., CYTOGENETIC AND PATHOLOGIC ASPECTS OF EWING'S SARCOMA AND NEUROECTODERMAL TUMORS. HUMAN PATHOLOGY. 23:1270-7;1992
 4. SIEGAL GP, OLIVER MD, REINUS WR, ET AL. PRIMARY EWING'S SARCOMA INVOLVING THE BONES OF THE HEAD AND NECK. CANCER. 60: 2829-40;1987
 5. NAVARRO S, CAVAZZANA AO, LLOMBART-BOSCH A, TRICHE TJ. COMPARISON OF EWING'S SARCOMA OF BONE AND PERIPHERAL NEUROEPITHELIOMA. ARCH PATHOL LAB MED. VOL118, JUNE 1994
 6. USHIGOME S., ET AL. INMUNOHISTOCHEMICAL AND ULTRAESTRUCTURAL STUDIES OF THE HISTOGENESIS OF EWING'S SARCOMA AND PUTATIVELY RELATED TUMORS. CANCER 64: 52-62, 1989
 7. ASKIN FB, ROSAI J., ET AL. MALIGNAN SMALL CELL TUMOR OF THE THORACO PULMONARY REGION IN CHILDHOOD. CANCER 43:2438-51, 1979
-



-
8. RICOTTI E., ET AL. **c-kit IS EXPRESSED IN SOFT TISSUE SARCOMA OF NEUROECTODERMIC ORIGIN AND ITS LIGAND PREVENTS APOPTOSIS OF NEOPLASIC CELL.** BLOOD, VOL 91, No.7 (APRIL 1), 2397-2405;1998
 9. **EWING'S SARCOMA AND PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMOR PRINCIPLES AND PRACTICE OF SURGICAL PATHOLOGY AND CYTOPATHOLOGY 903-908**
 10. ASKIN FB, PEARLMAN EJ, **NEUROBLASTOMA AND PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMORS.** AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY. APRIL (SUPPL 1) S23-S30. 1998
 11. DEHNER LP. **PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR AND EWING'S SARCOMA.** AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY 17(1); 1-3 1993
 12. HICKS MJ. ET AL. **RECURRENT INTRAPULMONARY MALIGNANT SMALL CELL TUMOR OF THE THORACOPULMONARY REGION WITH METASTASIS TO THE ORAL CAVITY; REVIEW OF LITERATURE AND CASE REPORT.** ULTRAESTRUCTURAL PATHOLOGY, 19;297-303, 1995
 13. BRINKHUIS M. ET AL. **PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR AND EXTRAOSSEOUS EWING'S SARCOMA; A HISTOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND DNA FLOW CYTOMETRY STUDY.** VIRCHOWS ARCHIV, 425-611-616, 1995
 14. TAYLOR C. ET AL. **DIAGNOSIS OF EWING'S SARCOMA AND PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMOUR BASEDON THE DETECTION OF t(11;22) USING FLUORESCENCE "in situ" HYBRIDISATION.** BRITISH JOURNAL OF CANCER. 67(1): 128-33, JAN, 1993
 15. SCOTLANDI K. ET AL. **INMUNOSTAINING OF THE p30/32^{MIC2} ANTIGEN AND MOLECULAR DETECTION OF EWS REARRANGEMENTS FOR THE**
-



-
- DIAGNOSIS OF WING'S AND PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMOR. HUMAN PATHOLOGY. VOL 27, No. 4 APRIL, 408-416,1996**
16. MAYGARDEN S. ET AL. **EWING SARCOMA OF BONE IN INFANTS AND TODDLERS. CANCER, MARCH 15, VOL. 71, No. 6, 2109-2118, 1993**
17. COFFIN CH M. AND DEHNER LP. **PATHOLOGIC EVALUATION OF PEDIATRIC SOFT TISSUE TUMORS. AMERICAN JOURNAL CLINICAL PATHOLOGY. VOL. 109. No. 4 (Suppl.1), APRIL. 1998**
18. IBARBUREN C, HABERMAN JJ, ZEHOUNI EA. **PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMORS. CT AND MRI EVALUATION. EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY. VOL. 21, 225-232, 1996**
19. DEHNER LP. **NEUROEPITHELIOMA (PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR) AND EWING'S SARCOMA. AT LEAST A PARTIAL CONCENCUS. EDITORIAL. ARCH. PATHOL LAB MED. VOL. 118, 606-7, JUNE 1994**
20. RENSHAW AA. ET AL. **CITOLOGY OF TYPICAL AND ATYPICAL EWING'S SARCOMA / PNET. AMERICAN JOURNAL CLINICAL PATHOLOGY. VOL 106. No.5. 620-624. 1996**
21. HARMS D. AND SCHMIDT D. (Eds.) **SOFT TISSUE TUMORS. CURRENT TOPICS IN PATHOLOGYS. VOL. 89. PRINGER-VERLAG HEIDELBERG. 296-312. 1995**
22. DELATTRE O. ET AL. **GENE FUSION WITH AN ETS DNA- BINDING DOMAIN CAUSED BY CHROMOSOME TRANSLOCATION IN HUMAN TUMOURS. NATURE. VOL. 359. 10 SEPTEMBER 1992**
-



-
23. DELATTRE O. ET AL. THE EWING FAMILY TUMORS- A SUBGROUP OF SMALL-ROUND CELL TUMORS DEFINED BY SPECIFIC CHIMERIC TRANSCRIPTS. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. 331: 294-299. AUG 4. 1994
 24. KRETCHMAR C. EWING'S SARCOMA AND THE "PEANUT" TUMORS. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. 331: 325-327. AUG 4. 1994
 25. SAINATI L. ET AL. VALUE OF CYTOGENETICS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE SMALL ROUND CELL TUMORS OF CHILDHOOD. MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 20: 130-135. 1992
 26. BOWN NP, ET AL. CYTOGENETIC ABNORMALITIES OF SMALL ROUND CELL TUMORS. MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 23: 124-129. 1994
 27. ROESSNER A. AND JÜRGENS H. ROUND CELL TUMORS OF BONE. PATH. RES. PRACT. 189, 1111-1136. 1993
 28. COHEN MC, POLLONO D, TOMARCHIO SA, DRUT R, CYTOLOGIC CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMORS IN FINE-NEEDLE ASPIRATION SMEARS: A RETROSPECTIVE STUDY OF THREE PEDIATRIC CASES. DIAGN. CYTOPATHOL. 16:513-517, 1997
 29. BARTH T, MÖLLER P, MECHTERSHEIMER G, DIFFERENTIAL EXPRESSION OF 21, 23, AND 24 INTEGRINS IN SARCOMAS OF THE SMALL, ROUND, BLUE CELL CATEGORY. VIRCHOWS ARCHIV. 426: 19-25. 1995
 30. LIOMBART-BOSCH A, CONTESSO G, OLAYA AP, HISTOLOGY, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, AND ELECTRON MICROSCOPY OF SMALL ROUND CELL TUMORS OF BONE. SEMINARS IN DIAGNOSIS PATHOLOGY. VOL. 13 No. 3 AUG. 153-170 1996
-



-
31. NOGUERA R. **CYTOGENETICS AND TISSUE CULTURE OF SMALL ROUND CELL TUMORS OF BONE AND SOFT TISSUE. SEMINARS IN DIAGNOSIS PATHOLOGY VOL. 13 No. 3 AUG 171-183. 1996**
 32. d'AMORE SGE, NINFO V, **SOFT TISSUE SMALL ROUND CELL TUMORS: MORPHOLOGICAL PARAMETERS. SEMINARS IN DIAGNOSIS PATHOLOGY VOL 13, No.3 AUG 184-203 1996**
 33. LEUSCHNER I, RADIG K, HARMS D, **DESMOPLASIC SMALL ROUND CELL TUMOR SEMINARS IN DIAGNOSIS PATHOLOGY VOL. 13 No.3 AUG 204-212 1996**
 34. MEIS-KINDBLOM JM, STENMAN G, KINDBLOM LG, **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SMALL ROUND CELL TUMORS. SEMINARS IN DIAGNOSIS PATHOLOGY VOL. 13 No 3 AUG 213-241 1996**
 35. LÓPEZ-TERRADA D, **MOLECULAR GENETICS OF SMALL ROUND CELL TUMORS. SEMINARS IN DIAGNOSIS PATHOLOGY VOL. 13 No3 AUG 242-249 1996**
 36. <http://www.vh.org/VCH/introduction/awards.html>
 37. <http://brighamrad.harvard.edu/Cases/bwh/hcache/53/full.html>
 38. E. DABOUT **DICCIONARIO DE MEDICINA ED. EPOCA S.A. 1981**
 39. <http://1.im.ac.cn/bioscience/atlasestumpath/cyc/3/1.htm>
 40. <http://www.dermis.net/bilddb/diagnose/englisch/i171902.htm>
 41. <http://cpi.sarcoma.org/sarcoma/intro.cfm>
 42. <http://155.37.5.42/eAtlas/Bone/b56.htm>
-



-
43. <http://www.cma.ca/cjs/vol-42/issue-4/0259.htm>
 44. <http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/CAP/Case30/Images/Case30.11.htm>
 45. <http://www.afip.org/molov/case4.xr.html>
 46. <http://www.opolanco.es/Apat/Boletin2/leio2.htm>
 47. <http://www.path.sunysb.edu/hemepath/tutorial/>
 48. <http://metalab.unc.edu/jksmith/UNC-radiology-Webserver/mainmenu.html>
 49. <http://www.skincancerinfo.com/sectionc/6n.html>
 50. <http://bioscience.org/atlasses/tumpath/musbone/softtiss/11/1.html>
 51. <http://155.37.5.42/code/732.htm>
 52. <http://brighamrad.harvard.edu/Cases/bhw/hcache/53/full.html>
 53. <http://medstat.med.utah.edu/webpath/PEDHTML/PED213.html>
 54. http://www.kumc.edu/instruction/medicine/pathology/ed/keywords/kw_small_ce.html
 55. <http://www.cytopathnet.com/imagedb/jpeg/lung/scuc2.htm#image2>
 56. <http://crsg.ubc.kun.nl/thesaurus/Prevfnac/prevfnacyt.htm>
-



GLOSARIO

BASÓFILO: (Del gr. *Basis*, base y *phileo*, yo amo) que tiene una afinidad particular por las bases, Que se tiñe por colores básicos. Ej. Células basófilas

CITOGÉNÉTICA: (del gr. *kytos*, célula, y *gennao*, yo engendro) ciencia que estudia la reproducción celular

DIFUSO: esparcido

EOSINÓFILO: (de *eosina*, y del gr. *phileo*, yo amo) que tiene afinidad por la eosina, que se tiñe bien con dicho colorante

EPENDIMAL: referente al epéndimo: membrana fina que tapiza los ventrículos Cerebrales y el canal de la médula espinal.

ES: sarcoma de Ewing

ESTROMA: (del gr. *stroma*, tapiz) trama de un tejido, unidad de sostén

FILIGRANA: Obra delicada, formada por hilos de oro y plata. // cosa delicada

HETEROGÉNEO: (del gr. *heteros*, otro y *genos*, raza) de naturaleza diferente

GLICÓGENO: (glucógeno) (del gr. *glykys*, dulce, y *gennao*, yo engendro) hidrato de carbono acumulado en el hígado y otros tejidos, es una materia de reserva suministrada por la detención de azúcares absorbidos en el hígado. Tiene la propiedad de poderse transformar de nuevo en azúcar a medida que lo requieren las necesidades del organismo.

HEMOSIDERINA:(del gr. *haima*, sangre, *sideros*, hierro) pigmento ocre o rojo pardo, insoluble en agua, el alcohol, las escencias, que tiene las reacciones del hierro. Se encuentra en los extravasados sanguíneos, cuando los hematíes son destruidos (manchas pigmentarias post hemorrágicas, cirrosis pigmentarias, etc).

LOBULAR: presenta lóbulos (porción redondeada y saliente de cualquier órgano)

LUMEN: unidad de flujo luminoso, luz, (la luz de una arteria)

METÁSTASIS: (Del gr. *Methístemi*, yo cambio de lugar) transporte de una enfermedad de un órgano a otro

NB: neuroblastoma

NEOPLASIA: (Del gr. *Neos*, nuevo y *plassein*, formar) producción de un tejido nuevo, lo más a menudo de origen maligno

ORGANOIDES: que semejan órganos



OSTEOIDE: que semeja hueso

PARENQUIMA: (Del griego *para*, cerca de, y *enchyma*, secreción) unidad fundamental o funcional de un órgano

PNET: (Primitive Neuroectodermal Tumor) tumor primitivo neuroectodérmico

PROTOONCOGENES: (Del gr. *Protos*, primero, del gr. *onkos*, tumor, del gr. *gennaō*, yo engendro)

SRBCT ó SRCT: (Small Round Blue Cells Tumor) tumor de células pequeñas redondas azules
