



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

29
**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

**"TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DE OIDO"
REVISIÓN DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

T E S I S :

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO PEDIATRA**

P R E S E N T A

DRA. YADIRA LILIÁN BEJAR RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS DE LA TORRE GONZÁLEZ

MÉXICO,

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

D. F.



2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZA LA TESIS:



DR. CARLOS DE LA TORRE GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
PEDIATRICA
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIATRICA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de forma especial a las personas que hicieron posible la realización de esta tesis; entre las que cuento con familiares, amigos y personas que por alguna circunstancia como profesores y compañeros, me proporcionaron las facilidades necesarias para la recopilación de bibliografía acerca de este padecimiento oncológico afortunadamente poco frecuente en nuestro medio. Especialmente a mi madre por su tenacidad para superarse permanentemente y por sus consejos que apreciare siempre. A mi tía Mati que ha fungido como una segunda madre para mi y mis hijas y a la que gracias a su apoyo he podido superar una de mis más grandes metas, completar esta tesis.

A mis pacientes y sus padres que son motivo de ejemplo para muchos por su tenaz lucha por la vida, y a mis maestros de pediatría a los que gracias a sus enseñanzas he aprendido a querer mi carrera fielmente.

Por ultimo a dios por permitirme seguir trabajando en beneficio de los niños de mi País y de mis propias hijas.

Dra. Yadira Béjar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN-----	1
JUSTIFICACIÓN-----	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	2
OBJETIVOS-----	2
MATERIAL Y METODO-----	3
FONDO HISTORICO-----	3
EPIDEMIOLOGIA-----	4
GENETICA-----	5
PATOGÉNESIS CELULAR Y MOLECULAR-----	7
ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNOSTICO Y PRESENTACIÓN CLINICA-----	9
CLASIFICACION DEL TUMOR-----	11
CIFRAS DE SOBREVIDA PARA RABDOMIOSARCOMA EN DIFERENTES SERIES-----	15
DIAGNOSTICO-----	16
PRESENTACIÓN, GRADOS O ESTADIOS-----	18
CONSIDERACIONES PRONOSTICAS Y TRATAMIENTO-----	19
CASOS CLINICOS-----	21
RESULTADOS-----	23
CONCLUSIONES-----	24
BIBLIOGRAFÍA-----	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DE OIDO
REVISION DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ "

INTRODUCCION

RABDOMIOSARCOMAS Y DIFERENCIACION DE SARCOMAS

Un sarcoma es un tumor sólido maligno que surge de las células mesenquimatosas primitivas y que se disemina a cada parte del cuerpo. Las células mesenquimatosas normalmente se desarrollan en el tejido conectivo, tejido fibroso, cartilago, músculo y hueso. Dentro del desarrollo de los sarcomas no se lleva a cabo la diferenciación completa, aunque el patólogo puede ofrecernos una evidencia de alguna maduración, por ejemplo los tumores malignos de cartilago pueden ser designados como condrosarcomas y los de tejido fibroso como fibrosarcoma dependiendo de la maduración que se encuentre en el tumor y que simule lo más próximo. El término de rabdomiosarcoma hace referencia a un tumor que surge de los tejidos que normalmente imitan al músculo estriado.^{1,2} No obstante el rabdomiosarcoma a menudo surge de los tejidos en sitios mesenquimatosos poco ordinarios donde existe músculo estriado, y no de manera ordinaria como la vejiga. La diferencia con el sarcoma es que es un tumor cuyas células de origen aparecen del mesodermo pero el grado de maduración es muy primitivo, sin embargo esto no indica o especifica el tipo de tejido. El rabdomiosarcoma es el sarcoma más común de tejidos blandos en personas jóvenes de aproximadamente 21 años de edad y constituye del 5-8 % de los casos de cáncer en los niños, esto es importante por la frecuencia y los múltiples sitios anatómicos en los que puede surgir, como en el hueso temporal donde se registra una incidencia del 7% en niños.³ El rabdomiosarcoma es moderadamente sensible a la radioterapia así como a la quimioterapia, el progreso en la terapia ha mejorado la sobrevida y ha disminuido las secuelas tardías derivadas del tratamiento. Con el mejoramiento de la sobrevida ha sido importante considerar los factores pronósticos, designar clínicamente las pruebas de una extraordinaria variedad de subtipos histológicos y las pautas en el tratamiento en cuanto a la extensión. Todos los sarcomas de tejidos blandos pueden diseminarse a áreas contiguas del cuerpo e incluso más allá de sus tipos de origen.

Considerando los subtipos histológicos todas las formas de sarcomas y sarcomas indiferenciados, estos pueden infiltrar las estructuras locales y eventualmente invadir tejido linfático y sangre. En el caso de los tumores primarios malignos del oído es frecuente su diseminación a través de las áreas anatómicas contiguas.

El rabdomiosarcoma y sarcoma indiferenciado pueden surgir de cualquier sitio virtual del cuerpo. De acuerdo al sitio de origen, los tejidos linfáticos regionales y la localización a mayor distancia como los pulmones, la médula ósea y los huesos deben ser considerados en la valoración de cada paciente. En este estudio deberá considerarse especialmente el rabdomiosarcoma primario de oído que es el motivo del estudio, y como caso único de tumor primario de oído el de linfoma linfoblástico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

J U S T I F I C A C I O N

Los tumores primarios malignos de oído en la edad pediátrica, ocupan un porcentaje muy pequeño dentro de los padecimientos oncológicos en este grupo etareo (7%), lo que explica su evolución a estadios avanzados debido a la dificultad inicial para su diagnóstico. El presente estudio consiste en un análisis retrospectivo con el fin de conocer la incidencia así como la sobrevida de los tumores primarios malignos de oído en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) tomando en cuenta además, los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

P L A N T E A M I E N T O D E L P R O B L E M A

Se desconoce la sintomatología inicial, así como las fuentes histológicas de este tipo de tumores, por lo que se hace necesario conocer estos datos para su diagnóstico oportuno.

O B J E T I V O S

CONOCER:

1. - Las características clínicas de los tumores malignos primarios de oído.
2. - Las formas de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.
3. - La clasificación apropiada del tumor primario maligno de oído.
4. - Las modalidades terapéuticas de estas entidades.
5. - Establecer el pronóstico.
6. - Identificar la tasa real de frecuencia y sobrevida global a 14 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo, de un grupo de pacientes con diagnóstico de tumor primario maligno de oído, atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG), en el periodo comprendido de Enero de 1979 a Diciembre de 1994, la información fue obtenida del expediente de cada paciente, en donde se obtuvieron: edad, sexo, cuadro clínico, diagnóstico clínico e histopatológico, auxiliares de diagnóstico, tratamiento y evolución.

FONDO HISTORICO

El rhabdomyosarcoma y sarcoma indiferenciado son comúnmente divididos en 6 tipos histológicos convencionales: Virchow (1821-1902) separa los sarcomas de tejidos blandos y hueso de otras formas de cáncer como los epiteliales y los hematológicos. Weber describe el rhabdomyosarcoma como una entidad separada en 1984 en un reporte de un hombre de 21 años con una recurrencia de las amígdalas. La primera descripción de un conjunto de casos, apareció en 1946 con la Landmark publication por A.P Stout quien siguió a un reporte por Paek's de una diversidad clínica y patológica de tumores que surgieron en tejidos blandos somáticos. (1,2) La descripción patológica de rhabdomyosarcoma como unidad es señalada por Horn y Enterline en 1958, quienes reportaron al rhabdomyosarcoma como un tumor maligno de tejidos blandos previamente designado como rhabdomyosarcoma embrionario en personas jóvenes así como sarcomas pleomórficos en personas mayores.

El rhabdomyosarcoma embrionario llamado así porque los tejidos simulan una inmadurez de músculo esquelético; ha sido dividido en la forma sólida o botroide. El rhabdomyosarcoma embrionario o sólido es aquel cuyas estructuras no están cubiertas por mucosa y es el que tiene mejor arreglo histológico. Con menor frecuencia se observa el rhabdomyosarcoma embrionario o botroide que surge de estructuras cubiertas con mucosa y que se presenta en las cavidades del cuerpo. Peete y Hauser revisaron la literatura del carcinoma de conducto auditivo externo y oído medio en 1941, dándole credibilidad a la primera descripción de este padecimiento hecha por Wildiroudout, Schwartze, Lucae y Kidd y otros alrededor de 1775. (3) En 1956 Riopelle y Theriault utilizaron el término rhabdomyosarcoma alveolar tomando en consideración el aspecto tisular del tumor y parénquima pulmonar microscópicamente normal. (4) De esta forma, Enzinger y Sharaki acumularon 110 pacientes con rhabdomyosarcoma alveolar en 1969. Por otra parte varios investigadores han descrito un sarcoma que surge de tejidos blandos histológicamente similar al sarcoma de Ewing de hueso. Las series retrospectivas con pacientes pediátricos empezaron a aparecer en las últimas décadas. La extensa lista de publicaciones puede ser hallada en artículos que hablan de rhabdomyosarcomas y de otros sarcomas de tejidos blandos. (1,6,11)

TEJIDOS CON
FALLA DE ORIGEN

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores del oído y hueso temporal ocurren con menos frecuencia en niños que en adultos y los sarcomas de tejidos blandos de oído, son las formas más comunes de cáncer, correspondiéndole el 7% de todos los casos que involucran el hueso temporal. (12)

El rabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más común en personas menores de 15 años, y ocupa el 5-8% de cáncer en los niños (12,13). En un estudio realizado en el Children of Hospital de Philadelphia que abarco 10 años, con 1482 pacientes diagnosticados con cáncer, se mostró que 122 casos (8%) fueron de sarcoma de tejidos blandos, del total que ocuparon el sarcoma y sarcoma indiferenciado que comprendió el 57% de los casos (14). Jenklin y Sonley reportaron el 71% de gente joven referida a esa institución para tratamiento de sarcoma de tejidos blandos y rabdomiosarcoma o sarcoma indiferenciado (15). De acuerdo al Third National Cancer Survey y que abarco 2 estados y 7 áreas metropolitanas en el periodo de 1969-1971 encontraron 130 casos de sarcoma de tejidos blandos en niños blancos y 9 en niños negros de un total aproximado de cinco millones y setecientos mil niños respectivamente. De estos, el 69.53% de los casos en niños blancos y 3.33% en niños negros correspondieron a rabdomiosarcoma. El porcentaje total fue de 8.4 casos de sarcoma de tejidos blandos por millón en niños blancos por año y 3.9 casos por millón en niños negros por año.

Se han reportado más de 100 rabdomiosarcomas de oído desde 1933 (16,17). En un estudio en Inglaterra, la incidencia de cáncer de hueso temporal fue similar tanto en mujeres 1/1,000.00 x año, como en hombres 0.6/1,000.00 de 1968 a 1977 (18). En los Estados Unidos en el periodo 1973-1984 los datos del Instituto Nacional de Cáncer observaron una incidencia similar (19). En varios estudios genéticos, aproximadamente 60%-70% de los tumores malignos del oído se originan del pabellón auricular, 20% a 30% del conducto auditivo externo y 10% del oído medio y la mastoides (19,20).

Breslow y Langhols, sumaron al registro en el mundo del cáncer la experiencia en el SEER Sobrevivida, Epidemiología y resultados finales, Programa del Instituto Nacional de Cáncer para niños con neoplasia (21). El rabdomiosarcoma fue en cierto modo menos frecuente que el neuroblastoma y el nefroblastoma (tumor de Wilms) y de alguna manera más frecuente en hombres, esto no tuvo una relación significativa en cuanto a la localización geográfica entre los cinco continentes ni tampoco reveló algún cambio en la incidencia de rabdomiosarcoma pediátrico en un periodo de 20 años, de 1958 a 1977. La información publicada señala que el rabdomiosarcoma y probablemente el sarcoma indiferenciado ocurren en todo el mundo.

El rabdomiosarcoma es un padecimiento que predomina en personas jóvenes menores de 21 años, sin que exista alguna diferencia inexplicable entre grupos étnicos. Esto es de alguna manera interesante, ya que existe una asociación entre la edad, el sitio del sarcoma primario y la histología del tumor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GENETICA

Los reportes del surgimiento del rhabdomiocarcinoma como una vesícula congénita del pulmón en dos niños con nevocarcinoma de Gordin en un síndrome de carcinoma celular y de varios niños con síndrome de feto/alcohol o neurofibromatosis sugieren una base genética (19,20). La asociación con neurofibromatosis tiene una intrigante porque pacientes que han desarrollado sarcoma neurogénico pueden tener evidencia de diferenciación rhabdomiocarcinomatosa en la masa tumoral, la entidad patológica maligna como lo es el tumor de tritón maligno, puede ser encontrado con pacientes que padecieron neurofibromatosis (21,22). Un reporte describe un rhabdomiocarcinoma embrionario en dos tumores de rama periférica maligna en tres generaciones de una familia con neurofibromatosis (23).

En suma, se han reportado casos aislados de rhabdomiocarcinoma como en el síndrome de Rubenstein-taybi y síndrome de Roberts (24,25). Las anomalías del sistema nervioso central y del tracto genitourinario parecen incrementar su frecuencia en niños con rhabdomiocarcinoma (24). Así mismo se han descrito varias familias con múltiples tumores incluyendo rhabdomiocarcinoma. La asociación entre el cáncer de mama y sarcoma de tejidos blandos, fue descrita inicialmente por Lee y Fraumeni en 1969 (26,27).

Una asociación similar a la observada en Inglaterra fue el surgimiento de cáncer de mama en madres de niños con sarcoma de tejidos blandos (28,29). Otros reportes del incremento en la ocurrencia de familiares con rhabdomiocarcinoma, Glioblastoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer adrenocortical se han reportado (30,31). Una forma de herencia autosómica dominante para la predisposición de sarcoma de tejidos blandos y otras formas de cáncer fue sugerida en algunas de estas familias. La alta asociación de una segunda neoplasia maligna en sobrevivientes de niños con sarcoma de tejidos blandos y cáncer de primer grado es relativa (32). Malkin y colaboradores, describieron una mutación germinal en el gen E P 53 como un gen de tumor supresor del cromosoma 17 que ocurre en las formas autosómicas dominantes en cinco familias con síndrome de Li y Fraumeni (33). Sin embargo, la mutación exacta difiere entre las varias familias, ya que la misma mutación fue descubierta entre miembros de la misma familia afectada con los componentes tumorales del síndrome de Li y Fraumeni. Para estudiar la citogenética de los sarcomas de tejidos blandos en pacientes portadores de esta neoplasia se han seguido examinando sistemáticamente en un periodo de 10 a 15 años, coincidiendo con el desarrollo de técnicas de bandejo que permiten la caracterización detallada de las anomalías cromosómicas y el reporte de estos tumores, siendo los datos limitados probablemente por la baja incidencia de los mismos. Dos especímenes tumorales de dos niños con rhabdomiocarcinoma embrionario y dos rhabdomiocarcinomas alveolares de adultos se estudiaron para anomalías cariotípicas (34,35) (Cuadro 1). La posible relación entre las anomalías cromosómicas y las alteraciones en la expresión de oncogenes ha sido estudiada, la larga sobrevida en análisis de cromosomas de humanos con rhabdomiocarcinoma fue reportada por Wang-wuu y colaboradores, ellos descubrieron la traslocación 12 a 13 en cuatro de siete pacientes con rhabdomiocarcinoma alveolar y dos cromosomas extras en ocho de nueve pacientes con rhabdomiocarcinoma embrionario (36). Douglas y colegas reportaron la traslocación T2 a 13 y Q35 Q14 en otras variaciones de rhabdomiocarcinoma alveolar (37,38). Scoble y colaboradores

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

descubrieron posteriormente una heterogeneidad constitucional en el brazo pequeño del cromosoma 11 ⁽⁹⁾. Both Scrable y Hiti observaron que en el músculo esquelético del gen myoD-1 es también un brazo pequeño del cromosoma 11p, pero esto es distinto del impuesto en el locus del gen 11p, para rbdmiosarcoma, las investigaciones se han centrado en la examinación del tejido tumoral para alteraciones en genes supresores de tumor, como en el gen p53 y el retinoblastoma gen Rb ^(40,41,42,43). Los defectos en el gen p53 aparecen más frecuentemente en el 45% comprometiendo al gen Rb. La impresión del genoma también puede jugar un papel importante ⁽⁴⁴⁾. Otras apreciaciones para cambios en protooncógenos y descripciones en amplificaciones de N-myc en algunos casos de rbdmiosarcoma ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. El gen gly fue amplificado en uno de tres estudios de rbdmiosarcoma por Roberts y colaboradores ⁽⁴⁷⁾ y cinco de 14 rbdmiosarcoma embrionario se observaron con mutaciones en puntos de genes en las N-ras o K-ras ⁽⁴⁸⁾. La evidencia de mutación en rbdmiosarcoma y sarcomas indiferenciado es en cuanto a las anomalías genéticas importante, por lo que hay que tenerlo como base.

CUADRO No. 1

TIPO DE TUMOR	EDAD DEL PACIENTE	ANORMALIDAD CROMOSOMICA
RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO	7 AÑOS	5q+ 9q+ 16pt 17pt.
RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO	12 AÑOS	2,6,8,12,13,18,20,21 del(1)
RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR	22 AÑOS	Traslocación (2;13) tres 2q+ del (13)
RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR	32 AÑOS	Traslocación (2,13) (q37,q14)
RABDOMIOSARCOMA	NIÑOS	Traslocación (1; 3) 3p 21 punto de ruptura
RABDOMIOSARCOMA	NIÑOS	Traslocación (1; ?) 3p 21 punto de ruptura
SARCOMA INDIFERENCIADO	23 AÑOS	Traslocación (X; 18)
CÉLULAS ESPINOSAS	59 AÑOS	Traslocación (X; 18)

Pizzo PA. Ref. 19

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PATOGENESIS CELULAR Y MOLECULAR

La causa del rhabdomyosarcoma y sarcoma indiferenciado es aun desconocida, la radioterapia puede producir primaria y secundariamente sarcomas en tejidos blandos y hueso, más frecuentemente reportado es lo concerniente a sarcoma secundario en adultos después de radiación en cáncer de mama y otras neoplasias epiteliales (49,50). También se han reportado en varios pacientes sarcomas secundarios de hueso y tejidos blandos tratados con radiación en cáncer pediátrico en quienes se les aplico también quimioterapia (51,52). Quizás por un incremento en el efecto de la radiación la administración de la actinomicina D ha sido asociada con un alto riesgo de malignidades secundarias en niños⁵³. Una predisposición genética para cánceres secundarios sobre todo en niños con una forma genética de retinoblastoma se puede asociar con un incremento del riesgo de rhabdomyosarcoma en áreas radiadas y regiones distantes del cuerpo (54). Koufos y col. documentaron disminución de heterogenicidad del cromosoma 11p en rhabdomyosarcoma de tejidos en dos pacientes comparados con testigo normal, esto sugiere que existe un mutante alelo que puede causar rhabdomyosarcoma y otros dos tumores embrionarios como tumor de Wilms y Hepatoblastoma (55). Los oncogenes N-rab han sido descubiertos en el Rb en la línea celular de rhabdomyosarcoma humano (56). Se ha postulado una relación entre la exposición a ácidos fenoxiacéticos o clorofenoles y el desarrollo de sarcomas de tejido blandos en adultos (57,58,59,60,61). En niños los hallazgos en rhabdomyosarcoma o sarcoma indiferenciado pueden ser menos relevantes ya que estos tienen menos posibilidad de estar expuestos. Hay información preliminar disponible de un estudio control de 33 casos de niños con rhabdomyosarcoma en Carolina del Norte, incluyendo una asociación estadísticamente significativa entre rhabdomyosarcoma en niños y padres fumadores (pero no madres). Esto sugiere que los carcinógenos de los cigarrillos, los cuales causan mutaciones en las células espermatíticas, pueden estar implicados. En resumen, los casos de rhabdomyosarcoma tuvieron más exposición a químicos en el medio ambiente que los casos control (62). Un estudio control de casos en mujeres blancas en Kansas, quienes tenían 21 años de edad o más indicaron que el uso de cloranfenicol, en fumadoras poco frecuentes o trabajadoras con productos de madera puede estar asociado a un incremento de riesgo de desarrollar sarcoma de tejidos blandos en el adulto (63). Dos estudios controles de casos en niños europeos, sugieren que la toxemia materna en el embarazo y el uso de antibióticos inmediatamente después del nacimiento o ciertas ocupaciones del padre o de la madre pueden estar relacionadas a un incremento en el riesgo de desarrollar sarcoma de tejidos blandos en la infancia (64,65). El IRS (Estudio Intergrupar de Rhabdomyosarcoma) llevo a cabo un estudio epidemiológico amplio en los Estados Unidos y los resultados son accesibles. Un resumen de información epidemiológica primaria para adultos, se publico en 1989 (66).

Hay varias formas de sarcoma de tejidos blandos que aparecen en animales después de la exposición a agentes nocivos, tales como virus y químicos. El metilcloranteno, etilnitrosurea, sulfito de níquel y otros químicos son capaces de inducir a sarcomas de tejidos blandos en varias especies de animales (67,68). La inyección de sulfito de níquel ha producido rhabdomyosarcoma testicular, lo cual es interesante porque los testículos normalmente no contienen células de músculo estriado y porque el sarcoma paratesticular ocurre en humanos (69).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los virus pueden causar sarcomas de tejidos blandos en ratones y otros roedores, gatos y monos lanudos⁽⁵⁷⁰⁾. La existencia de virus tumorales en animales, encaja con la evidencia implicando al virus Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt y virus en linfocitos T humanos , algunas formas de leucemia que sugieren causas virales de otras formas de cáncer humano , incluyendo al sarcoma indiferenciado y rhabdomyosarcoma que pueden encontrarse^(71,72). Las investigaciones en biología molecular y celular y la cinética de crecimiento del sarcoma indiferenciado y rhabdomyosarcoma son relativamente limitadas comparadas con las de leucemia o linfoma de Burkitt. Varias líneas celulares a largo plazo, derivadas de rhabdomyosarcoma fueron establecidas hace 20 años^(73,74). En estudios inmunológicos recientes, se encontró que los pacientes con rhabdomyosarcoma tenían circulando en sangre periférica linfocitos que fueron citotóxicos a células tumorales cultivadas; en un caso los linfocitos de una mujer sana, inhibieron el crecimiento de células de rhabdomyosarcoma cultivadas tomadas de su hermana gemela idéntica.^(75,76) Otros estudios han descrito inhibición de inmunidad celular de sarcoma específico por suero de pacientes portadores de sarcoma progresivo.⁽⁷⁷⁾ Los ratones con rhabdomyosarcoma inducido por metilcolantreno producen factores sericos que inducen la respuesta mitogénica de células linfoides, sugiriendo que el crecimiento tumoral y la inmunosupresión están de alguna forma relacionadas.^(78,79)

Los estudios de cinética celular se han conducido usando líneas celulares de humano y rata derivadas de rhabdomyosarcoma.^(80,81) Las líneas celulares de rhabdomyosarcoma producen procolágeno y varias clases de glicoproteínas de superficie celular involucradas en interacción célula-célula.^(82,83) Las células de rhabdomyosarcoma cultivadas también pueden producir varios promotores de crecimiento y factores inhibidores de crecimiento.^(84,85) El DNA extraído de células de sarcoma humano puede transformar células 3T3 y fibroblastos humanos.^(86,87) En un estudio, la evidencia sugiere que el factor transformante fue un virus RNA tipo C.⁽⁸⁸⁾ Las células humanas de rhabdomyosarcoma cultivadas han producido factor de crecimiento de fibroblastos básicos, lo cual promueve el crecimiento de células tumorales y la neovascularización.⁽⁸⁹⁾

La evaluación citofluorométrica de DNA contenidas en células tumorales ha demostrado una variedad de patrones aneuploides de DNA en rhabdomyosarcoma embrionario parece ser la regla pero hay diferencias acerca de la significancia pronóstica de estos hallazgos.^(90,91) Shapiro y col. Correlacionaron células tumorales ploidés, subtipos histológicos, y el resultado de tratamiento en niños con rhabdomyosarcoma. Encontraron que células tumorales hiperploides aparecen principalmente en rhabdomyosarcoma embrionario cuyo resultado fue favorable relativamente; comúnmente el rhabdomyosarcoma alveolar tiene un patrón casi tetraploide y un peor pronóstico. Los tumores que contienen DNA diploide tienen el pronóstico más pobre.⁽⁹²⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNOSTICO Y PRESENTACIÓN CLINICA

Puede ser extremadamente difícil establecer un diagnóstico de rhabdomiocarcinoma. El rhabdomiocarcinoma abarca cerca del 50% de los sarcomas de tejidos blandos en niños y un 7% en oído. Otras entidades mejor caracterizadas, como sarcoma sinovial, fibrosarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas y hemangiopericitoma, son de fácil diagnóstico, aunque pueden ser confundidas ocasionalmente con rhabdomiocarcinomas.

Otras posibilidades incluyen el sarcoma de Ewing extraóseo y los tumores neuroectodérmicos primarios de tejidos blandos. Este espectro sobrepuesto de apariencias histológicas, encaja con la tendencia del rhabdomiocarcinoma de ser muy poco diferenciado, requiriendo técnicas diagnósticas auxiliares en estos casos.

Las características histopatológicas del tumor apreciadas en microscopia de luz son de poca utilidad: estrias cruzadas simulando músculo estriado, que parecen ser sin embargo un análogo neoplásico del tumor (93,94). Estas estrias cruzadas a menudo son inaparentes en tinciones de rutina, pero pueden acentuarse en tinciones especiales tales como ácido fosfotungstico.

El diagnóstico inmunocitoquímico del rhabdomiocarcinoma emplea anticuerpos confiables dirigidos contra músculo esquelético y otras proteínas miogénicas que incluyen proteínas específicas de músculo tales como miosina de músculo esquelético, mioglobina, creatinquinasa (enzima MM) actina de músculo esquelético y proteínas de banda Z (95,96,97,98). Estos anticuerpos pueden ser extremadamente útiles para establecer el diagnóstico, porque aun con una escasa cantidad de células malignas detectadas en un campo de cientos de células, puede ser de valor diagnóstico. Su valor relativo en el diagnóstico ha sido fuente de algunas discusiones, pero algunos están de acuerdo que la actina específica de músculo y la desmina son los únicos anticuerpos útiles, aunque deben ser probados por otros marcadores porque no son específicos para músculo esquelético. Los reportes del grupo del Estudio Intergrupar de Rhabdomiocarcinoma sobre la utilidad de anticuerpos múltiples y fijos, en el diagnóstico de rhabdomiocarcinoma de la infancia y sarcomas de la misma familia, demuestra que la antidesmina y actina específica para músculo fueron muy útiles (99).

El examen citológico de especímenes de aspiración con agujas delgadas e inmunocitoquímica también puede ser usados para establecer el diagnóstico o documentar tumor residual o recurrente, pero la poca muestra obtenida con esta técnica, descartan el uso de investigaciones potencialmente importantes de DNA y análisis de cromosomas, lo cual eventualmente puede llegar a ser crítico en juicio de pronóstico y planeación del tratamiento. (100). Estos mismos anticuerpos pueden emplearse en la detección de células activadas fluorescentes y clasificarlas para diagnóstico, y pueden ser de utilidad para purificar la médula ósea (101,102).

El microscopio electrónico ha sido extremadamente útil en el diagnóstico de rhabdomiocarcinoma, especialmente cuando los tumores son primitivos, dado que la diferenciación de otros sarcomas de tejidos blandos es fundamental. El aspecto característico es el que se presenta con diferenciación sarcomerica (p.e paquetes de actina-miosina, material de banda Z), e incluso de filamentos únicos de 16nm de miosina de músculo esquelético lo cual es de valor diagnóstico (103,104).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desafortunadamente la situación actual es mucho más difícil; la mayoría de los casos de rhabdomyosarcoma son diferenciados más fácilmente mediante microscopia de luz complementada con inmunoquímica. En algunos casos el empleo de microscopio electrónico puede clarificar los resultados ambiguos. Esta consideración es especialmente cierta para el rhabdomyosarcoma primitivo y otros tumores comúnmente catalogados como "pequeñas células tumorales periféricas", motivo frecuente de diagnóstico difícil; no obstante, el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, podría resolver este problema (104,105, 106). En algunos casos la rebiopsia después de la quimioterapia puede ser diagnóstica ya que el tumor se diferencia en su forma celular posterior al tratamiento. (107)

En cuanto a la presentación clínica de los tumores con localización ótica, estos a menudo simulan un padecimiento otológico supurativo crónico. Con frecuencia el cáncer que surge del oído no es confirmado sino hasta seis meses después del seguimiento de los síntomas (Ussmuller J. y cols) (108)

William I Kunhel y cols. (109) diseñaron una tabla de presentación de síntomas en cáncer de conducto auditivo externo y hueso temporal. (cuadro 2)

CUADRO 2

SÍNTOMAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
OTORREA	396	61
OTALGIA	396	51
MASA EN CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO	113	37
HIPOACUSIA	336	29
MASA PERIAURICULAR	130	19
PARÁLISIS FACIAL	441	16
VERTIGO	80	15
TINITUS	156	11

Tomada: William I Kunhel Diseases of the external auditory canal Vol 29 No. 5 1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION DEL TUMOR

Después de que se establece el diagnóstico de rhabdomioma, surge el problema de clasificarlo, las fallas para apreciar más o menos las formas agresivas de la enfermedad tiene el potencial de resaltar en un sobre tratamiento o bajo tratamiento en protocolos que son armas de alto y bajo riesgo, tales como algunos protocolos anteriores del grupo para el Estudio Intergrupar del Rhabdomioma y más recientemente y el más aceptado el de la Universidad de Pittsburgh para carcinomas de oído, en el que se incluye; Localización del tumor en el hueso temporal, grado de invasión ótica y cambios patológicos en el oído.^(10,11)

Los antecedentes de clasificación del rhabdomioma son confusos. Inicialmente, solo el rhabdomioma del adulto (pleomorfo) fue reconocido.⁽⁸⁾ más tarde, se aprecia que el tumor fue mucho más frecuente en niños que en adultos.⁽¹⁰⁾ El diagnóstico de rhabdomioma en adultos a sido eventualmente abandonado, porque los sarcomas del adulto ahora son más comúnmente diagnosticados como histiocitoma maligno pleomorfo.^(10,11) Rhabdomioma juvenil es un termino que comprende todas las formas de rhabdomioma de la infancia incluyendo las dos formas más comúnmente reconocidas, embrionario y alveolar.

La apariencia histológica de la mayoría de los casos de rhabdomioma es bastante característica para llegar al diagnóstico tales como embrionario y alveolar.⁽¹²⁾ Los casos más primitivos a veces tienen que recurrir a las técnicas discutidas inicialmente para establecer el diagnóstico de rhabdomioma. El rhabdomioma botrioidal, es casi exclusivamente un tumor de niños, histológicamente es solo una variación de rhabdomioma embrionario.

El rhabdomioma pleomorfo (del adulto) es muy raro en niños. Sin embargo, estas entidades reconocidas cuentan para no más de un 81% en los casos tomados en el grupo para el Estudio Intergrupar del Rhabdomioma -I y del grupo para el Estudio Intergrupar del Rhabdomioma -II, ^(12,13) el otro 19% y aun más el 81% están sujetos a controversia, acentuadamente por la falla de un esquema de clasificación histológico convencional para predecir el comportamiento clínico con un alto grado de seguridad. Los tipos convencionales de rhabdomioma y su relación con la edad del paciente, sitio primario y frecuencia de aparición se muestran en el (cuadro 3).

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

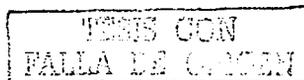
CUADRO NO. 3

TIPO PATOLÓGICO	SITIOS PRIMARIOS PREDOMINANTES	FRECUENCIA(%)	RANGO DE EDAD
RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO	CABEZA CUELLO Y TRACTO GENITO URINARIO	57	3-12 AÑOS
RABDOMIOSARCOMA BOTROIDE	VEJIGA NASOFARINGE Y VAGINA	6	0-8 AÑOS
RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR	TRONCO Y EXTREMIDADES	19	6-21 AÑOS
SARCOMA INDIFERENCIADO	TRONCO Y EXTREMIDADES	10	6-21 AÑOS
OTROS	TRONCO Y EXTREMIDADES	8	6-21 AÑOS

Gaiger y cols. Experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma 1981.

La falta de significación pronóstica asociada con el diagnóstico convencional de rhabdomyosarcoma embrionario y alveolar ha impulsado a investigar la validez de los criterios usados para hacer aquellas distinciones. Bale y asociados (20) piden 70% del tumor para tener un patrón alveolar abierto, para el diagnóstico de rhabdomyosarcoma alveolar; los criterios del grupo para el Estudio Intergupal del Rhabdomyosarcoma -I y del grupo para el Estudio Intergupal del Rhabdomyosarcoma -II, especifican 50%, el grupo para el Estudio Intergupal del Rhabdomyosarcoma-III requiere criterios para un diagnóstico de rhabdomyosarcoma alveolar si se encuentra cualquier patrón alveolar de este, sucede que un patrón de tejido alveolar abierto puede no ser suficiente para el diagnóstico, otras investigaciones han sugerido una investigación amplia de la histología y pronóstico del rhabdomyosarcoma, esto parece garantizar el mayor conocimiento sobre variantes sólidas de rhabdomyosarcoma alveolar ya que histológicamente no se reconocen fácilmente como rhabdomyosarcoma alveolar en ausencia de alvéolos abiertos. Dado que no hay un esquema de clasificación aceptado unánimemente para rhabdomyosarcoma, un panel de trece patólogos de Estados Unidos y Europa, bajo auspicio del Instituto Nacional del Cáncer-Programa de evaluación de la Terapia del Cáncer (NCI-CTEP) y el Estudio Intergupal del Rhabdomyosarcoma, revisaron un estudio ciego de 800 casos de los archivos del material de patología del grupo para el Estudio Intergupal del Rhabdomyosarcoma-II y determinaron que cualquier característica histológica citológica era pronóstica. Por primera vez, todos los grandes sistemas actuales en uso han sido comparados, analizados y evaluados con relación a los resultados con pacientes en un protocolo estandarizado.

La meta fue desarrollar un sistema universal para la clasificación pronóstica del rhabdomyosarcoma de la infancia. Una versión de selección del esquema, comparado con el esquema existente actualmente en uso son los estudios del grupo para el Estudio Intergupal del Rhabdomyosarcoma(Cuadro 4).



CUADRO NO. 4

CLASIFICACION CONVENCIONAL	CLASIFICACION DRAFT	OBSERVACIONES
BOTROIDAL	BUEN PRONOSTICO (I) BOTROIDAL LEIOMIOMATOSO	Músculo liso, células espinosas, tumor y fibrosis. Sobrevida comparable con sarcoma botroides agregado a una categoría de mejor pronostico.
EMBRIONARIO	PRONOSTICO INTERMEDIO (II) EMBRIONARIO	Es aceptable patrón no alveolar, puede ser un estroma rico, tumor de células espinosas.
ALVEOLAR	PRONOSTICO POBRE(III) ALVEOLAR ALVEOLAR SÓLIDO RMS PRIMITIVO	Cualquier patrón alveolar, misma citología, patrón no alveolar similar pero miogénesis rara detectable por inmunocitoquímica
SARCOMA DE HISTOLOGIA INDETERMINADA SARCOMA INDIFERENCIADO SARCOMA EXTRAOSEO DE EWINGS	PRONOSTICO RESERVADO (IV) SARCOMA DE EWING EXTRAOSEO. SARCOMA INDIFERENCIADO. DEFINIDOS COMO NO RABDOMIOSARCOMAS EJEMPLO: SINOVIOSARCOMA.	Todos son no-rabdomiosarcomas pero esta demostrado que se incluyen en III.

Tomado del International Soft-tissue Sarcoma Pathology Classification Committee

Más recientemente se han adicionado grupos para la clasificación de carcinoma del hueso temporal como en el caso de la Universidad de Pittsburgh en el que se clasificaron los estadios radiográfico-patológicos del carcinoma primario de oído de células escamosas.⁽¹¹⁾ Aunque similares superficialmente al esquema convencional, los criterios específicos para inclusión en una categoría dada resultan en recolocación de casos de otros grupos. Después de la reclasificación, la significancia pronostica histológica emerge de los mismos casos del grupo para el Estudio Intergrupar del Rabdomiosarcoma -II previamente hecho, indicando los criterios revisados que relacionan realmente resultados clínicos. Arriaga y cols propusieron un sistema de clasificación, este sistema refleja la observación de la extensión

TIENE CON FALLA DE ORIGEN

primaria del tumor, siendo este el mayor factor pronostico para cáncer de conducto auditivo externo.(cuadro 5)

CUADRO NO. 5

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
T1	Tumor limitado al CAE con erosión ósea o evidencia de extensión a tejidos blandos.
T2	Tumor con límite de erosión al canal auditivo externo (espesor incompleto) o hallazgos radiológicos con límites consistentes (<0.5cm) involucrando tejido blando.
T3	Tumor que erosiona el canal auditivo externo (espesor lleno) con límite <0.5cm involucrando tejido blando y oído medio y/o mastoides o causando parálisis facial en su presentación.
T4	Tumor erosionando la coecla, ápex petroso, pared medial del oído medio, canal de carótida, foramen yugular o dura o con extensión (> 0.5cm) involucrando tejidos blandos.
N	Involucro de nodos linfáticos, es un hallazgo de pobre pronostico y automáticamente el paciente pasa a una mayor categoría (por ejem: Estadio III [T1,N1] o estadio IV [T2,3,4] N1).
M	Metástasis a distancia indica un pronostico pobre e inmediatamente coloca al paciente en la categoría de estadio IV

Arch Otolaryngology Head Neck Surg 120:1228-1232-1994

El desarrollo biológico del rabdomyosarcoma y sarcoma indiferenciado, los cuales parecen ser similares, han estado en escrutinio durante los últimos 30 años así como las técnicas de tratamiento realizadas. Últimamente, el conocimiento de la evolución de estos tumores fue limitado por su relativa poca frecuencia; aún en grandes instituciones puede aumentar no más de 10 a 15 casos por año. Las limitaciones también fueron impuestas por la variedad de sitios primarios y categorías histológicas y antes del descubrimiento de agentes quimioterapéuticos efectivos, por el hecho que la mayoría de niños con estos tumores mueren dentro de los 2 años subsiguientes al diagnóstico, comúnmente por metástasis en pulmón o médula ósea. (10)

La experiencia con rabdomyosarcoma y sarcoma indiferenciado ha dejado un amargo sabor de boca ahora como hace 20 años. Soule y cols encontraron solo 19 sobrevivientes de un grupo de 102 niños tratados en Clínica Mayo de 1950 a 1965 por rabdomyosarcoma (15 vivían en el 75) o sarcoma indiferenciado (4 de 27). (11) Kilman y cols reportaron una cifra de sobrevivencia de solo 14% en cinco años para niños con rabdomyosarcoma manejados con medidas indicadas inicialmente para erradicar el tumor local (p.e remoción quirúrgica radioterapia o ambos) sin multiagentes quimioterapicos sistémicos después del diagnóstico. (12)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Jaffe y cols en 1970 reportan 40 niños con tumor de hueso temporal y mastoides con una sobrevida a 2 años⁽¹¹⁾, una cifra de sobrevida del 36% en 5 años fue reportada por Myers y cols de 107 niños blancos tratados entre 1965 y 1969 en varios sitios de los Estados Unidos. Otros centros reportaron cifras de cinco años de sobrevida que varían del 10% al 30% antes de la introducción de multiagentes quimioterápicos estándar ^(120,121). Una etapa prequimioterapéutica con cifra de sobrevivencia del 31% en cinco años se reporto por Flamant y asociados de Villejuif en Francia ⁽¹²²⁾. En este estudio a 15 años, realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" la tasa de sobrevida de 4 pacientes a 15 años fue de 77%. Todos los investigadores informan que una cifra elevada (65% a 89%) de las metástasis eventuales y a menudo las medidas quirúrgicas solas pueden no erradicar el tumor local, porque muchos de los tumores aparecen en la cabeza y cuello, donde la extirpación quirúrgica completa no es posible.^(123,124)(cuadro 6)

CIFRAS DE SOBREVIDA PARA RABDOMIOSARCOMA EN DIFERENTES SERIES

CUADRO 6

AUTOR	NUMERO DE NIÑOS	PERIODO DE TIEMPO QUE SE ESTUDIO	PORCENTAJE DE SOBREVIDA
Myers y cols U.S.A 1975	107	5 AÑOS	36%
Flamant y cols. Francia 1984	345	5 AÑOS	31%
De la Torre y cols 1994 México	4	14 AÑOS	77%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO

El rabdomiosarcoma y sarcoma indiferenciado caen dentro de tres grandes subgrupos. Uno al que le corresponde aproximadamente el 25% de los sarcomas de cabeza y cuello aparece en la orbita; 50% en otros sitios parameningeos; y el 25% restante en piel cabelluda, cara, mucosa bucal, oro faringe, laringe y cuello. La relación por sexo es casi igual y la edad media al momento del diagnóstico es aproximadamente de 6 años. (12)

Los tumores del párpado de la orbita producen proptosis y ocasionalmente oftalmoplejia (13,14); los tumores en este sitio se diagnostican tempranamente, antes de que la diseminación a distancia tenga lugar. La invasión de linfáticos regionales es poco común probablemente por que las orbitas tienen escaso drenaje linfático. Los sarcomas parameningeos no orbitales aparecen más comúnmente en la nasofaringe y senos paranasales, oído medio y región mastoidea y fosa infratemporal pterigoidea. Estos tumores comúnmente producen obstrucción nasal, o de los senos, con o sin descarga muco purulenta y algunas veces sanguinolenta. La parálisis de los nervios craneales algunas veces indican extensión directa hacia las meninges. (12,15) La hipertensión sistémica, vómitos y cefalea pueden ser el resultado del crecimiento intracraneal del tumor después de erosionar el hueso contiguo en la base del cráneo. (12) Estos tumores también pueden diseminarse a distancia, principalmente a pulmones y hueso. (16)

Los sarcomas craneocervicales aparecen en otras áreas además de las orbitas y sitios parameningeos y generalmente cursan sin dolor, crecimiento lento y progresivo y tienden a localizarse (11,12).

El diagnóstico específico para tumores primarios de cabeza y cuello debe incluir TAC con contenido craneal, senos paranasales y región paraespinal, punción lumbar para proteínas, cuenta celular y citología.

La intervención quirúrgica habitual es biopsia insicional para el diagnóstico, la total remoción del tumor a menudo no es fácil.

Los tumores de oído y hueso temporal ocurren menos frecuentemente en niños que en adultos (7). En contraste al predominio de tumores epiteliales en adultos, las neoplasias malignas que involucran hueso temporal en niños son principalmente sarcomas de tejidos blandos primariamente rabdomiosarcoma. Aproximadamente el 7% de todos los casos de rabdomiosarcoma involucran el hueso temporal (17,18) más de 100 rabdomiosarcomas de oído se han reportado desde 1933 (20,21). La mayoría de pacientes con rabdomiosarcoma de hueso temporal se presentan entre 1 a 12 años de edad con síntomas de otalgia y otorrea (20) La prevalencia de estos síntomas en niños con tratamiento de infección de oído a menudo resultan en retraso en el diagnóstico del tumor.

Aproximadamente 50% de pacientes tienen hallazgos neurológicos en el tiempo del diagnóstico, siendo esto de alta incidencia de invasión meníngea. (18,22)

El intergrupo para el estudio de rabdomiosarcoma (IRS I-V) recomienda la terapia multimodal con resección quirúrgica seguida por quimioterapia y radioterapia. (19)

En caso que el tumor no se pueda extirpar totalmente la cirugía se limita a biopsia para confirmar el diagnóstico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los diagnósticos diferenciales del rabdomiosarcoma y sarcoma indiferenciado incluyen otras entidades oncológicas y una gama de condiciones no oncológicas. Los traumatismos pueden producir una masa alargada en los tejidos blandos, especialmente sobre las extremidades, cara o tronco.

Generalmente el antecedente de un accidente es posible, y un hematoma asociado es blando y pálido. Los sarcomas comúnmente no son blandos y no dan un matiz común particular a los tejidos superficiales o profundos de la piel. El crecimiento de una masa no blanda, especialmente sin un antecedente claro de trauma, debe alertar siempre al examinador a considerar la biopsia especialmente si la expansión se confirma en observaciones repetidas en 1 a 2 semanas. Una masa en oído puede producir obstrucción o descarga por lo que se indica una biopsia, si una extracción quirúrgica se realiza de forma completa, se evita la mutilación.

La biopsia debe ser considerada cuando un niño tiene una masa que progresa, aun si la región afectada esta blanda y el paciente esta febril (si los estudios para infección no han sido positivos) porque una neoplasia tratable puede ser la alteración subyacente.⁽¹⁰⁾

Otras neoplasias malignas de la infancia pueden simular rabdomiosarcoma o sarcoma indiferenciado, ocasionalmente el rhabdomyosarcoma o colección de histiocitos (p.e histiocitosis de células de Langerhans) pueden producir proptosis unilateral - por lo cual debe ser biopsiado para establecer el diagnostico correcto.⁽¹¹⁾

Después del diagnostico de rabdomiosarcoma o sarcoma indiferenciado y aun sin contar con material patológico confirmatorio, se deberán solicitar varios estudios clínicos y radiológicos para determinar la lesión y observar la evidencia de diseminación. El examen físico que se realice debe ser completo con atención especial a las estructuras linfáticas regionales. Una vez realizado el diagnostico tumoral, se deberán realizar diversos exámenes generales de sangre tal como: Cuenta sanguínea completa, pruebas de función hepática y renal, además de electrolitos, calcio serico, fósforo y niveles de ácido úrico antes de la quimioterapia. Los pacientes con tumores primarios y metástasis a medula ósea pueden tener alterados los valores de sangre periférica, se deben considerar otros valores de la coagulación cuando existan datos de CID. Se deben realizar aspiración y biopsia de medula ósea aún en ausencia de metástasis obvia o de cuentas sanguíneas alteradas. El compromiso óseo puede reflejarse por hipercalemia.⁽¹²⁾

Los estudios radiográficos deben incluir estudios simples de la parte afectada y un estudio óseo referido incluso como el procedimiento más sensible.⁽¹³⁾ Los rastreadores nucleares usados con Tc-99m-difosfato pueden ser útiles en determinar en cualquier hueso que albergue depósitos tumorales metastáticos. Para el compromiso de cabeza y cuello, la tomografía computarizada con o sin contraste de aereamiento, para que el radiólogo evalúe el volumen de riesgo para invasión subclínica del tumor y planear las áreas de tratamiento.⁽¹⁴⁾

La técnica más actual es la Resonancia Magnética (RM) es muy prometedora como un adyuvante a los estándares de estudio en imagen.

Una de las ventajas de la RM es dar facilidad a la técnica de imagen para atenuar los artefactos óseos que pueden dar algunos problemas para detectar lesiones de áreas del hueso.⁽¹⁵⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRESENTACIÓN EN GRADOS O ESTADIOS

Considerar la extensión del tumor es necesario en cada paciente, porque la terapia y pronostico dependen del grado del cual la masa se ha extendido más allá del sitio primario, los pacientes con tumores localizados removibles quirúrgicamente tienen mejor pronostico que aquellos en los cuales la enfermedad ha producido metástasis detectable clinicamente. Se han realizado varios sistemas de estadios para estudio clínico del sarcoma pediátrico,^(1,2,3,4) muchos de estos estudios son quirúrgico-patológicos. Dada la importancia de la extracción quirúrgica (cuando es posible) como parte del tratamiento y aunque este acceso es practico, las opciones quirúrgicas varían y no son aplicables uniformemente, además algunos sistemas colocan a la enfermedad diseminada en estadio III y otros en estadio IV, llevando a la confusión.

Otra clasificación es el sistema TNM(Tumor, Nódulos, Metástasis), el cual se basa en determinar el pretratamiento del tumor existente, es ampliamente utilizado para estadificar tumores en adultos y también se ha aplicado en sarcomas pediátricos en Francia y Estados Unidos.^(1,2,3,4) El comité Del Intergupo para el Estudio de Rabdomiosarcoma desarrolló un sistema de estadificación quirúrgico patológico que se ha utilizado ampliamente desde el año 1972. En el sistema TNM el tamaño (amplitud de diámetro) y sitio del tumor primario es importante, así como cualquier estructura macroscópicamente invadida por el tumor. El tamaño y consistencia de los linfáticos regionales son importantes y se debe realizar un juicio clínico del compromiso tumoral de los linfáticos. Los resultados radiográficos y el examen de la medula se usan para determinar la presencia de metástasis. El subtipo histológico del tumor se obtiene de revisar las muestras patológicas, de esta forma los tumores pueden ser clasificados sin la variable quirúrgica. La probabilidad de infiltración a linfáticos regionales o a estructuras adyacentes varía con el sitio del tumor primario. La radioterapia se realiza a la región si el tumor compromete ganglios en el examen patológico. Cualquier crecimiento de ganglios linfáticos regionales en cualquier sitio deben removerse y enviarse a examen patológico para determinar si la radioterapia debe realizarse como parte del manejo subsiguiente del paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSIDERACIONES PRONOSTICAS Y TRATAMIENTO

La identificación de variables pronosticas es de mayor importancia en el desarrollo de los sarcomas y realizar ensayos clínicos de cuidados de esta entidad, la meta es mejorar la sobrevida de pacientes con rabdomiosarcoma y sarcoma, así como el resto de los tumores de oído, y reducir su morbilidad. Diversas variables pronosticas significantes se han identificado, la más importante parece ser del grupo clínico o extensión de la enfermedad al momento que se inicia la quimioterapia. Los pacientes sin metástasis detectada tienen mucho mejor pronostico que aquellos con la enfermedad diseminada. (10,15,16,17) Entre los pacientes con sarcoma localizado, aquellos cuyo tumor es extraído quirúrgicamente en su totalidad (grupo I) tienen mejor cifra de sobrevida que aquellos con lesiones residuales microscópicas o con escisión regional amplia (grupo II). A los pacientes con sarcoma residual amplio (grupo III) les va menos bien, pero tienen una mayor sobrevida comparados con aquellos con metástasis diagnosticadas.

El sitio primario es una variable pronostica importante por varias razones: la primera, la localización de un tumor determina los signos y síntomas que llevan al diagnostico, los tumores situados profundamente a menudo son grandes y presumiblemente tienen la posibilidad de diseminarse por un periodo de tiempo más largo que uno superficial rápidamente visible. Segunda; la probabilidad de diseminación linfática y hematógena varia con el sitio primario. Tercera; la localización tiene implicaciones para la terapia, el sitio primario también afecta la tolerancia de estructuras normales adyacentes para las dosis y volúmenes efectivos de radioterapia.

El tipo histológico del tumor es una variable importante, según el grupo para el Estudio Intergrupar del Rabdomiosarcoma, pacientes con rabdomiosarcoma y sarcoma indiferenciado tienen sobrevida más pobre los de tumor alveolar que aquellos con rabdomiosarcoma embrionario. (18) Ha habido discusión considerable acerca de la relativa importancia del sitio primario e histología, especialmente en casos de lesiones alveolares. Siguiendo análisis multivariabales en el extranjero indican que el sitio primario es más importante que la histopatología.

La variable pronostica más significativa es la respuesta al tratamiento porque aquellos quienes nunca alcanzaron la obliteración completa del tumor (p.e una respuesta total a la terapia) no sobrevivirán. La respuesta temprana al tratamiento parece relacionarse con un mejor pronostico. (19)

Hay tres modalidades reconocidas actualmente para el tratamiento de niños con cáncer de oído; remoción quirúrgica (si es factible), radioterapia para el control del tumor residual y quimioterapia sistémica.

El manejo quirúrgico primario es la forma más rápida de extirpar la enfermedad y siempre debe usarse si la función subsiguiente o cosmética no empeora en gran forma. El manejo quirúrgico esta relacionado a la localización y extensión del tumor y también se influye por preservar las estructuras y funciones vitales. Así es que en los sitios de cabeza y cuello la biopsia incisional (para diagnostico) y único procedimiento quirúrgico factible por la proximidad de vasos y nervios vitales así como consideraciones cosméticas o ambos. (20)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las complicaciones del manejo quirúrgico se relacionan al sitio del tumor, cualquier procedimiento que involucre el tejido subcutáneo y la piel como una escara o pérdida del tejido de la región de la cual el volumen del tumor es removido. La experiencia del cirujano es crítica en la ejecución de la operación adecuada. La disección radical de ganglios regionales es desalentadora por la cicatrización subsiguiente y el linfedema y porque no hay datos convincentes de que la disección ganglionar radical sea terapéutica en rhabdomyosarcoma y sarcoma indiferenciado pediátrico. La habilidad es importante sobre todo en la exploración quirúrgica de la lesión en cabeza y cuello, cuando los vasos y nervios importantes están estrechamente comprometidos.

Se han descrito una gran cantidad de estudios para el tratamiento de los tumores primarios de oído que han incluido la resección de hueso temporal total o en bloque, con tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia sin contar en alguno de estos con estadísticas significativas en cuanto al pronóstico de los pacientes y para cada caso se incluyen características histopatológicas diferentes.^{8,12,13,16,22,71)}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASOS CLINICOS

CASO NUMERO 1

Femenina de ocho meses de edad que acude al H.I.M.F.G por presentar un tumor retroauricular izquierdo de consistencia dura y violácea, a la que se realizo biopsia y estudio histopatológico reportándose LINFOMA LINFOBLÁSTICO. Dentro de los estudios de gabinete se realizo una politomografía de oído que se reportó con presencia de masa ocupativa confinada a partes blandas sin participación ósea. El estudio de medula ósea se reportó normal, así como líquido cefalorraquídeo. Inició quimioterapia 20 días después y un nuevo reporte de líquido cefalorraquídeo se identifico de aspecto turbio, de color opalino, coagulo negativo, película negativa, proteínas de 35mg%, glucosa 23mg%, leucocitos 963, con una diferencial de polimorfo nucleares de cero y mononucleares de 100%. Tres meses y siete días después, fallece bajo los diagnósticos de choque mixto, desequilibrio hidroelectrolítico grave por hipernatremia, síndrome linfoma-leucemia linfoblástica y septicemia con foco pulmonar y enteral así como desnutrición de tercer grado.

CASO NUMERO 2

Femenina de un año y seis meses de edad que acude, al H.I.M.F.G por aumento de volumen en la región preauricular izquierda y otalgia. Se sospecha masa tumoral por lo que se decide su resección. El estudio histopatológico fue compatible con RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR. La medula ósea se reportó como normal así como el estudio de líquido cefalorraquídeo. Se inició quimioterapia con adriamicina y vincristina así como radioterapia con cobalto 60, 5000 rads dosis tumor durante 6 semanas, con lo que se logra mantener asintomático durante 9 meses presentándose asintomático nueve meses después y hasta enero 94. Posteriormente falleció por complicaciones de la quimioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO NUMERO 3

Femenina de dos años y ocho meses de edad que acude al H.I.M.F.G por presentar tumoración retroauricular izquierda que deforma pabellón y conducto auditivo externo, con lesiones necróticas así como otorrea purulenta. Se considero el diagnostico de mastoiditis aguda con absceso subperiostico por lo que se trato inicialmente con mastoidectomia radical y drenaje de absceso. Los hallazgos transoperatorios fueron compatibles con neoplasia de hueso temporal. El estudio histopatológico reportó RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO ESTADIO III de mastoides izquierda. La medula ósea fue identificada como normal así como el resultado de líquido cefalorraquídeo. Recibió tratamiento con quimioterapia a base de actinomicina y vincristina así como radioterapia con bomba de cobalto 60, 5000 rads. Tuvo seguimiento durante seis meses y once días sin volver a acudir a su ultima cita, desconociéndose su evolución.

CASO NUMERO 4

Masculino de cuatro años de edad que acude al H.I.M.F.G por presentar aumento de volumen en región temporal izquierda así como protrusión del pabellón auricular ipsilateral, otalgia y otorrea. Se ingresa con diagnostico de mastoiditis y absceso subperiostico, por lo que se maneja con mastoidectomia radical más meatoconchoplastia, encontrándose tumor de aspecto granulomatoso en el conducto auditivo externo que se comunica con el oído medio y región retro y anterosuperior de pabellón auricular izquierdo. La mastoides se encontraba lisada, el tejido con destrucción de la tabla externa de la porción escamosa del temporal y exposición de la duramadre. El estudio histopatológico reportó RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO IZQUIERDO de mastoides y conducto auditivo externo. La medula ósea y líquido cefalorraquídeo se reportaron normales. La gamagrafia ósea mostró hipercaptación anormal del radiofármaco en el hueso temporal izquierdo y el resto del esqueleto normal. La gamagrafia hepato-esplénica con hígado normal y probable esplenomegalia. Inició tratamiento a base de quimioterapia con VIP,VCR,CFy ADR así como radioterapia con 42 creis en 25 sesiones. Se realiza tomografía axial computarizada de cráneo seis meses posterior al diagnostico, reportándose recidiva de tumor primario. Posteriormente falleció por progresión del tumor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el HIMFG, hospital de concentración nacional de tercer nivel de atención, con la recopilación de datos de 15 años, en el periodo comprendido de los años 1979 a 1994 encontrándose 4 casos de tumores primarios malignos de oído confirmados por método histopatológico. La edad de presentación oscila entre los 2 meses y los 4 años, encontrándose predominantemente rabdomiosarcoma en tres de los casos, lo que ocupó el 5-8% de todos los tumores en los niños del H.I.M.F.G. en la literatura mundial se reporta como promedio un 7% (4,5). De estos cuatro casos se presentó uno de linfoma linfoblástico como hallazgo interesante del estudio, ya que no se encuentran en la literatura nacional ni mundial primarios reportados de este tumor de oído en niños. La experiencia indicada por los resultados obtenidos en esta revisión tanto bibliográfica (25 años) como clínica (15 años) en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", corrobora el hecho de que los tumores primarios malignos de oído tienen una baja incidencia y su presentación clínica es variable.

La tumoración primaria más frecuente fue el rabdomiosarcoma embrionario presentándose en el 50% de los casos (2 de 4), así mismo se ha descrito que el rabdomiosarcoma alveolar es el tumor más frecuente en adolescentes, encontrándose en esta revisión como tumor primario maligno de oído en una lactante de 1 año y seis meses de edad como rabdomiosarcoma alveolar de región temporal izquierda estadio II.

La localización más frecuente del tumor fue del lado izquierdo en el 100% de los casos. No se relacionaron antecedentes heredo familiares de cáncer en el historial clínico. La presentación del tumor entre mujeres y hombres fue mayor en el sexo femenino con una relación mujer-hombre de 3:1 respectivamente.

La sobrevida global a 15 años fue de 77%, hasta los 15 años de revisión, sin embargo los fallecimientos posteriores y el escaso número de pacientes nos producen un sesgo importante por lo que obviamente no podemos concluir si existe o no una diferencia estadísticamente significativa.

La tasa real de incidencia en nuestro hospital fue de 3.4 x 100.000 egresos en 15 años.

En cuanto a la revisión bibliográfica los datos son concordantes en cuanto a la poca frecuencia de presentación, sin embargo esto no resulta tranquilizante, ya que deberemos permanecer alertas para el diagnóstico adecuado y temprano de esta entidad patológica, lo que nos permitirá un tratamiento oportuno, evitando con esto las secuelas ofreciéndole a estos pacientes una mejor calidad de vida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. Los tumores primarios malignos de oído ocupan un pequeño porcentaje dentro de los padecimientos oncológicos en la edad pediátrica (7%).
2. De las series reportadas el carcinoma y rabdomiosarcoma son los tumores primarios malignos más frecuentes, y aun la literatura no cuenta con mucha información para los pacientes en edad pediátrica.
3. El tumor primario de oído reportado en esta revisión como Linfoma Linfoblástico primario de oído en una niña de 8 meses de edad, es el primero reportado en la literatura mundial hasta ahora.
4. Existe un subdiagnóstico para los tumores primarios malignos de oído.
5. Es inminente conocer los aspectos clínicos para el diagnóstico temprano de los tumores primarios malignos de oído tales como; Otorrea crónica, otalgia, hipoacusia, parálisis facial y crecimiento tumoral.
6. Existe mejor sobrevida con el diagnóstico temprano de esta entidad.-
7. El pronóstico mejora cuando se utiliza la terapia combinada (cirugía, quimioterapia y radioterapia).
8. Existe información suficiente para la estadificación tumoral.
9. Existen bases genéticas importantes para el desarrollo de esta entidad, por lo que se hace necesario continuar esa línea de investigación.
10. La tasa de incidencia en el hospital es baja, sin embargo se requiere una serie más amplia para no tener error en la interpretación de resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

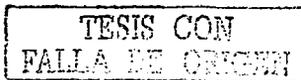
- 1.- Stout AP Rbdomiosarcoma of the skeletal muscels, Ann Surg 123:447-472 1946.
- 2.- Pack GT, Ariel IM: Sarcomas of the soft somatic tissues in infants and children. Surg Gynecol Obstet 98:675-686,1954.
- 3.- Wiatrak and Pensak Rbdomiosarcoma of the Ear and Temporal Bone Laryngoscope 99: November 1989 1188-1192.
- 4.- Young JL, Miller RW Incidence of Malignant Tumors in U.S Children J. Pediatrics 86,254-258. 1975.
- 5.- Kramer S, Meadows AT Janet P Evans AE. Incidence off, childhood cancer. Experience of decade in a population based registry. JNCI 70; 49-55. 1983.
- 6.- William I. Kuhel. Cancer of the external Auditory Canal and Temporal Bone. Otolaryngology Clinics of North America Vol. 29 No. 5 October 1996.
- 7.- Stobbe GD, Dargeon HW: Embbryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck in children's and adolescents. Cancer 3:826-836,1950.
- 8.- Argervall L, Enzinger FM: Extraskelletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer 36:240-251,1975.
- 9.- Soule EH, Newton W Jr.Moon TE, Tefit M: Extraskelletal Ewing's sarcoma: A preliminary review of 26 cases encountered in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 42:259-264. 1978
- 10.-Ruymann FB: Rhabdomyosarcoma in children and adolescents. Hematology Oncol Clin North Am 1:621-654 1987.
- 11.-D'Angio GJ, Evans AE: Overview: Soft tissue Sarcomas, pp 47-56 London, Edward Arnold, 1983.
- 12.-Young JI, Miller RW: Incidence of malignant tumors in U; S Children. Journal Pediatrics 86:254-258 1975.
- 13.-Kramer S, Meadows AT, Jarret P, Evans AE: Incidence of childhood cancer; Experience of a decade in a population-based registry. JNCI 70; 49-55. 1983.
- 14.-Raney B Jr: Soft tissue sarcoma in adolescents. In tebbi CK: Adolescent Oncology. Pp 221-240.Mt Kisco NY, Future Publishing, 1987.
- 15.-Jenking D, Sonley M: Soft-Tissue Sarcomas in the Young: Medical treatment advances in perspective. Cancer 46; 621-629, 1980.
- 16.-Kramer S, Meadows AT, Jarret P, Evans AE: Incidence of childhood cancer; Experience of a decade in a population-based registry. JNCI 70; 49-55, 1983.
- 17.-Hartley y cols. The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): Case control study of children with bone and soft tissue sarcomas. Br J Cancer 58:838-842,1988.
- 18.-Reissman PT: Studies of the Retinoblastoma gene in human sarcomas. Oncogene 4:839-843, 1989.
- 19.-PizzoPA: Rhabdomyosarcoma and the soft tissue sarcomas. In Levine AS: Cancer in the Young, pp 615-632. New York, Masson, 1982.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

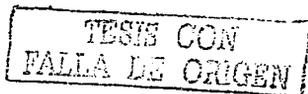
- 20.-Seidal T: Alveolar rhabdomyosarcoma: A cytogenetic and correlated cytological and histological study. *Act Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 90:345-354, 1982.
- 21.-Breslow NE: Childhood cancer incidence: Geographical and temporal variations. *Int J Cancer* 32:703-716, 1983.
- 22.-Mann RB et cols: Non-endemic Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 11 295:685-691, 1976.
- 23.-Hartley AL, y cols: Sarcomas in three generations of a family with neurofibromatosis, *Cancer genet Cytogenet* 45:245-248, 1990.
- 24.-Ruymann FB: Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma. *Med Pediatric Oncol* 16:33-39, 1988.
- 25.-Wenger SL: Rhabdomyosarcoma in Roberts syndrome. *Cancer Genet yogenet* 31:285-289, 1988.
- 26.-Li FP, Fraumeni JF: Prospective study of a family cancer syndrome *JAMA* 247:2692-2694, 1982.
- 27.-Li FP, Fraumeni JF: A cancer family syndrome in twenty-four kindred's. *Cancer Res* 48: 5358-5362, 1988.
- 28.-Birch JM: Identification of factors associated with high breast cancer risk in the mothers of children with soft tissue sarcoma. *J Clin. Oncol.* 8:583-590, 1990.
- 29.-Birch JM: Cancer in the families in children witch soft tissue sarcoma. *Cancer* 66:2239-2248, 1990.
- 30.-Lynch HT et cols. The sarcoma breast cancer, lung cancer and adrenocortical carcinoma syndrome revisited. *Am J Dis Child* 139: [34-]36, 1985.
- 31.-Lynch HT y cols. SBLA syndrome revisited. *Oncology* 47: 75-79, 1990.
- 32.-Strong LC, Stine: Cancer in survivors of childhood soft tissue sarcoma and their relatives. *JNCI* 79:1213-1220, 1987.
- 33.-Malkind D, et cols. Germ Line P53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and others neoplasm. *Science* 250: 1233- 1238, 1990.
- 34.-Nelson et cols: Distinctive banded marker chromosomes of human tumor cell lines. *Int. J Cancer* 16: 74-82, 1975.
- 35.-Limon et cols: Translocation involving the X chromosomes y solid tumors Presentation of two sarcomas with t(X: 18)(q13; p11). *Cancer Genet Cytogenet* 23:87-91, 1986.
- 36.-Wang-Wuu, et cols. Chromosomal analysis of sixteen human rhabdomyosarcomas. *Cancer Res* 48:983-987, 1988.
- 37.-Douglass EC. A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Genet* 45:148-155, 1987.
- 38.-Valentine M y cols. Closely Linked loci on the long arm of chromosome 13 flank a specific 2; 13 translocation breakpoint in childhood rhabdomyosarcoma *Cytogenet Cell Genet* 52:128-132, 1989.
- 39.-Scrable HJ, y cols. Chromosomal localization of the human rhabdomyosarcoma locus by mitotic recombination mapping. *Nature* 329: 645-647, 1987.
- 40.-Scrable HJ, et cols. Rhabdomyosarcoma- associated locus and MYOD1 are syntenic but separate loci on the short arm of human chromosome 11. *Proct. Natl Acad Sci USA* 87:2182-2186, 1990.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- 41.-Hiti AL, et cols: Expression of de myoD1 muscle determination gene defines differentiation capability but no tumorigenicity of human rhabdomyosarcomas. *Moll Cell Biol*): 4722-4730, 1989.
- 42.-Mulligan LM, Matlashewski et cols. Mechanisms of P53 loss in human sarcomas. *Proc. Natl Acad Sci USA* 87:5863-5867, 1990.
- 43.-Reissman PT, Simon MA et cols. Studies of the retinoblastoma gene in human sarcomas. *Oncogene*4; 839-843,1989.
- 44.-Scrabble H et cols. Model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 7480-7484, 1989.
- 45.-Dias P et cols, N-myc gene is amplified in alveolar rhabdomyosarcoma (RMS) but not in embryonal rhabdomyosarcoma. *Int J Cancer* 45:593-596, 1990.
- 46.-Tsuda H et cols. Retrospective study on amplification of N-myc and c-myc genes in pediatric solid tumours and its association with prognosis and tumor differentiation. *Lab Invest* 59:321-327, 1988.
- 47.-Roberts WM et cols. Amplification of the gli gene in childhood sarcomas. *Cancer Res* 49:5407-5413, 1989.
- 48.-Stratton MR et cols. Detection of point mutations in N-ras and K-ras genes of human embryonal rhabdomyosarcomas using oligonucleotide probes and the polymerase chain reaction. *Cancer Res* 49:6324-6327,1989.
- 49.-Souba WW et cols. Radiation-induced sarcomas of the chest wall, *Cancer* 57:610-615, 1986.
- 50.-Laskin WB et cols. Post radiation soft tissue sarcomas: An analysis of 53 cases. *Cancer* 62:2330-2340, 1988.
- 51.-Meadows AT et cols. Patterns of second malignant neoplasm in children, *Cancer* 40:1903-1911, 1977.
- 52.-Cris WM et cols. Rhabdomyosarcoma diagnosed by electron microscopy in a child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 93:893-894, 1978.
- 53.-D'Angio GJ et cols. Decreased risk of radiation-associated second malignant neoplasm in actinomycin-D treated patients. *Cancer* 37:1177-1185, 1976.
- 54.-Abramson DH et cols. Second non-ocular tumors in retinoblastoma survivors: Are they radiation-induced?. *Ophthalmology* 91:1351-1355, 1984.
- 55.-Koufous A, et cols. Loss of heterozygosity in tree embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature* 316:330-334, 1985.
- 56.-Chardin P, et cols. N-ras gene activation in the RP human rhabdomyosarcoma cell line. *Int J Cancer* 35:647-652, 1985.
- 57.-Hardell L et cols. Case control study: Soft-Tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 39:711-717, 1979.
- 58.-Ericksson M, et cols. Soft-Tissue sarcomas and exposure to chemical substances case referent study. *Br J Indust Med* 38:27-33, 1981.
- 59.-Lynge E, Storm et cols. The evaluations trends in soft tissue sarcoma according to diagnostic criteria and consumption of phenoxy herbicides. *Cancer* 60:1896-1901, 1987.
- 60.-Hardell L, Ericksson M; The association between soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids; A new case-referent study, *Cancer* 62:652-656,1988.

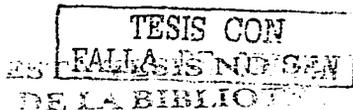


- 61.-Wingred G, Fredrikson M, Brage: Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer* 66:806-811,1990
- 62.-Gruffertman S, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 68:107-113,1982.
- 63.-Zahm SH et cols. A case-control study of soft-tissue sarcoma. *Am J Epidemiol* 130:665-674,1989.
- 64.-Hartley AL, et cols. The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): Case control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 58:838-842,1988.
- 65.-Magnani C, Pastore G, et cols. Risk factors for soft tissue sarcomas in childhood: A case control study *Tumor* 75:396-400,1989.
- 66.-McClay EF: Epidemiology of bone and soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 16:264-272,1989.
- 67.-Kouri RE: Evidence of a genetic relationship between susceptibility to 3-methylcholanthrene-induced subcutaneous tumors and inducibility of aryl hydrocarbon hydroxylase. *JNCI* 151: 197-200,1973.
- 68.-Pot-Debrun J et al. Growth metastasis, immunogenicity, and chromosomal content of a nickel-induced rhabdomyosarcoma and subsequent cloned cell lines in rats. *JNCI* 71: 1241-1245,1983.
- 69.-Damjanov I et cols. Induction of testicular sarcomas in Fisher rats by intratesticular injection of nickel subsulfide. *Cancer Res* 38: 268-276,1978.
- 70.-Theilen GH et cols. C-type virus in tumor tissue of woolly monkey (*Iagothrix* spp) with fibrosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 47:881-889,1971.
- 71.-Klein G: The Epstein Barr virus and neoplasia. *N England J Med* 293:1353-1357,1975.
- 72.-Shaw GM, Gallo: Human T cell leukemia virus: It's discovery and role in leukemogenesis and immune suppression. *Adv. Intern Med.* 30: 1-27,1984.
- 73.-McAllister RM, Melnyk J: Cultivation in vitro of cell derived from human rhabdomyosarcoma *Cancer*: 24:520-526,1969.
- 74.-Sethi J, Hirshaut Y, et cols. Growing human sarcomas in culture. *Cancer* 40:744-755,1977.
- 75.-Sinkovics JG, Shirato E, et al. Rhabdomyosarcoma after puberty: Clinical, tissue culture and immunological studies. *J Med* 1:313-326,1970.
- 76.-Sinkovics JG, Cabiness et al. In vitro cytotoxicity of lymphocytes human sarcoma cells. *Bibl Haematol* 39:846-851,1973.
- 77.-Cohen AM, Ketcham AS, Morton DL: Specific inhibition of sarcoma-specific cellular immunity by sera from patients with growing sarcomas. *Int J Cancer* 11:273-279,1973.
- 78.-Whitney RB, Levy JG: Effects of sera from tumor-bearing mice on mitogen and allogeneic stimulation of normal lymphoid cells. *JNCI* 54:733-741, 1975.
- 79.-Levy JG, McMaster R et al. Identity of a T-lymphocyte inhibitor with mouse immunoglobulin in the serum of tumour-bearing mice. *Immunology* 32:475-481,1977.
- 80.-Kucheria K: Autoradiographic analysis of the cell cycle of five solid human tumours in vitro. *Br J Cancer* 24:283-289, 1970.



 TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- 81.-Nusso Mafzal J et al. Cell cycle kinetic measurements in an irradiated rat rhabdomyosarcoma using a monoclonal antibody to bromodeoxyuridine. *Cytometry* 6:611-619,1985.
- 82.-Alitalo K, Myllyla R, Sage H, Pritzl P: Biosynthesis of type V procollagen by A-204 a human rhabdomyosarcoma cell line. *J Biol Chem* 257:9016-9024,1982.
- 83.-Redini F, Moczar E, Poupon MF: Cell surface glycosaminoglycans of rat's rhabdomyosarcoma lines with different metastatic potentials and of non-malignant rat myoblasts. *Biochim Biophys Acta* 883:98-105, 1986.
- 84.-Todaro GJ, Fryling C, Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: Polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:5258-5262,1980.
- 85.-Iwata KK, Fryling CM et al. Isolation of tumor cell growth-inhibiting factors from a human rhabdomyosarcoma cell line. *Cancer Res* 45:2689-2694,1985.
- 86.-Marshall Cj, Hall A, Weiss RA: A transforming gene present in human sarcoma cell lines. *Nature* 299:171-173,1982.
- 87.-Karpas A, Tuckerman E: Transformation of human fibroblast with D.N.A of cultured human rhabdomyosarcoma cells. *Lancet* 1:1138-1141,1974.
- 88.-Cook B, O'Sullivan F, Leung J, et al.: Transformation of human-embryocells with the use of cell free extracts of a human rhabdomyosarcoma cell line (HUS-2): Brief communication. *JNC* 60: 979-984,1978.
- 89.-Schweigerer L, Naufeld et al.: Basic fibroblast growth factor in human rhabdomyosarcoma cells: Implications for the proliferation and neovascularization of myoblast-derived tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:842-846,1987.
- 90.-Boyle ET Jr, Reiman HM, Kramer SA: Embryonal rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate: Nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. *J Urol* 140: 1119-1121,1988.
- 91.-Kowal-Vern A, Gonzalez-Crussi F: Flow an image cytometric DNA analysis in rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 50:6023-6027,1990.
- 92.-Shapiro DN, Parham DM et al: Relationship of tumor cell ploidy to histology subtype and treatment outcome in children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 9:159-166,1991.
- 93.-Brooks JJ: Immunohistochemistry of soft tissue tumors: Myoglobin as a tumor marker for rhabdomyosarcoma. *Cancer* 50:1757-1763,1982.
- 94.-Patton RB, Horn RC Jr: Rhabdomyosarcoma: Clinical y pathological features and comparison with human fetal and embryonal skeletal muscle. *Surgery* 52: 572-584, 1962.
- 95.-Reholl PJM, De Jong ASH, Ramaekers FCS: Application of markers in the diagnosis of soft tissue tumors. *Histopathology* 9:1019-1035, 1985.
- 96.-Eusebi V, Ceccarelli C et al: Immunocytochemistry of rhabdomyosarcoma: The use of four different markers. *Am J Surge Pathol* 10:293-299,1986.
- 97.-Corson JM, Pinkus GS: Intracellular Myoglobin A specific marker for skeletal muscle differentiation in soft tissue sarcomas: An immunoperoxidase estudy. *Am J Pathol* 103:384-389,1981.



- 98.-Coindre J-M et al: Immunohistochemical study of rhabdomyosarcoma. Unexpected staining with S100 protein and cytoqueratin. *J Pathol* 55:127-132,1988.
- 99.-Parham DM, Weber B, Holt H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasm: Result of and Intergroup Rhabdomyosarcoma Study project. *Cancer* 67:3072-3080,1991.
- 100.-Seidal T, Walaas L, Kindblom L, et al. Cytology of embryonal rhabdomyosarcoma: A cytologic, light microscopic, electron microscopic, and immunohistochemical study of seven cases. *Diagnostic Cytopathology* 4:292-299,1988.
- 101.-Allsbrook WC, Stead NW et al: Embryonal rhabdomyosarcoma in ascitic fluid. *Arch. Pathol Lab Med* 110:847-849,1986.
- 102.-Kemshead JT, Treleaven JG: Removal of malignant cells from bone marrow using magnetic microspheres and monoclonal antibodies. *Prog Exp Tumor Res* 29:249-255,1985.
- 103.-Henderson DW, Raven JL, Pollard JAA et al: Bone marrow metastases in disseminated alveolar rhabdomyosarcoma: Case reported with ultrastructural study and review. *Pathology* 8:329-341,1976.
- 104.-Dickman PS, Triche TJ: Extraosseous Ewing's sarcoma versus primitive rhabdomyosarcoma: Diagnostic criteria and clinical correlation. *Hum Pathol* 17:881-883, 1986.
- 105.-Khan HJ, Yeager H, Kassim O, et al: Immunohistochemical and electron microscopic assessment of childhood rhabdomyosarcoma: Increased frequency of diagnosis over routine histologic methods. *Cancer* 51:1897-1903,1983.
- 106.-Triche TJ, Askin FB, Kissane JM: Neuroblastoma, Ewing's sarcoma, and the differential diagnosis of small, round, blue cells tumors. In *Finegold M(ed): Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents*, pp 145-195. Philadelphia, WS Saunders, 1986.
- 107.-Molemnar WM, Oosterhuis JW, Kamps WA: Cytologic "differentiation" in childhood rhabdomyosarcomas following polychemotherapy. *Hum Pathol* 15:973-979,1984.
- 108.-Ussmuller J, Hartwein J, Rauchfuss Pub Med HNO Primary carcinoma of the ear canal. Clinical aspects, intratemporal growth behavior and surgical strategy *Apr:49(4)256-63* 2001.
- 109.-William I Kuhel, MD, Clifford R. y cols. Cancer of the external auditory canal and temporal bone. *Otolaryngologic Clinics of North America* Oct;29(5)827-51.1996.
- 110.-Ogino S,Lino Y, Nakamoto Y, Murakami Department of Otolaryngology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo Histopathological study of the temporal bones in patients with primary carcinomas of the ear. *Oct ;103(10):1141-9* 2000.
- 111.-Breau RL, Gardner EK, Dornhoffer JL. Cancer of the external auditory canal and temporal bone. *Urr Oncol Rep. Jan;4(1):76-80* 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 112.-Stout AP: Tumors of the soft tissues. IN Atlas of Tumor Pathology, First Series, Sect II, Fasc. 5 Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1953.
- 113.-Stout AP: Tumors of the soft tissues. IN Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Sect II, Fasc. 1. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1967.
- 114.-Gillespie MB, Francis HW et al. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a radiographic-pathologic correlation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Jan; 128(1):93-4. 2002
- 115.-Reddick RL, Michelitch H, Triche TJ; Malignant soft tissue tumors (malignant fibrous histiocytoma, pleomorphic liposarcoma, and pleomorphic rhabdomyosarcoma): And electron microscopic study. Hum Pathol 10:327-343, 1979.
- 116.-Gaiger AM, Soule EH et al: Pathology of rhabdomyosarcoma; Experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 1972-1978. NCI Monogr 56:19-27, 1981.
- 117.-Newton WA Jr, Soule EH et al: Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: Clinicopathologic correlation. J Clin Oncol 6:77-75, 1988.
- 118.-Jaffe BF, Fox JE and Batsakis JG: Rhabdomyosarcoma of the Middle Ear on Mastoid. Cancer 27:29-37, 1971.
- 119.-Myers MH, Heise HW, et al: Trends in cancer survival among us white children, 1955-1971. J Pediatric 87:815-818, 1975.
- 120.-Ehrlich FE, Hass JE, Kiesewetter WB: Rhabdomyosarcoma in infants and children: Factors affecting long-term survival. J Pediatr Surg 6:571-577, 1971.
- 121.-Bale PM, Parsons RE, Stevens MM: Diagnosis and behavior of juvenile rhabdomyosarcoma. Hum Pathol 14:596-61, 1983.
- 122.-Flamant F, Hill C: The improvement in survival associated with combined chemotherapy in childhood rhabdomyosarcoma: A historical comparison of 345 patients in the same center. Cancer 53:2417-2421, 1984.
- 123.-Sutow WW: Chemotherapeutic management of childhood rhabdomyosarcoma. In neoplasia in Childhood, pp 201-208. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1969.
- 124.-Sutow WW, Lindberg et al: Three-year relapse-free survival rates in childhood rhabdomyosarcoma of the head and neck: Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 49:2217-2221, 1982.
- 125.-Sagerman RH et al: The treatment of orbital rhabdomyosarcoma of children with primary radiation therapy. Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med 114:31-34, 1972.
- 126.-Wharam M, Beltangady M et al: Localised orbital rhabdomyosarcoma: An interim report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. Ophthalmology 94:251-254, 1987.
- 127.-Tefft M, Fernandez C, Donaldson M et al. Incidence of meningeal involvement by rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Cancer 42:253-258, 1978.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 128.-Raney RB: Spinal cord "drop metastases" from head and neck rhabdomyosarcoma: Proceedings of the Tumor Board of the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol* 4:3-9,1978.
- 129.-Mandell LR, Massey V, Ghavani F: The influence of extensive bone erosion on local control in nonorbital rhabdomyosarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:649-653,1989.
- 130.-Raney RB Jr, Tefifi M, and Newton WA et al: Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital parameningeal sites: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 59:147-155,1987.
- 131.-Wharam MD, Foulkes et al: Soft tissue sarcomas of the head and neck in childhood: Non-orbital and non-parameningeal sites: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-I. *Cancer* 53:1016-1019,1984.
- 132.-Wharam MD, Beltangady MS, et al: Pediatric orofacial and laryngopharyngeal rhabdomyosarcoma. And Intergroup Rhabdomyosarcoma Study report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113:1225-1227,1987.
- 133.-Wolff JA: Diagnostic procedures for evaluations of sarcomas of soft tissue and bone in childhood. *Natl Cancer Ins manager* 56:3-7,1981.
- 134.-Lusher JM: Chloroma as a presenting feature of acute leukemia. A report of two cases in children. *Am J Dis Child* 108:62-66,1964.
- 135.-Matus-Ridley M, Raney RB Jr et al: Histiocytosis X in children: Patterns of disease and results of treatment. *Med Pediatr Oncol* 11:99-105,1983.
- 136.-Ferlito A, Barion U et al: Myositis ossificans of the head and neck: Review of the literature and report of a case. *Arch Otorhinolaryngol* 237:103-113,1983.
- 137.-Hutchinson RJ, Shapiro SA, Raney BR Jr: Elevated parathyroid hormone levels in association with rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Oncol* 16:123-127,1978.
- 138.-De la Serna FJ, Martinez MA, Valdes MD, et al: Rhabdomyosarcoma presenting with diffuse bone marrow involvement, hypercalcemia and renal failure. *Med Pediatr Oncol* 16:123-127,1988.
- 139.-Qudus FF, Espinola D, Kramer: Comparison between x-ray and bone scan detection of bone metastases in patients with rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 11:125-129,1983.
- 140.-Raney et al: Management of craniofacial sarcoma in childhood assisted by computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:529-534,1979.
- 141.-Baker ME, Silverman PM et al: Computer tomography of prostatic and bladder rhabdomyosarcoma. *J Comput Assist Tomogr* 9:780-783,1985.
- 142.-Kneeland JB, Lee BCP et al: The new frontier in diagnostic radiology. *Adv Surg* 18:37-65,1984.
- 143.-Cohen MD, DeRosa, Kleiman M et al: Magnetic resonance evaluation of disease of the soft tissue in childrens. *Pediatrics* 79:696-701,1987.
- 144.-Packer RJ, Zimmerman RA et al: Magnetic resonance imaging of lesions of the posterior fossa and upper cervical cord in childhood. *Pediatrics* 76:84-90,1985.
- 145.-Ghavimi F, Exelby PR, Lieberman PH, Scoot BF, et al: Multidisciplinary treatment of embryonal rhabdomyosarcoma in children: A progress report. *Natl Cancer Inst Manager* 56:111-120,1981.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 146.-Maurer HM: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (N.I.H): Objectives and clinical staging classification. J Paediatric Surg 10:977-978,1975.
- 147.-Rodary C, Flamant F, Donaldson SS: An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma: A report of an international workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Med Pediatr Oncol 17:210-215,1989.
- 148.-Pedrick TJ, Donaldson SS, Cox RS: Rhabdomyosarcoma: The Stanford experience using a TNM staging system. J Clin Oncol 4:370-378,1986.
- 149.-Gehan EA, Glover FN et al: Prognostic factors in children with rhabdomyosarcoma. NCI Monogr 56:83-92,1981.
- 150.-D'Angio GJ, Clarworthy HW et al: Is the risk of morbidity and rare mortality worth the cure? Cancer 41:377-380,1978.
- 151.-Maurer H, Foulkes M, et al: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) II: Preliminary report. [Abstract C-274] Proc Am Soc Clin Oncol 2:70,1983.
- 152.-Flays DM, Newton W Jr et al: Mortality among children with rhabdomyosarcomas of the alveolar histology subtype. J Pediatr Surg 18:412-417,1983.
- 153.-Treuner J, Suder J, Keim M, et al: The predictive value of initial citostatic response in primary unresectable rhabdomyosarcoma in children. Acta Oncologica 38:67-72,1989.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN