

11236



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA**

**PREVALENCIA DE NEOFORMACIONES DEL
CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO Y DEL
HUESO TEMPORAL EN EL SERVICIO DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL
CENTRO MEDICO " LA RAZA "**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. MARIA TERESA CAMACHO TORRES

ASESOR DE TESIS: DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ



MÉXICO, D.F.

MARZO 2004



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 2 NORESTE DEL D.F.
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

HOJA DE AUTORIZACIÓN



DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN MÉDICA

EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD



DR. MARIANO HERNÁNDEZ GORIBAR

JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE

OTORRINOLARINGOLOGÍA



DR. SILVIO JURADO HERNÁNDEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE

OTORRINOLARINGOLOGÍA

INVESTIGADOR PRINCIPAL



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. PABLO RAMÍREZ MENDOZA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ANATOMIA PATOLOGICA
INVESTIGADOR ASOCIADO



DR. RUBEN MORENO PADILLA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA
ASESOR

**“PREVALENCIA DE NEOFORMACIONES DEL
CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO Y HUESO TEMPORAL
EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA”**

ÍNDICE

I.- RESUMEN ESTRUCTURAL.....	5
II.- INTRODUCCIÓN	6
III.- MATERIAL Y METODOS	11
IV.- RESULTADOS	12
V.- DISCUSIÓN	14
VI.- CONCLUSIONES	16
VII.- BIBLIOGRAFÍA	17
VIII.- GRAFICAS Y TABLAS	18

RESUMEN ESTRUCTURAL

Título: "PREVALENCIA DE NEOFORMACIONES DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA"

Objetivo: Conocer la prevalencia de las neoplasias del conducto auditivo externo que se presentan en el servicio de Otorrinolaringología del H.G.C.M.R.

Diseño de estudio: Encuesta descriptiva: Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Material y métodos: Se revisaron los archivos del servicio de Anatomía Patológica del H.E.C.M.R. de Enero de 1992 a Diciembre de 2001 en busca de las muestras enviadas con lesiones del conducto auditivo externo, se clasificaron en inflamatorias, malignas y benignas, las dos últimas según sus tipos histológicos, edad y sexo.

Resultados: Se encontraron en total 412 estudios histopatológicos de lesiones del CAE y oído medio. 304 (73%) fueron inflamatorias, 85 (21%) benignas y 24(6%) malignas. De estas últimas, 7 (29%) fueron carcinoma epidermoide, 4 (16.6%) son carcinoma adenoideo quístico, linfomas y rabdomiosarcomas 3 cada uno (8.3%). Finalmente 1 (4%) correspondió a un carcinoma apócrino. De las benignas la mayoría correspondió a osteomas (20 casos), seguidas por los tumores glómicos (13 casos), neoformaciones dermatológicas como nevos, y una gran variedad de lesiones epiteliales y mesenquimatosas. En el HGCMR se ven un promedio de 10 000 consultas de otitis media crónica al año, lo que nos permitió calcular una tasa de prevalencia anual de $2.29 \times 10\ 000$ lesiones malignas y de $8.1 \times 10\ 000$ lesiones benignas.

Discusión: Los resultados del presente trabajo se asemejan a las grandes series publicadas, teniendo al carcinoma epidermoide como el más frecuente, aunque ellos reportan de 69 a 90%, mientras que en nuestra serie apenas alcanzó el 29%; los carcinomas adenoideos quísticos, que corresponden al 14-20% en nuestra serie fue del 16%. A diferencia de otros estudios, encontramos linfomas y carcinoma mucoepidermoide, que se consideran muy raros en esta localización. En las benignas la más frecuente fue el osteoma. Las inflamatorias en general fueron secundarias a otitis media crónica, como pólipos y colesteatoma. Debido a que no es posible distinguir macroscópicamente entre los tres tipos de lesiones, reiteramos la importancia de enviar a estudio histopatológico todas aquellas lesiones sospechosas.

INTRODUCCIÓN

El conducto auditivo externo y el oído medio, debido a su origen embriológico múltiple, pueden verse afectados por lesiones epiteliales y mesenquimatosas varias. Haremos una revisión breve de las lesiones benignas para posteriormente centrarnos en los cánceres.

ESTENOSIS: Se debe a traumatismos, infecciones, quemadura o cirugía, Si es progresiva puede llegar a provocar hipoacusia, colesteatoma y la subsecuente destrucción del oído medio.

EXOSTOSIS: Es una proliferación benigna del hueso a partir del periostio. Es hueso maduro dispuesto en capas, únicas o múltiples y se les localiza en la porción media del CAE. Es más común en personas que nadan en aguas frías.

OSTEOMA: Se le considera la neoplasia más común del hueso temporal, de causa desconocida, se encuentra en la unión osteocartilaginosa. Consiste en tejido fibrovascular rodeado por capas de hueso orientado de forma irregular.

DISPLASIA FIBROSA: Consiste en tejido fibroso proliferante que reemplaza el hueso medular normal. Histológicamente consiste en hueso tejido de forma irregular rodeado por estroma de tejido conectivo vascular que no madura hacia hueso normal. Representa el 7% de todos los tumores óseos y se conocen 3 subgrupos: Monostótica, poliostótica y síndrome de McCune-Albright.

HISTIOCITOSIS X: Conocida también como granuloma eosinofílico, se caracteriza por la proliferación excesiva de histiocitos e infiltrado eosinófilo en diversos tejidos, especialmente el cráneo, asociado a necrosis y fibrosis. Existen 3 tipos: El granuloma eosinófilo, el síndrome de Hand-Schuller-Christian y el síndrome de

Letterer-Siwe. En casi 80% se afectan cabeza y cuello, y hasta el 61% de los niños afectados con enfermedad diseminada tienen hallazgos otológicos en la exploración. Para el diagnóstico es importante la correlación clínica con los estudios de gabinete y laboratorio. En la biopsia de tejido fresco se buscan los gránulos de Birbeck, visibles solo con microscopía electrónica. Tiene un mal pronóstico sobre todo en pacientes jóvenes con enfermedad multifocal.(1)

QUERATOSIS OBLITERANTE: Es una acumulación de desechos escamosos en el conducto que pueden ocluirlo y ocasionar dolor e hipoacusia. Se debe distinguir del colesteatoma y se le ha vinculado con sinusitis y bronquiectasias, además de preferir a los pacientes jóvenes. A diferencia del colesteatoma, solo provoca hiperemia o tejido de granulación sin erosionar el hueso. (1)

TUMORES DE GLANDULAS CERUMINOSAS: Antes se les llamaba ceruminomas a todos los tumores de origen glandular del CAE, pero actualmente ese término se retiró. Ahora se conocen 4 tipos de neoplasias benignas de glándulas ceruminosas: Adenoma ceruminoso, adenoma pleomórfico, siringocistadenoma papilífero y cilindroma ecrino benigno. La diferenciación de neoplasias malignas relacionadas, como los adenocarcinomas, puede ser difícil y se basa con frecuencia en la invasión extracapsular de las estructuras locales. Las células tumorales son grandes, con citoplasma prominente y núcleos vesiculares, o pequeñas con poco citoplasma y núcleo compacto. Se observan elementos epiteliales y mesenquimatosos en una red compleja, sin actividad mitótica. (1)

TUMORES DE PIEL: Al tener revestimiento de piel, el conducto auditivo externo es susceptible de ser afectado por neoplasias dermatológicas, tanto benignas como malignas.

LESIONES MALIGNAS

Los cánceres primarios que afectan el oído pueden tener origen en el pabellón auricular, el conducto auditivo externo (CAE), oído medio o el peñasco. Las lesiones mas comunes son los carcinomas de células basales y escamosas del pabellón auricular, asociados a la exposición solar. En el caso de lesiones avanzadas, es difícil definir el origen. Otros tumores de sitios adyacentes se pueden extender al hueso temporal, como las parotídeas, de la piel periauricular y la articulación temporomandibular. Además se pueden presentar metástasis de tumores de mama, riñón, pulmón, próstata, entre otros. (1)

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS. Es el más común del CAE y el oído medio. Representa entre el 69 y el 90% las neoplasias malignas de esta zona. Su etiología no está clara, porque la radiación ultravioleta no alcanza el CAE, por lo que no es un factor relevante. Casi el 50% de los pacientes tienen antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del oído, por lo que la presencia de otorrea se ha considerado un factor promotor del carcinoma. Sin embargo, dada la alta frecuencia de la otitis crónica y la baja incidencia del carcinoma, se sospecha de algún factor genético en los individuos que presentan ambas condiciones. Otros estudios han correlacionado el carcinoma con el colesteatoma. Una hipótesis no investigada a fondo es la exposición a aflatoxinas de *Aspergillus fumigatus* o *Pseudomona*. Otra causa propuesta es la exposición a radiación, particularmente a sales de radio.

NEOPLASIAS GLANDULARES: Las neoplasias malignas adenomatosas del CAE y oído medio son menos frecuentes que los epidermoides. Representan entre el 14 y 20% de todos los casos. Antes se les llamaba "ceruminomas", sin distinguir

entre malignos y benignos, por lo que la OMS dejó de utilizar esa nomenclatura.

En 1979 Haedington propuso una clasificación simplificada. (1,2)

1.- Carcinoma quístico adenoideo: Tumor maligno de las células de los conductos (apócrinas o ecrinas), indistinguible de neoplasias malignas similares originadas en otros sitios.

2.- Carcinoma apócrino (Carcinoma de glándulas ceruminosas) Tumor glandular maligno que muestra diferenciación secretora apócrina.

3.- Adenoma apócrino (Ceruminoma) Tumor adenomatoso benigno que muestra diferenciación secretora apócrina.

4.- Adenocarcinomas no clasificados.

La conducta de estas neoplasias es controversial y se recomienda que todos sean tratados como potencialmente malignos. El más común de ellos es el quístico adenoideo, que no se sabe si se origina de glándulas ceruminosas o de tejido salival ectópico. La evolución natural de este tumor es el curso prolongado e indolente y la tendencia a la invasión perineural, recidiva local y metástasis a distancia, sobre todo a pulmón y hueso. Su conducta maligna depende de la identificación de invasión en los bordes quirúrgicos. Al igual que los adenoideos quísticos tiene alta incidencia de recidiva local y metástasis a distancia que pueden presentarse hasta 30 años después de su diagnóstico inicial. (1)

OTRAS NEOPLASIAS. Los carcinomas de células basales son más comunes en el pabellón, pero son mas escasos en el CAE. Hay series que reportan del 6 al 20% de todos los tumores. Los melanomas constituyen la mayor parte de los tumores residuales del CAE y oído medio, como extensión de lesiones del pabellón. (4) Hay muchos informes aislados de tumores inusuales, como sarcoma

de Kaposi (5), carcinoma verrucoso (6), linfomas (7), carcinoma de células de Merkel (8) carcinoma de glándulas sebáceas (9) y condrosarcoma mixoide (10)

Los tumores metastásicos son raros y los primarios de que provienen son de mama, pulmón, próstata, primarios desconocidos y riñón. En el hueso temporal se afecta con más frecuencia el peñasco por diseminación hematológica.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó como encuesta descriptiva. Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal. Se revisaron los reportes de estudio histopatológico del servicio de Anatomía Patológica en el lapso de Enero de 1992 a Diciembre de 2001 (10 años) en busca de las lesiones del conducto auditivo externo enviadas por el servicio de Otorrinolaringología del Centro Médico La Raza. Se les clasificó en inflamatorias, benignas y malignas, sus tipos histológicos, edad y sexo de los pacientes. Los resultados se analizaron con estadística descriptiva, con medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se revisaron de forma manual los archivos del servicio de Patología de Enero de 1992 a Diciembre de 2001, en busca de las muestras enviadas por el servicio de Otorrinolaringología con lesiones del conducto auditivo externo, oído medio y mastoides, sin incluir a las de pabellón auricular y excluyendo aquellos con diagnóstico impreciso. Obtuvimos un total de 412 muestras, de las cuales 304 (73%) fueron inflamatorias, 85 (21%) fueron lesiones benignas, y 24 (6%) malignas (Tabla I)

Entre las lesiones benignas predominaron los osteomas, con 20 casos. Enseguida los tumores glómicos, con 13 casos, la mayor parte timpánicos. Los siguieron los nevos, con predominio de los intradérmicos. Las lesiones como quistes y granulomas piógenos siguieron en frecuencia y a continuación los de origen mesenquimatoso, como neurofibromas, hemangiomas, angiofibromas. Por último, muchas lesiones de diversos orígenes con un caso por cada una de ellas. (Tabla III).

Las lesiones malignas predominantes fueron los carcinomas epidermoides, con 7 casos (29.16%); enseguida el carcinoma adenoideo quístico, con 4 casos (16.66%). Las neoplasias linfoides y el rhabdomioma el 12.5% con 3 casos cada uno. El melanoma, carcinoma basocelular y el carcinoma mucoepidermoide tuvieron 2 casos cada uno, que representan el 8.33%. Por último, un caso aislado de carcinoma apócrino. (Tabla II, gráfica 2)

Las edades de presentación variaron entre los 5 años del paciente más joven a 74 años, del mayor, con un promedio de 41 años. La relación entre hombres:mujeres fue de 1:1.18, con 13 pacientes femeninos y 11 masculinos (Tabla I).

En la distribución por años, en 1997 se presentaron mayor número de lesiones malignas, con 7, mientras que en 1994 y en 1999 no se presentaron. El promedio anual fue de 2.4 casos (Gráfica 3)

TASAS

En la consulta externa del servicio de Otorrinolaringología del HGCMR se ven en promedio 10 447 consultas anuales debidas a enfermedad otológica (Información obtenida del S.I.M.O.) Con esta base, obtuvimos las tasas de prevalencia de las diferentes neoplasias (Ver tablas)

Lesiones inflamatorias: 29 x 10 000 consultas anuales

Lesiones benignas: 8.1 x 10 000 consultas anuales

Lesiones malignas: 2.29 x 10 000 consultas anuales

DISCUSIÓN

La presentación clínica del carcinoma que se origina en el conducto auditivo externo con frecuencia es semejante a la enfermedad supurativa crónica del oído (otorrea, otalgia, masa en el conducto, hipoacusia, parálisis facial, vértigo, acúfeno). Debido a la alta incidencia de la enfermedad infecciosa, con frecuencia el cáncer se diagnostica de forma tardía, hasta más de 6 meses después de iniciar (1). En nuestro servicio se combina la atención de 2° y 3° nivel, ocupando un lugar predominante la consulta otológica. Decidimos estudiar todas las muestras de tejido obtenido del CAE y del oído medio, así como de mastoidectomías, con el fin de comparar la relación de lesiones benignas, malignas e inflamatorias, y destacar la importancia de la biopsia en las lesiones sospechosas para no pasar por alto un cáncer (1).

La frecuencia de las lesiones malignas se asemeja a las grandes series publicadas (1); la lesión más frecuente es el carcinoma epidermoide, seguido por el quístico adenoideo. El rhabdomyosarcoma fue el más frecuente en la edad pediátrica, así como las neoplasias linfoides, presentes en pacientes jóvenes. También coincidiendo con las series mencionadas se observaron melanomas y carcinomas apócrinos. Destacan 2 casos de carcinoma mucoepidermoide, uno de ellos como presentación primaria y el otro con antecedente de resecciones parciales de tumor parotídeo y quimioterapia, en quien la recidiva se presentó en el tercio interno del CAE.

De los 7 pacientes que presentaron carcinoma epidermoide, en 3 de ellos se menciona el antecedente de otitis media crónica, uno de ellos con parálisis facial, lo que apoya la probable relación causal de la infección e inflamación crónicas. Una paciente con carcinoma epidermoide de CAE había presentado

meses antes una lesión nasal clasificada como carcinoma schneideriano, mientras que otro presentó carcinoma de laringe 15 años previo, sometido a radioterapia sin recurrencia locorregional.

En las tres neoplasias linfoides que se presentaron no se pudo hacer el diagnóstico con precisión al no contar el servicio de Anatomía Patológica con el material necesario para realizar pruebas específicas, pero es relevante que sean tres, cuando en la literatura solo se han reportado 16 casos. (7)

En cuanto a las neoplasias benignas, se confirmó que el osteoma es la lesión más frecuente del hueso temporal, con 20 casos. Le siguieron los tumores glómicos, 13 en total, que, aunque se originen en el oído medio, se presentan a veces como un pólipo de CAE. Observamos además 2 lesiones que, a pesar de que se consideran benignas en la bibliografía, su comportamiento clínico es invasor y destructivo: la histiocitosis X y el pseudotumor inflamatorio o granuloma de células plasmáticas. Sin embargo, hay que destacar la importancia de su diagnóstico para el tratamiento oportuno. Un paciente masculino de 17 años presentó una recidiva de su nasofibrofibroma juvenil en el CAE y la mastoides.

Las lesiones calificadas como inflamatorias consistían en su mayoría en pólipos inflamatorios, tejido de granulación y colesteatoma obtenidas durante procedimientos quirúrgicos para oído infectado, muchos de ellos indistinguibles macroscópicamente de las lesiones malignas.

CONCLUSIONES

A pesar de ser muy raras, las lesiones malignas del oído tienen morbimortalidad muy elevada. La presentación clínica es muy semejante a las lesiones benignas y a las inflamatorias, por lo que es crucial el estudio histopatológico para dar al paciente el tratamiento oportuno y adecuado. Como las infecciones otológicas crónicas son el principal motivo de consulta en nuestra institución, se requiere un alto grado de sospecha para elegir cuales son los tejidos que deben ser enviados para su estudio. En esta serie observamos que los pacientes en riesgo son aquellos con infecciones crónicas con evolución tórpida, los que tienen crecimiento rápido de las masas tumorales y aquellos con antecedentes oncológicos positivos, recientes o antiguos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- William I. Kuhel y colaboradores. Cáncer del conducto auditivo externo y del hueso temporal. Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. Mayo de 1996. pp. 823-843.
2. - John G. Batsakis, M.D. Tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations. 2nd Edition. Williams & Wilkins. 1995.
3. - Arriaga MA. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. Annals of Otolaryngology and Laryngology. Vol. 99, 1990. pp. 714-721.
4. - Milbrath MM Campbell. Malignant melanoma of the external auditory canal. American Journal of Clinical Oncology. Vol. 2 no.1 February 1998, pp. 28-30.
5. - Delbrouck C. An unusual localization of Kaposi's sarcoma: the external auditory canal. Acta Otorhinolaryngol Bel 1998;52(1): 29-36.
6. - Hagiwara W. Invasive verrucous carcinoma: a temporal bone histopathology report. Auris Nasus Larynx 2000 vol. 27 no.2 April 2000:179-83.
7. – Merkus P. Lymphoma in the ear. ORL J Otorhinolaryngol Relate Spec 2000 Sep-Oct;62(5):274-7.
8. – N. Scott Litofsky. Merkel cell carcinoma of the external auditory canal invading the intracranial compartment. American Journal of Otolaryngology, vol. 19, no. 5 (Sept-oct), 1998, pp.330-334.
9. - J.Ray. Rapidly invading sebaceous carcinoma of the external auditory canal. The Journal of Laryngology and Otolaryngology June 1999, vol. 113, pp.578-580.
10. - George Worley. Myxoid chondrosarcoma of the external auditory meatus. The Journal of Laryngology and Otolaryngology

TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA I.- DATOS DEMOGRÁFICOS

Número total de pacientes con Ca. de CAE	24
Femeninos	54%
Masculinos	46%
Edad mínima	5 años
Edad máxima	74 años
Promedio de edad	41 años

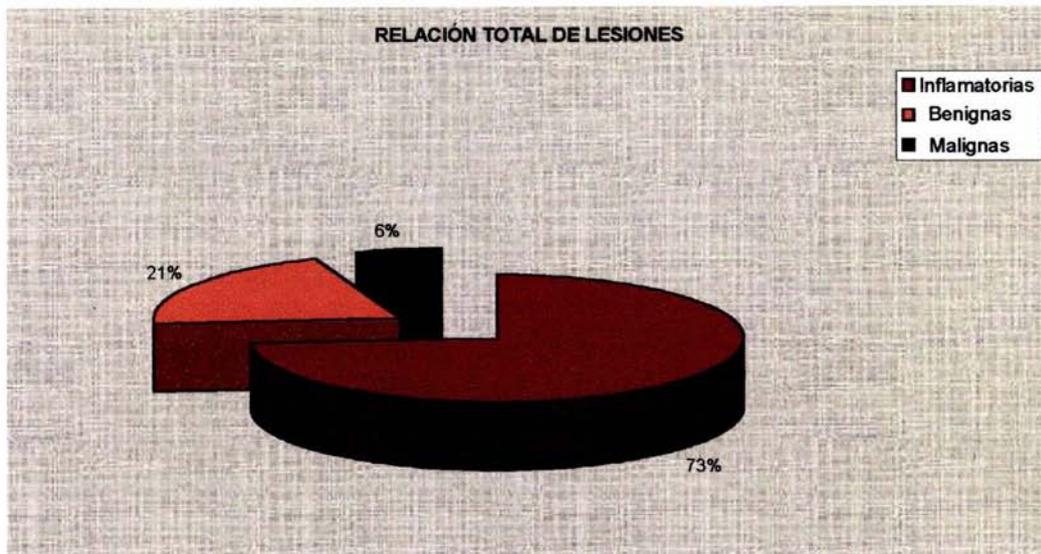
TABLA II.- TIPOS HISTOLOGICOS DE CANCER DE CONDUCTO AUDITIVO Y OIDO MEDIO ENCONTRADOS EN EL ESTUDIO.

TIPO HISTOLÓGICO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE	TASA ANUAL
Carcinoma epidermoide	7	29.16%	0.67 x 10 000
Carcinoma adenoideo quístico	4	16.66%	0.38 x 10 000
Rabdomiosarcoma	3	12.5%	0.28 x 10 000
Neoplasias linfoides	3	12.5%	0.28 x 10 000
Melanoma	2	8.33%	0.19 x 10 000
Carcinoma basocelular	2	8.33%	0.19 x 10 000
Carcinoma mucoepidermoide	2	8.33%	0.19 x 10 000
Carcinoma apócrino	1	4.16%	0.09 x 10 000

TABLA III.- LESIONES BENIGNAS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

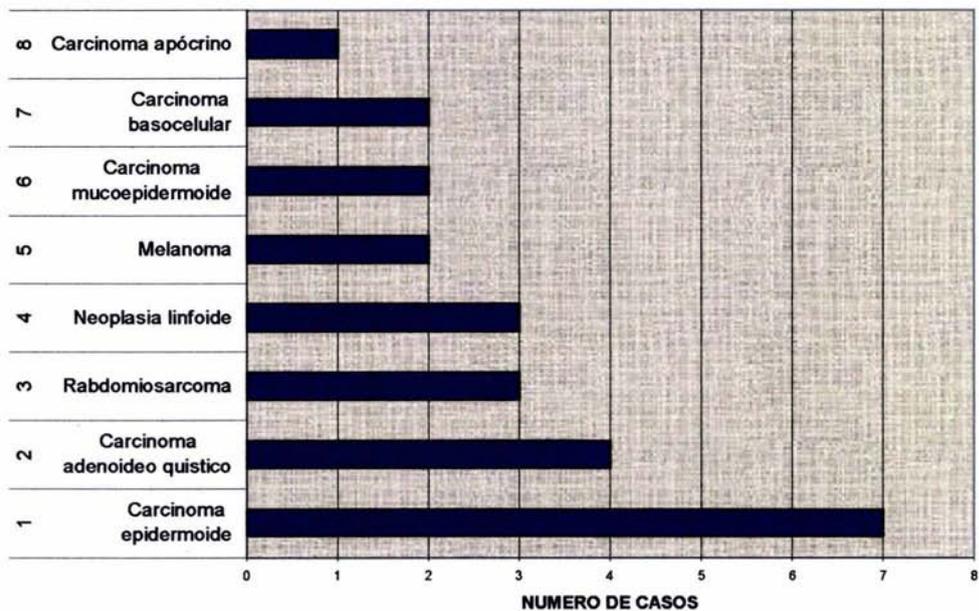
TIPO	No. total	TASA ANUAL
Osteomas	20	1.9 x 10 000
Tumores glómicos	13	1.24 x 10 000
Nevos	12	1.14 x 10 000
Quistes	8	0.76 x 10 000
Neurofibromas	5	0.47 x 10 000
Granuloma piógeno	4	0.38 x 10 000
Hemangiomas	4	0.38 x 10 000
Papiloma	3	0.28 x 10 000
Queratosis	3	0.28 x 10 000
Angiofibromas	2	0.19 x 10 000
Meningiomas	2	0.19 x 10 000
Pólipo fibroepitelial	2	0.19 x 10 000
Adenoma	1	0.09 x 10 000
Calcinosis	1	0.09 x 10 000
Cilindroma	1	0.09 x 10 000
Displasia fibrosa	1	0.09 x 10 000
Elastosis actínica	1	0.09 x 10 000
Histiocitosis	1	0.09 x 10 000
Pseudotumor inflamatorio	1	0.09 x 10 000
Tumor de células gigantes	1	0.09 x 10 000

GRÁFICA 1



GRÁFICA 2

NEOPLASIAS MALIGNAS



GRÁFICA 3

