



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

FACTORES DE RIESGO AL NACIMIENTO PARA EL DESARROLLO DE
RABDOMIOSARCOMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES.

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA
PRESENTA
DRA. MA. DOLORES PRIETO HERNANDEZ

TUTORES
DRA ROCIO CARDENAS CARDÓS
DRA LILIANA VELASCO HIDALGO



MEXICO, D.F

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



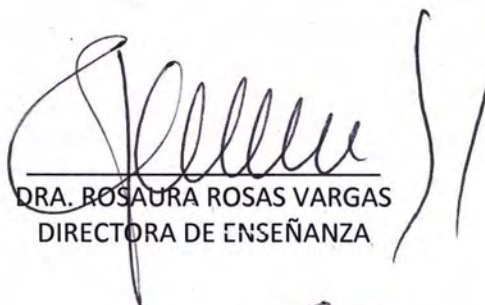
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

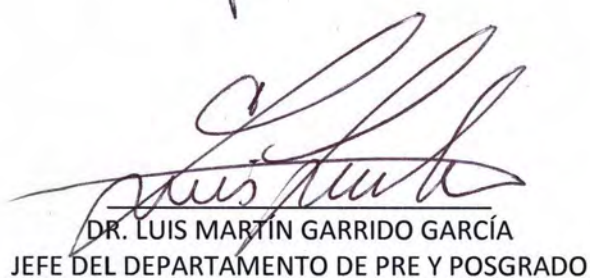
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

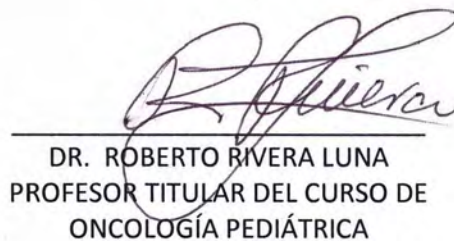
**Factores de riesgo al nacimiento para el desarrollo de rhabdomyosarcoma en
pacientes pediátricos Mexicanos en el Instituto Nacional de Pediatría.
Estudio de casos y controles.**



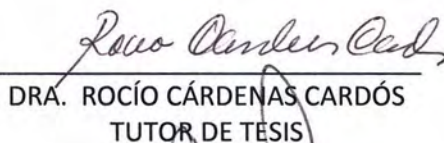
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



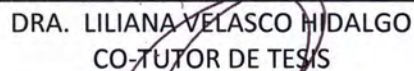
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



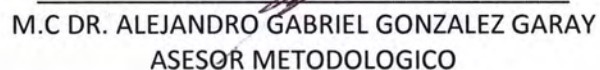
DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS
TUTOR DE TESIS



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
CO-TUTOR DE TESIS



M.C DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO

Factores de riesgo al nacimiento para el desarrollo de rabdomiosarcoma en pacientes pediátricos Mexicanos en el Instituto Nacional de Pediatría. Estudio de casos y controles.

TUTORES:

Dra. Rocío Cárdenas Cardós

Jefe del Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría

Dra. Liliana Velasco Hidalgo

Adscrita al Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría.

ASESOR METODOLOGICO:

Doctor en Ciencias Alejandro González Garay

Adscrito al Departamento de Metodología de la Investigación

ALUMNO:

Dra. María Dolores Prieto Hernández

Para Obtener la Subespecialidad en Oncología Pediátrica

INDICE

Antecedentes

a) Definición	2
b) Epidemiología	2
c) Histopatología y biología molecular	2
d) Manifestaciones clínicas	4
e) Estudios de laboratorio y gabinete.....	6
f) Diagnostico diferencial	7
g) Factores pronósticos	7
h) Estadificación	9
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Pregunta de investigación	16
Hipótesis	16
Objetivos	16
Clasificación de la investigación	17
Material y métodos	
a. Población objetivo.....	17
b. Población elegible	17
c. Criterios de inclusión	18
d. Criterios de exclusión	18
e. Definición de variables	19
Metodología	20
Recursos	21
Calculo de tamaño de muestra	21
Análisis estadístico	22
Financiamiento	22
Conflicto de intereses	23
Aspectos éticos	23
Cronograma de actividades	24
Resultados	24
Discusión y conclusiones	30
Bibliografía	33
Anexos	38

ANTECEDENTES

Definición.

El Rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos más frecuente en niños. Deriva del griego rabdo que significa forma de arco, y mio, músculo; se origina de células mesenquimales inmaduras que dan origen a tejido muscular estriado, músculo liso, adiposo, fibroso y cartílago; por lo cual este tipo de tumores pueden localizarse en sitios donde no hay tejido músculo-esquelético. ⁽¹⁰⁾ Fue descrito por Weber en 1854 en un paciente de 21 años con un tumor en la lengua. En 1937 Raycoff publicó la primera descripción en la literatura inglesa. En 1946 Storet describió una serie de casos en adultos con enfermedad maligna en tronco y extremidades y en 1952 y 1954 Pack describió una serie de casos de Rabdomiosarcoma y sarcoma de partes blandas en niños. Fue hasta 1958 que Horn y Enterline propusieron una clasificación de este tumor dentro de uno de estos 4 grupos: embrionario, alveolar, botroide y pleomórfico, la cual es utilizada hasta hoy en día. ⁽¹⁰⁾

Epidemiología.

El RMS es el tumor de tejidos blandos más común en la etapa pediátrica, siendo responsable de la mitad de todos los sarcomas en este grupo. Representa el 3 al 4% de todos los cánceres pediátricos. ⁽¹⁰⁾ Aproximadamente hay 350 casos nuevos diagnosticados cada año en E.U.A y la incidencia anual en menores de 20 años es de 4.3 casos por millón. ⁽¹¹⁾ Dos terceras partes son diagnosticados en menores de 6 años, el resto se encuentra en la etapa temprana de la adolescencia. Tiene una mayor predilección en niños que niñas con una relación de 1.5: 1. La incidencia parece baja en Asia en comparación en población caucásica. ⁽¹¹⁾

Entre los tumores extracraneales sólidos es la tercera causa más común en niños después del Neuroblastoma y tumor de Wilms.

Su distribución geográfica es mundial, sin embargo predomina en la raza blanca sobre la negra.

En relación a la edad, aproximadamente 87% de los casos de RMS se presenta en pacientes menores de 15 años de edad y 13% tiene entre 15 y 21 años. El RMS casi nunca afecta a población adulta.

Histopatología y Biología Molecular.

El RMS forma parte de la familia de tumores de células pequeñas redondas y azules, donde también encontramos linfomas, Osteosarcoma de células pequeñas, condrosarcoma mesenquimal y Sarcoma de Ewing. ⁽²²⁾ Desde el punto de vista histológico, el RMS semeja al músculo esquelético fetal normal antes de la

inervación. Por consiguiente, se expresan genes específicos del músculo como la familia Myo-D de factores reguladores, en rhabdomioblastos y también músculo esquelético fetal normal. ⁽²³⁻²⁸⁾ Clásicamente el RMS se presenta en el músculo estriado, el cual se diferencia desde el mesénquima, por lo tanto, podemos encontrarlo en cualquier sitio del cuerpo, incluyendo donde no hay músculo estriado, por ejemplo en vejiga y colédoco.

Macroscópicamente es un tumor firme y liso que no se puede distinguir entre otros sarcomas de partes blandas, a excepción del RMS botroide que tiene aspecto peculiar en “racimo de uvas” (polipoide, edematoso, mixomatoso).

En 1994, el grupo de patólogos del IRS dieron origen a una clasificación más universal (International Rhabdomyosarcoma Pathologic Classification) que básicamente separa tres grupos y les da significado pronóstico en lo que respecta al porcentaje de supervivencia libre de enfermedad que va desde favorable (EFS 70 a 85%), intermedio (EFS 50-70%) y desfavorable (<30%) según la histología del tumor. Estos grupos son: ⁽²⁹⁾

- a) RMS con pronóstico favorable: La variante fusocelular se encuentra en niños con RMS paratesticular y ocasionalmente son lesiones superficiales de cabeza y cuello, este tipo de tumores tienen muy buen pronóstico. El sarcoma botroide es una variante del RMS embrionario y se presenta en cavidades viscerales como vagina, nasofaringe, árbol biliar. Esta variante se presenta en niños menores de 4 años.

- b) RMS de pronóstico intermedio: El RMS más común es el tipo embrionario, el que está compuesto por rhabdomioblastos fusiformes, pequeños, redondos con citoplasma, eosinófilo y estriaciones. Este tipo de RMS embrionario es el más común en menores de 8 años. Son el 18% de los tumores del tracto urinario, el 60% de cabeza y cuello y el 50% de otros sitios incluyendo tronco y extremidades. También se incluye el tipo pleomórfico que es menos común en niños, pero cuando se presenta es en tronco y extremidades.

- c) RMS de pronóstico desfavorable: El tipo alveolar es el segundo en frecuencia. Es más frecuente en tronco y extremidades. Este tipo de tumor crece en cordones con espacios en forma de alvéolos pulmonares, células alargadas con citoplasma eosinofílico. Existe un subtipo que es el sólido donde la arquitectura y la apariencia es igual que el alveolo pulmonar pero hay mayor condensación de células pequeñas, redondas y azules en un 20 a 35% de los casos y de éste subtipo el 50% son metastásicos.

El análisis inmunohistoquímico demuestra diferenciación de musculatura estriada usando anticuerpos contra músculo estriado y otras proteínas miogénicas. La antidesmina, actina multiespecífica y mioglobina D

(Myo D) son las más sensibles de estos marcadores. La vimentina, mioglobina, distrofina, citoqueratina, creatincinasa M y B, S100, enolasa neuroespecífica son también usadas como marcadores para clasificar al RMS. (29-30) La expresión de Myo D tiene un especial significado en la conversión de precursores miogénicos dentro de la célula muscular, un proceso que puede ser deficiente o estar inhibido en las células del RMS. (30-31)

Los dos tipos histológicos de RMS, embrionario y alveolar tienen distintas alteraciones genéticas que pueden jugar un papel importante en la patogénesis de este tipo de tumor y cuando existe duda diagnóstica la aplicación de biología molecular puede resultar de gran ayuda.

El RMS alveolar se ha demostrado que tiene translocaciones en el brazo largo del cromosoma 2 y del 13, referido como t (2; 13) (q35; q14). La fusión de estas translocaciones son el gen PAX3 (se cree que regula la transcripción durante el desarrollo neuromuscular) con el gen FKHR (el nombre conocido por la familia de los factores de transcripción). Se cree que tienen la fusión de los factores de transcripción pueden ser inapropiadamente inactivos los genes que contribuyen a la transformación del fenotipo, en ocasiones se ha visto implicado con un pronóstico intermedio ó desfavorable, aunque se han encontrado que la asociación de esta fusión con la histología embrionaria y no metastásico. (32-33)

Existe otra variante t (1; 13) (p36; q14) la fusión del gen PAX7 localizado en el cromosoma 1 con FKHR. Se ha encontrado que pacientes con PAX7 tienen mejor supervivencia libre de enfermedad (EFS a 5 años >75%), aunque aún no es concluyente. Existe otra expresión del tumor PAX-FKHR que tienden a ser pacientes pequeños y con presentación clínica en extremidades, sugieren otro distinto fenotipo. Los ensayos ahora son más viables con PCR para diagnóstico confirmatorio de RMS alveolar basado en la fusión de genes. (34-36)

Manifestaciones clínicas.

La presentación de los signos y síntomas del RMS son variables y la influencia del sitio de origen, la edad del paciente y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. En general, la lesión primaria da la apariencia de una masa blanda que ocasionalmente está rodeado por eritema. La historia de un traumatismo previo en el sitio primario es poco frecuente, así como también la aparición de fiebre.

La presencia de un nódulo linfático comprometido depende del sitio primario del RMS. La propagación linfática es rara en sitios como cabeza y cuello particularmente en niños menores de 10 años. Por lo contrario, se encuentra en más de la mitad de niños con RMS en extremidades y en la mitad de los niños mayores de 10 años con tumor paratesticular. (37-39)

Alrededor del 25% de los pacientes tienen metástasis a distancia al diagnóstico y la otra mitad tienen un solo sitio metastásico comprometido que por lo general es pulmón (40-50%). (40-42) Otros sitios

metastásicos que se pueden encontrar son médula ósea (20 a 30%), hueso (10%), nódulos linfáticos (20%) y sitios poco frecuentes como visceral y metástasis cerebrales. ⁽⁴³⁾

Presentación clínica según sitio anatómico.

Cualquier parte del cuerpo puede estar afectado por RMS. Sin embargo, los sitios más comunes son: cabeza y cuello (35 a 40%); genitourinario (25%); extremidades (20%). ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

a) Cabeza y cuello: En cabeza y cuello el sitio más frecuente es en órbita (25%), sitios parameningeos (oído medio, cavidad nasal, senos paranasales, fosa pterigoidea, mastoides, nasofaringe) en un 50% de los casos y otras localizaciones incluyendo cuero cabelludo, parótidas, cavidad oral, faringe, glándula tiroidea y paratiroides, cuello en un 25%. El tipo histológico encontrado más frecuentemente en estos sitios es el tipo embrionario y raramente involucra nódulos linfáticos. ⁽⁴⁶⁾ Clínicamente se puede encontrar proptosis, oftalmoplejía cuando son localizados en órbita. En sitios parameningeos se puede encontrar datos de obstrucción nasal con o sin descarga mucopurulenta o sanguinolenta. El RMS de cabeza y cuello casi siempre surge de los sitios donde se produce poco dolor y por lo tanto cuando se diagnostica es por una gran masa.

b) Tracto Genitourinario: Histológicamente son de tipo embrionario. En varones la localización más frecuente es en vejiga y próstata y en niñas en cualquier parte del tracto genital. Los tumores de vejiga pueden ser asociados con hematuria, obstrucción urinaria, en sitios primarios como próstata típicamente se presenta como una masa pélvica que causa frecuentemente constipación por compresión extrínseca de la vejiga o tracto intestinal. Los tumores localizados en vagina se encuentran por lo general en niñas muy jóvenes (menores de 3 años) como una masa polipoide que protruye de la región vaginal (tipo botroides) acompañada de descarga mucosanguinolenta. Los tumores localizados en región cervico uterina son más comunes en adolescentes. El tumor paratesticular puede producir crecimiento escroto inguinal en niños pre o postpúberes. ⁽⁴⁷⁾

c) Extremidades: Se presenta más frecuentemente en adolescentes y típicamente es una masa que produce dolor ó solo aumento de volumen en el sitio primario, con o sin eritema. Entre 50 a 75% de los RMS de extremidades son de tipo alveolar y con mayor involucro de nódulos linfáticos y metástasis al diagnóstico. ⁽⁴⁷⁾

d) Otros: Los sitios menos comunes son tronco, parrilla costal, región perianal o perineal, tracto biliar. Los sitios primarios de hígado, cerebro, tráquea, corazón, mama y ovarios han sido reportados.

Estudios de Laboratorio y Gabinete.

A) Laboratorio.

Los estudios que pueden ser incluidos son biometría hemática, electrolitos, química sanguínea completa, pruebas de función hepática. Se han reportado casos de hipercalcemia secundario a metástasis óseas (0.4-6%), hiperuricemia (5%), coagulación intravascular diseminada (10%) de los pacientes con metástasis en médula ósea, por ello la importancia de la toma de pruebas de coagulación. ⁽⁵¹⁾

B) Estudios de Imagen.

Las radiografías simples son esenciales como parte inicial del abordaje y generalmente es solicitado por los médicos de primer contacto del paciente con probable diagnóstico de tumores de tejidos blandos. Se debe realizar dos proyecciones de ambas extremidades para compararlas.

En el caso de tumores localizados en aparato genitourinario en especial vejiga el ultrasonografía (USG) juega un papel importante para delimitar el la masa de tejido blando, especialmente sarcomas localizados de manera superficial o en pelvis, escroto (Varma 1999). Es una herramienta que se utiliza para la intervención en caso de toma de biopsia y ablación. ⁽⁴⁸⁾

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha sido uno de los estudios de imagen más importantes en la evaluación de sarcomas de tejidos blandos ya que tiene mejor definición de tejidos blandos con capacidad multiplanar, delimita de manera certera la localización del sitio primario y la invasión a sitios adyacentes, principalmente de RMS-PM, extremidades, pelvis. La RMN puede ser utilizada en dos planos ortogonales, sobre todo en tumores pequeños pero que puede ser impráctico en caso de tumores grandes en extremidades donde no se puede ver la articulación (Fletcher 1997). La toma de imagen de sarcomas de tejidos blandos de manera longitudinal ayuda a la exclusión de lesiones saltatorias. Las tomas coronales o sagitales pueden ser utilizadas en húmero para evitar la fase de artefactos relacionada con el tórax. (Hoffer 2002). ⁽⁴⁸⁾

Para lo que respecta a la búsqueda de metástasis debe incluir Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax es útil en la detección de calcificaciones para delimitar metástasis en otros sitios como pulmón (Krandford et al. 1993) y gammagrama óseo con tecnecio 99 aunque tiene baja sensibilidad (62-89%) (Daldrup-Link et al. 2001), los sitios que se encuentren positivos deben ser investigados más a fondo que puede ser desde radiografías y ante mayor sospecha resonancia magnética nuclear (RMN) como en el caso de pacientes con RMS de cabeza y cuello. ⁽⁴⁹⁾ El papel del PET CT en la fase inicial de evaluación y monitorización aún no tiene un valor certero, pero puede ser útil, sobre todo en fase inicial de protocolo. ⁽⁵⁰⁾

C) Biopsia de médula ósea y punción lumbar.

Se toma biopsia de médula ósea bilateral que debe ser realizada en todos los pacientes a pesar de que no se encuentre aparentemente metastásico; ya que se puede encontrar infiltración a médula ósea en un 10% de los casos y de forma única de sitio metastásico hasta el un 1.3% de los casos. ⁽⁵¹⁾

Aunque es en ocasiones no es necesario la toma de líquidos cefalorraquídeo en todos los pacientes, se debe realizar sobre todo en paciente con RMS parameningeo o con evidencia de invasión meníngea corroborado por estudios de imagen. ⁽⁵²⁾

Diagnóstico Diferencial.

La clasificación del RMS requiere de la identificación de las características del linaje músculo esquelético. Por lo general, esto compromete la identificación de los rabdomioblastos o estriaciones cruzadas por medio de microscopia.

La inmunohistoquímica es usada y confiable para la identificación específica de las proteínas del músculo, tales como: miosina, desmina, mioglobina. ⁽⁵³⁻⁵⁷⁾ Cerca del 99% de los RMS marcan para desmina policlonal, mientras lo que son actina, miogenina y mioglobina es positivo entre el 78 y 95%. La miogenina es expresada en mayor grado en histología alveolar que en el embrionario. ⁽⁵⁸⁾

Se utilizan otros marcadores para realizar el diagnóstico diferencial de los tumores de células pequeñas, redondas y azules como son: CD99 (MIC-2) es cual es un marcador específico para la familia de Sarcoma de Ewing, es positivo en 15% de los casos de RMS, por lo general es débil y focal. ⁽⁵⁹⁾

El antígeno común leucocitario y los anticuerpos de linfocitos B pueden ser positivos en un 6% de los casos. Por lo general la presencia de positividad de estos marcadores de superficie puede ser altamente sugestiva de neoplasias como infiltración por leucemia o linfoma, en este caso el diagnóstico diferencial es con linfoma No Hodgkin. ⁽⁶⁰⁾

A pesar del origen mesenquimal del cual proviene el RMS, se pueden encontrar marcadores epiteliales tales como: citoqueratina y antígeno epitelial de membrana que se encuentra positivo en un 10% de los casos. Los marcadores neurales (por ejemplo enolasa específico, proteína S100) se encuentran positivos en un 6 a 19% de los casos. ⁽⁶⁰⁾

Factores Pronósticos.

El pronóstico para un paciente con rabdomiosarcoma se relaciona con el sitio de origen, el grado e histopatología de la enfermedad. ⁽⁶¹⁻⁶²⁾ Existen datos preliminares que describen la posible importancia

pronóstica de las características biológicas específicas de las células tumorales del Rhabdomiosarcoma las cuales son:

a. Sitios primarios con un pronóstico más favorable incluyen la órbita, la cabeza y el cuello no parameningeo, paratesticular y vagina (ni de la vejiga ni de la próstata genitourinaria) y el tracto biliar. ⁽⁶²⁻⁶³⁾

b. Los pacientes con tumores más pequeños (<5 cm) tienen una supervivencia mayor comparada con niños con tumores más grandes, mientras que los niños con enfermedad metastásica en el diagnóstico tienen el pronóstico más precario. ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

La importancia pronóstica de la enfermedad metastásica es modificada por la histología del tumor, edad al momento del diagnóstico y sitio primario. Los pacientes con enfermedad metastásica con menos de 10 años de edad y cuyos tumores tienen histología embrionaria, tienen una tasa de supervivencia de 5 años mayor del 50% mientras que aquellos mayores de 10 años o con histología alveolar tienen un resultado más precario ⁽⁶⁵⁾. De forma similar, los pacientes con enfermedad metastásica y con tumores genitourinarios primario (que no sean de la vejiga o próstata) tienen un resultado más favorable que los pacientes con enfermedad metastásica y tumores primarios en otros lugares. ⁽⁶⁵⁾ Además, los pacientes que de otra manera muestran enfermedad localizada pero con un demostrado compromiso de los ganglios linfáticos regionales, tienen un pronóstico más precario que los pacientes sin compromiso de los ganglios regionales. ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

c. El grado de extensión de la enfermedad después del procedimiento quirúrgico primario (p.ej., el grupo clínico) también está correlacionado con el resultado. ⁽⁶²⁻⁶⁷⁾

En el estudio de Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) III, los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía inicial (Grupo clínico III) tuvieron tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente 70% comparado con una tasa de supervivencia a 5 años mayor de 90% en pacientes que no tuvieron tumor residual después de la cirugía (Grupo I) y una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 80% para pacientes que presentaron tumor residual microscópico después de la cirugía (Grupo clínico II). ⁽⁶⁸⁾

d. El subtipo alveolar prevalece más entre los pacientes con características clínicas menos favorables (por ejemplo, menos de un año o más de 10 años de edad, extremidades primarias, y enfermedad metastásica), y generalmente está relacionado con el más precario de los resultados. En los estudios IRS-I e IRS-II, el subtipo alveolar se asoció con un resultado menos favorable en los pacientes cuyo sitio primario fue completamente resecado (Grupo clínico I). ⁽⁶⁸⁾ Sin embargo, no se observaron diferencias

estadísticamente significativas de supervivencia para el subtipo histológico en un grupo grande de niños alemanes con rhabdomyosarcoma.

Estadificación

En el estudio IRS-III, el resultado para pacientes con tumores del Grupo clínico I y subtipo alveolar fue similar a el de otros pacientes con tumores del Grupo clínico I, pero los pacientes con subtipo alveolar recibieron terapia más intensiva. Los pacientes con sarcoma no diferenciado presentan sitios de la enfermedad así como resultados similares a aquellos con rhabdomyosarcoma alveolar (ARMS), y generalmente se les aplica el mismo tratamiento que a los pacientes con ARMS.

Así surgieron las distintas clasificaciones posquirúrgicas, prequirúrgicas y de grupo de riesgo por parte de IRS y de acuerdo a ello se da un manejo y porcentaje de sobrevida. Los pacientes se asignan de acuerdo a los siguientes lineamientos:

a) Clasificación posquirúrgica del grupo IRS

Grupo 1	Enfermedad localizada, resección completa sin residual microscópico
A	Confinada al sitio de origen, completamente resecada
B	Infiltrando más allá del sitio de origen, completamente resecada
Grupo 2	Resección macroscópica total
A	Resección macroscópica total, con residual microscópico local
B	Enfermedad regional con nódulos linfáticos afectados completamente resecado sin residual microscópico
C	Enfermedad Residual microscópica local o linfática
Grupo 3	Residual macroscópico o sólo toma de biopsia
Grupo 4	Metástasis a distancia

b) Sistema de Estadificación Prequirúrgico del IRS.

Estadio	Sitio de localización	T invasividad	T tamaño	N nódulos	M metástasis
1	Órbita	T1 o T2	a o b	NO, N1, o Nx	M0
	Cabeza y cuello				
	Genitourinario				
2	Vejiga-próstata	T1 o T2	A	No o Nx	M0
	Extremidad				
	Craneal parameningeo				
	Otros				
3	Vejiga/prostate	T1 o T2	A	N1	M0
	Extremidad	T1 o T2	B	NO, N1, o Nx	M0
	Craneal parameningeo				
	Otros				
4	Todos	T1 o T2	a o b	No o N1	M1

NOTA. Tumor: T1, confinado al sitio anatómico de origen, (a) \leq 5 cm en diámetro, (b) $>$ 5 cm en diámetro; T2, extensión o fijo a tejido circundante; ganglios regionales: N0, ganglios regionales sin afección clínica; N1, ganglios regionales clínicamente afectados por neoplasia; Nx, estado clínico de los ganglios desconocido; metástasis: M0, sin metástasis a distancia; M1, metástasis presentes.

Para la estadificación pronóstica o grupos de riesgo se tiene una combinación de los incisos anteriores.

c) Grupos de Riesgo

Pronóstico	Etapa	Grupo	Sitio	Tamaño	Histología	Mets	Ganglios
Excelente (>85%)	1	I	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N0
	2	I	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
Muy bueno (70-85%)	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0,N1, Nx
	2	II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0, Nx
	3	I o II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	I o II	Desfavorable	b	Embrionario	No	No,N1,Nx
Bueno (50-70%)	2	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
	3	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	III	Favorable o	a	Embrionario	No	N0, Nx, N1
	1,2,3	I,II,III	Desfavorable	a o b	Alveolar	No	N0, N1, Nx
	4	I,II,III,IV	Favorable o Desfavorable	a o b	Embrionario	Si	N0, N1
Malo (<30%)	4	IV	Favorable o Desfavorable	a o b	Embrionario	Si	N0 o N1
	4	IV	Favorable o Desfavorable	a o b	Alveolar	Si	N0 o N1

Etiopatogenia.

La etiología y factores específicos de riesgo para el desarrollo de RMS son desconocidos. En un reporte epidemiológico hecho por Gufferman en el 2009, se observó que se incrementaba de 3 a 5 veces más el riesgo de desarrollo de RMS en individuos expuestos a radiación in útero en el primer trimestre del embarazo y así como por el uso de antibióticos en etapas tempranas durante el embarazo. ⁽¹²⁻¹⁶⁾

Otras exposiciones ambientales que también han sido asociadas con el incremento en el riesgo de desarrollar rhabdomyosarcoma incluyen la edad materna avanzada, embarazos múltiples, uso de drogas

principalmente marihuana y cocaína con un riesgo de 3 y 5 veces mas respectivamente, presentándose en edades mas tempranas ⁽⁶⁹⁾

En el estudio ID9803 del Children Oncology Group, publicado por Rodeberg en el 2011, se estudiaron 370 pacientes con diagnostico de rabdomiosarcoma de 1999 a 2005, se observó que en todos los pacientes con riesgo intermedio el peso del paciente puede ser empleado como factor predictor de la supervivencia libre de evento, en conjunto con otros factores como el tamaño tumoral y la histología embrionaria (P=0.02). Concluyendo que se deberían realizar estudios prospectivos para evaluar el peso del paciente como una variable independiente asociada al pronóstico de los pacientes. ⁽⁷²⁾

El comité de sarcomas de tejidos blandos de la Asociación Italiana de hematología y oncología pediátrica señala a la edad al tiempo del diagnostico como factor pronostico, encontrando que en la adolescencia los resultados son menos buenos debido a las características desfavorables del tumor mas comunes a esta edad. Sin embargo este se considera un factor independiente predictor de resultados la cual debería ser usada en pacientes con lesiones invasivas pero no metastásicas.

El peso alto al nacer ha sido asociado con varias neoplasias (Neuroblastoma, tumor de wilms, rabdomiosarcomas), existen datos que sugieren que existe una posible asociación entre el crecimiento acelerado en útero y el riesgo de presentar rabdomiosarcoma principalmente de histología embrionaria, ya que además se presentan en etapas mas tempranas de la vida comparado con el de histología alveolar. ⁽⁷⁶⁾.

Se ha visto que el factor de crecimiento similar a la insulina, juega un papel importante en el crecimiento y diferenciación de las células durante el desarrollo fetal, ya que algunos tumores producen IGF-I, IGFII, sus proteínas de unión o poseen receptores de IGF. En los tumores estos factores de crecimiento al estar sobreexpresados promueven el crecimiento tumoral y por mecanismos de retroalimentación inducen apoptosis comportándose además como supresor de tumores.

En cuanto al tabaquismo, en un estudio de casos y controles realizado en China a 642 pacientes con diagnostico de cáncer se observo que aquel que ocurre en el padre en la etapa preconcepcional se ha asociado con mayor riesgo (OR = 1.7) de presentarse tumores como es el caso del RMS , Neuroblastoma y tumores de SNC. El mecanismo exacto no es conocido, sin embargo se tiene la hipótesis que el efecto carcinogénico, crea en la madre un tabaquismo pasivo o efecto directo sobre las células germinales paternas.

En un estudio de casos y controles publicado por Grufferman en el 2009, en el cual se estudiaron a 440 pacientes con diagnostico de Rabdomosarcoma durante el periodo de abril de 1982 a julio de 1988 se observó que la exposición a rayos x es factor de riesgo de cáncer en niños. La exposición a rayos X in útero

se asocia con un incremento en el riesgo de Rbdomiosarcoma, el mecanismo no es completamente conocido pero la radiación induce inestabilidad en el genoma, llevando a daño en el DNA. Se observó que el mayor riesgo se daba cuando la exposición ocurría en el primer trimestre de la gestación con un OR de 5.7 ó durante el tercer trimestre con un OR de 2.0

Se ha observado que el orden al nacimiento puede ser un factor riesgo de padecer Rbdomiosarcoma y se ha visto en estudios realizados en centros hospitalarios de California, Minnesota, Texas y Washington que conforme avanza el orden es menor el riesgo de padecerlo; es decir el hijo menor tiene menos riesgo comparado con su hermano mayor señalándose un OR de 0.82 para el segundo hijo hasta 0.75 de OR para el cuarto hijo.

El término carcinógeno designa las sustancias químicas ambientales y biológicas que son causas de cáncer. Dos instituciones internacionales la International Agency For Research on cancer de la OMS y el National Toxicology Program han clasificado sustancias por la posibilidad de ser carcinógenas basados en datos en animales de experimentación y en estudios epidemiológicos en humanos. Las sustancias sospechosas de carcinogenicidad deben reunir los criterios mayores de causalidad de Hill descritos en 1965. La IARC clasifico las sustancias en 5 categorías : grupo I carcinógeno humano, grupo IIA probable carcinógeno humano, grupo IIb posible carcinógeno humano, grupo III no clasificado como carcinógeno, grupo IV probablemente no carcinógeno humano. Las sustancias actualmente consideradas como carcinógenos humanos son las que se encuentran en el grupo I, algunas son las siguientes: radiación solar, tabaco fumado, bebidas alcohólicas, factores reproductivos, radiación ionizante, agentes citotóxicos, agentes hormonales y agentes biológicos.

Síndromes asociados.

Algunos de los casos de Rbdomiosarcoma pueden aparecer de manera esporádica, pero también se ha encontrado asociado con síndromes familiares como neurofibromatosis, síndrome de Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann y síndrome de Costello. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

La asociación de Rbdomiosarcoma con Síndrome de Li-Fraumeni es muy pequeña, se presenta en niños muy pequeños. En un estudio se vio una serie de 33 casos con evidencia de mutación de línea germinal de p53 que fue encontrado en 3 de 13 niños durante un seguimiento de 3 años. ⁽¹⁶⁾

Estos datos sugieren que el desarrollo de RMS en menores de 3 años puede tener una predisposición hereditaria a cáncer, debido a mutaciones germinales de p53. En caso de que se identifique

dicha mutación, el tratamiento debe tener ciertas modificaciones ya que la radioterapia debe ser reducida y algunos agentes de quimioterapia que pueden estar asociados a un incremento en el riesgo de segundas neoplasias. ⁽¹⁶⁾

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann el cual consiste en un sobrecrecimiento fetal que condiciona también un incremento en la incidencia de tumores sólidos en la infancia incluyendo RMS, tumor de Wilms, Hepatoblastoma y carcinoma suprarrenal. Las anomalías genéticas encontradas son en el 11p15, donde se encuentra el locus del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-II) que ha sido implicado en el desarrollo de este síndrome. ⁽¹⁷⁾

El Síndrome de Costello es caracterizado por retardo en el crecimiento, macrocefalia, fascias gruesas, piel lisa, cardiomiopatía, retraso en el desarrollo. ⁽¹⁸⁾ Los niños con este síndrome tienen una predisposición a desarrollar diferentes tipos de cánceres, que incluyen RMS, epiteloma, carcinoma de vejiga y schwannoma vestibular. ⁽¹⁹⁾ El incremento de esta susceptibilidad está relacionado con la presencia de mutaciones germinales en el protooncogen HRAS. ²⁰⁻²¹⁾

Las malformaciones congénitas son frecuentemente observadas en niños y adolescentes con rhabdomiomas comparado con la población general.

Cuadro 1. Factores prenatales y riesgo de rhabdomioma

Autor /año	Factor	OR o Riesgo
Ognjanovic/2010	Peso al nacer (mayor de 4000gr)	1.18
Ognjanovic/2010	Talla al nacer (Mayor de 55cms)	1.42
Grufferman/2009	Exposición a rayos X	1.9 -5.4
Ognjanovic/2010	Edad materna (mayor de 35 años)	1.35
Grufferman/1993	Exposición a marihuana	0.4
Grufferman/1993	Exposición a cocaína	0.5
Von Behren /2010	Orden al nacimiento	0.82
Tian Ji /1997	Exposición a tabaco	1.7
Poplack /2011	Síndrome de Beckwith - Wiedemann	0.75
Poplack /2011	Síndrome de Li Fraumeni	0.4
Poplack /2011	Síndrome de Costello	1
Poplack /2011	Neurofibromatosis tipo 1	0.3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Rabdomiosarcoma (RMS) representa entre 4 al 8% de todas las enfermedades malignas en la edad pediátrica, constituye aproximadamente el 10% de los tumores sólidos infantiles y es el tumor de partes blandas más común en la edad pediátrica, correspondiendo al 50% de este tipo de tumores ^(1,2)

En México la prevalencia anual promedio del RMS es de 2.5 casos por millón de niños sanos, con una razón masculino: femenino de 2:1. ⁽³⁾

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) actualmente representa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas en la infancia. ⁽³⁾

A nivel internacional se ha sugerido que existen factores ambientales como exposición a marihuana, alcohol, tabaco, cocaína, edad materna, talla y peso al nacimiento están asociados con el desarrollo de diferentes tumores malignos. Se ha sugerido que el crecimiento intrauterino acelerado puede aumentar el riesgo de desarrollar Rabdomiosarcoma, sobretodo los de histología embrionaria ya que se presentan en etapas tempranas de la vida, por lo anterior sabemos que existen factores de crecimientos que alteran el crecimiento intrauterino resultando en un peso mayor al nacimiento en estos pacientes. Así como otros factores prenatales que pueden aumentar el riesgo de desarrollar Rabdomiosarcoma; sin embargo solo existe un estudio de casos y controles realizado en 5 hospitales de Estados Unidos (California, Minnesota, Nueva York, Texas y Washington) con un total de 583 pacientes con diagnostico de Rabdomiosarcoma donde se observa que el peso mayor de 4000 gr al nacimiento influye en la presentación de este tumor; en nuestro país no se conocen datos al respecto en la población mexicana motivo por el cual se pretende realizar el estudio

JUSTIFICACIÓN

El Rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos mas frecuente en niños siendo responsable de la mitad de todos los sarcomas en este grupo. Aunque la etiología de esta neoplasia no esta conocida a profundidad, se ha visto en estudios realizados en otros países que el papel que juegan los factores al nacimiento como la edad, el peso, exposición a marihuana, cocaína , tabaco y alcohol; entre otros han resultado factores de riesgo importantes para el desarrollo de los rabdomiosarcoma .

Hasta el momento no existen datos en la literatura nacional que evalúen los factores al nacimiento de los pacientes Mexicanos que desarrolla Rabdomiosarcoma. El conocer estas características nos ayudará a identificar los posibles factores con riesgo de desarrollar Rabdomiosarcoma a los pacientes pediátricos comparados con población pediátrica sin diagnóstico de cáncer, ya que con ello se podrá realizar un

diagnóstico oportuno y con esto se podrá disminuir los costos en la atención del paciente, mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo prenatales en pacientes pediátricos mexicanos, para desarrollar rabdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo enero 1998 a septiembre 2012?

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo prenatales en pacientes pediátricos mexicanos para desarrollar rabdomiosarcoma serán: Peso al nacer mayor de 4000gr con un OR de 1.18, Talla al nacimiento mayor de 55 cm con un OR de 1.42, edad materna al momento del embarazo mayor de 35 años con un OR 2, exposición a rayos X durante el primer y tercer trimestre del embarazo con un OR 1.9-5.4, exposición a cocaína y marihuana durante el embarazo con un OR 0.4 y tabaquismo durante el embarazo con un OR 1.7.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo prenatales para el desarrollo de Rabdomiosarcoma de cualquier histología en pacientes pediátricos Mexicanos en comparación con pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo enero 1998 a septiembre 2012.

Objetivos Específicos

- 1.- Analizar el riesgo del peso al nacimiento mayor de 4000 gr de los pacientes para desarrollar Rabdomiosarcoma en comparación con pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer
- 2.- Analizar el riesgo de la talla al nacimiento mayor de 55 cm de los pacientes para desarrollar Rabdomiosarcoma en comparación con pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer
- 3.- Analizar el riesgo de la edad materna al momento de la gestación de los pacientes para desarrollar Rabdomiosarcoma en comparación con pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer

4.- Analizar el riesgo de la exposición a rayos X aun cuando sea una sola vez durante el primer y segundo trimestre de la gestación de los pacientes para desarrollar Rbdomiosarcoma en comparación con pacientes pediátricos sin diagnostico de cáncer

5.- Analizar el riesgo de la exposición a drogas (alcohol, tabaco, cocaína y marihuana) por parte de la madre durante la gestación de los pacientes para desarrollar Rbdomiosarcoma en comparación con pacientes pediátricos sin diagnostico de cáncer.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Observacional; Comparativo, retrolectivo, retrospectivo: casos y controles

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Casos: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma de cualquier histología tratados en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

Controles: Pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer u otra enfermedad que predisponga al desarrollo de cáncer atendidos en un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Casos: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma de cualquier histología tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a septiembre del 2012.

Controles: Pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer u otra enfermedad que predisponga al desarrollo de este, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 1998 a septiembre de 2012

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS

1. Pacientes pediátricos mexicanos de cualquier sexo.
2. Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Rabdomiosarcoma, diagnosticado histopatológicamente en el Instituto Nacional de Pediatría
3. Pacientes que acudan al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a septiembre del 2012.
4. Pacientes en quienes el expediente refiera peso, talla al nacimiento, así como factores perinatales (exposición a drogas por la madre y exposición a Rayos X durante el primer y tercer trimestre del embarazo) y edad materna y además puedan ser corroborados al interrogatorio directo a la madre.

CONTROLES

1. Pacientes pediátricos mexicanos de cualquier sexo.
2. Pacientes menores de 18 años de edad previamente sanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría por algún padecimiento agudo de enero de 1998 a septiembre de 2012 por procesos infecciosos agudos o traumáticos
3. Pacientes en quienes el expediente refiera peso, talla al nacimiento, así como factores perinatales (exposición a alcohol, tabaco, marihuana, cocaína por la madre; Rayos X durante el primer y segundo trimestre del embarazo, edad materna al momento de la gestación).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS

1. Pacientes con Rabdomiosarcoma como segunda neoplasia
2. Pacientes con Sarcomas No Rabdomiosarcoma de alto o bajo grado
3. Pacientes con Sarcoma de Ewing u Osteosarcoma
4. Pacientes con inmunodeficiencias
5. Pacientes cuya madre haya cursado con diabetes gestacional

6. Pacientes con diagnóstico de retraso en crecimiento intrauterino por cualquier causa (TORCH, enfermedad hipertensiva del embarazo, etc.)

CRITERIOS DE EXCLUSION PARA CONTROLES

1. Pacientes que no presenten enfermedades predisponentes de cáncer (Neurofibromatosis, Beckwith Wiedeman, Li Fraumeni, Síndrome de Down, síndrome de Costello.)
2. Pacientes prematuros (menor de 37 semanas de gestación)
3. Pacientes cuya madre haya cursado con diabetes gestacional
4. Pacientes con diagnóstico de retraso en crecimiento intrauterino por cualquier causa (TORCH, enfermedad hipertensiva del embarazo, etc.)

DEFINICION DE VARIABLES OPERACIONALES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad Medición
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Historia clínica	Masculino/ Femenino
Edad del paciente actual	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Historia clínica	Meses
Edad del paciente al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de cáncer	Cuantitativa discreta	Historia clínica	Meses
Edad materna al momento del embarazo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la concepción	Cuantitativa discreta	Historia clínica	Meses
Peso al nacimiento	Medida del peso del producto de la concepción hecha después del nacimiento.	Cuantitativa Continua	Historia clínica	Gramos
Talla al nacimiento	Medida desde los pies a la cabeza del recién nacido	Cuantitativa Continua	Historia clínica	Centímetros
Exposición a Drogas de la madre durante el	Contacto con sustancias como alcohol, tabaco, marihuana, cocaína ocurrida durante el	Cualitativa nominal politómica	Historia clínica	Presente/Ausente 1) Alcohol

embarazo	embarazo. Alcohol.- Consumo de mas de 7 tragos/semana Tabaco.- consumo de mas de 10 cigarrillos al día durante el embarazo Cocaína.- Cualquier consumo durante el embarazo Marihuana.- Cualquier consumo durante el embarazo			2) Cocaína 3) Marihuana 4) Tabaco 5) Ninguna
Exposición a Rayos X de la madre durante el embarazo	Contacto con radiación electromagnética durante el embarazo en una o mas ocasiones excluyendo al ultrasonido	Cualitativa nominal dicotómica	Historia clínica	Presente/Ausente
Histología del tumor	Tipo de tejido encontrado microscópicamente a la resección parcial o completa del tumor.	Cualitativa ordinal politómica	Diagnóstico por médico patólogo según características microscópicas encontradas por medio de biopsia mediante tinciones de inmunohistoquímica (desmina, miogenina, actina, Myo D)	1) Alveolar. 2) Embrionario. 3) Pleomórfico.

METODOLOGIA

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma de cualquier variedad histológica, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero del 1998 a septiembre 2012.
- Se realizará la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos (edad de la madre durante el embarazo, peso y talla del paciente al nacimiento, exposición materna durante el embarazo a: tabaco, alcohol, cocaína y marihuana, así como exposición materna a rayos X, durante el primer y segundo trimestre del embarazo) de los expedientes en una hoja de recolección de datos (anexo 1).
- En el caso de los factores señalados como exposición a marihuana, tabaco, alcohol, cocaína; que son difíciles de conseguir en las historias clínicas se realizara el interrogatorio directo y de manera intencionada hacia el consumo de estupefacientes a las madres de los pacientes con diagnostico de Rabdomiosarcoma durante las consultas de seguimiento en este instituto para así garantizar la confiabilidad de la información, así mismo se interrogara sobre el mismo punto a las madres de los niños sin diagnostico de cáncer (controles).

- Se determinaran los casos y controles y se parearan por edad gestacional, peso y talla al nacer basado en curva percentilar, sexo (teniendo como intervalo de +/- 5 días para la edad gestacional, +/-500 gramos para el peso y +/- 5 cm para la talla); teniendo un control por cada caso.
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado con base al concepto de “evento de interés por variable” en regresión logística, donde Freeman sugiere el uso de la fórmula $n = 10 * (k + 1)$, donde k expresa el número de covariables o factores por analizar en cada grupo. Es decir, el tamaño de la muestra debe ser diez veces el número de parámetros a estimar más uno, se espera una muestra de 90 pacientes.

Sin embargo debido a la prevalencia de la patología (4.3 casos por millón de recién nacidos vivos al año, prevalencia = 0.0000043), para mejorar el poder estadístico, se intentarán captar todos los casos de rabdomiosarcoma en este Instituto y se parearan por edad gestacional, sexo, peso/talla al nacer, teniendo 1 control por 1 caso. Por lo tanto se analizarán un total de 180 expedientes de pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad actual, edad gestacional, edad materna, peso y talla al nacimiento); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, exposición a tabaco, alcohol, marihuana, cocaína, rayos X, histología tumoral)

La comparación de las medias se realizará mediante pruebas de T pareada o Prueba de rangos señalados de Wilcoxon, dependiendo del tipo de distribución de los datos; mientras que para comparar las proporciones se utilizará la prueba de ji cuadrada o Prueba Exacta de Fisher.

Se identificará si existe colinealidad o modificación de efecto mediante el análisis bi-variado de cada una de las variables con el desenlace y posteriormente se determinará el OR de presentar rabdomiosarcoma a través de una prueba de regresión logística analizando así la fuerza de asociación de cada factor de riesgo con respecto a la incidencia de rabdomiosarcoma para determinar cual variable es la de mayor impacto.

Mediante un modelo matemático de regresión logística, se identificarán los coeficientes de regresión parcial para cada variable y posteriormente estos se utilizarán en el modelo general para determinar la probabilidad de presentar el desenlace ante la presencia de dicha variable.

Una vez establecidas las probabilidades, se determinará la probabilidad combinada de estas variables y se realizará un índice con el cual el oncólogo podrá ajustar la probabilidad que el recién nacido pueda desarrollar rabdomiosarcoma.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y transversal no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación

ASPECTOS ETICOS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se evaluará toda la información en la hoja de recolección de datos.
4. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
5. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta que tal vez no se pueda obtener la información suficiente para lograr el diseño del estudio planeado en un inicio; se hará solo una descripción de la información para que de esta manera en proyectos futuros se pueda llevar a cabo un diseño prospectivo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Septiembre 2012</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Enero – febrero 2013</i>			
Recolección de datos			<i>marzo 2013</i>		
Análisis de resultados				<i>Marzo 2013</i>	
Publicación de resultados					<i>Agosto 2013</i>

RESULTADOS

Se realizó un estudio de casos y controles donde se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma de cualquier variedad histológica y localización y 57 controles los cuales no tenían diagnóstico de cáncer. De los pacientes del grupo control el 60% (34) fueron del sexo masculino y 34% (22) del sexo femenino con una relación 1:1.1; del grupo control 57% (33) fueron hombres y el 42% (24) fueron mujeres, no existiendo diferencia significativa $p=0.76$ entre los dos grupos.

Características de los casos

De los 56 pacientes incluidos en este grupo 21 (37%) tuvieron un rabdomiosarcoma embrionario y 31 (55%) de histología alveolar; solo el 7% de los pacientes tuvieron otra histología. En cuanto a la estadificación el 39% correspondió al estadio 4, el 5% a estadios 3, el 7% a estadios 2 y el 3% a estadios 1.

De acuerdo a la localización del tumor se encontraron las siguientes características, 11 pacientes tuvieron una localización parameningea, 22% en cabeza y cuello, 16% en extremidades y 25% genitourinario. Las características clínicas de los pacientes se pueden observar en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características de los pacientes con rabdomiosarcoma.

Variable	Rabdomiosarcoma Frecuencia (%) N = 56	Controles Frecuencia (%) N = 57	p
Sexo			
Hombres	34 (0,60)	33 (0,57)	0,760
Mujeres	22 (0,39)	24 (0,42)	0,760
Histología			
Embrionario	21 (0,37)		
Alveolar	31 (0,55)		
Otro	4 (0,07)		
Estadio			
1	2 (0,03)		
2	4 (0,07)		
3	28 (0,5)		
4	22 (0,39)		
Localización			
Parameningeo	11 (0,19)		
Cabeza y cuello	18 (0,32)		
Extremidades	9 (0,16)		
Genitourinario	14 (0,25)		
Evolución			
Vivo SA	20 (0,35)	1 (0,01)	0,000*
Vivo CA	7 (0,12)	0 (-)	-
Muerto	29 (0,52)	0 (-)	-
Sano	0 (-)	56 (0,98)	-

Estadístico de prueba = Chi cuadrada

* p = 0.05

En cuanto a la evolución el 35% de los pacientes se encuentran vivos sin actividad tumoral, 12% vivos con actividad tumoral y el 52% muertos.

Factores prenatales

Se evaluaron como factores de riesgo prenatales, la edad materna, edad gestacional al nacimiento en semanas, peso y talla al nacimiento, edad al diagnóstico de la patología oncológica o no oncológica; no encontrándose diferencia estadísticamente significativa al evaluar ambos grupos mediante la prueba de T pareada en ninguno de esos factores. Las características se presentan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características Gestacionales de los Grupos

Variable	Rabdomiosarcoma Media (DE) N = 56	Controles Media (DE) N = 57	p
Edad materna (años)	25.5 (6.2)	25.89 (6.7)	0.800
Edad gestacional (Semanas)	38.8 (0.9)	39.1 (0.9)	0.133
Edad al dx (años)	6.5 (4.6)	5.4 (5.2)	0.237
Peso al nacimiento (g)	3199.7 (503.1)	3124.3 (479.8)	0.416
Talla al nacimiento (cm)	50.21 (1.85)	50.2 (2.35)	0.972

Estadístico de prueba = T pareada

* p = 0.05

También se evaluó si el número de embarazo al cual correspondió el producto podía asociarse con un riesgo de presentar rabdomiosarcoma. Se observó que en el grupo control el 35% de los pacientes habían sido productos de un primer embarazo en comparación con el 34% de los pacientes del grupo de casos. No existió una diferencia estadísticamente significativa para el riesgo de acuerdo al número de embarazo (cuadro 3).

Cuadro 3. Riesgo de Rabdomiosarcoma y Número de embarazo

Variable	Rabdomiosarcoma Frecuencia (%) N = 56	Controles Frecuencia (%) N = 57	p
No. Embarazo			
Primero	19 (0,34)	20 (0,35)	0,897
Segundo	16 (0,28)	17 (0,29)	0,884
Tercero	13 (0,23)	13 (0,22)	0,959
Cuarto	5 (0,08)	6 (0,10)	0,775
> Cuarto	3 (0,05)	1 (0,01)	0,300

Estadístico de prueba = Chi cuadrada * p = 0.05

Otros factores que fueron evaluados, fueron el consumo de alguna droga por parte de la madre; entre las drogas que se evaluaron fueron la marihuana, cocaína, tabaco y alcohol. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los grupos. Así mismo se evaluó la exposición a rayos X durante el embarazo sin encontrar diferencia entre los dos grupos (cuadro 4).

Cuadro 4. Exposiciones durante el embarazo

Variable	Rabdomiosarcoma Frecuencia (%) N = 56	Controles Frecuencia (%) N = 57	p
Consumo de drogas maternas	55 (0,98)	55 (0,96)	0,569
Tipo de droga materna	1 (0,01)	2 (0,03)	
Marihuana	0 (-)	0 (-)	-
Cocaína	0 (-)	0 (-)	-
Alcohol	0 (-)	0 (-)	-
Tabaco	1 (0,01)	2 (0,03)	0,569
Exposición Rx	0 (-)	1 (0,01)	-

Estadístico de prueba = Chi cuadrada * p = 0.05

Se realizó una prueba de regresión logística para evaluar si alguno de los factores estudiados representa un factor de riesgo para desarrollar rabdomiosarcoma.

Las características que se estudiaron mediante esta regresión logística fueron la edad materna (OR=0.99), edad gestacional (OR= 0.74), edad al diagnóstico (OR =1), peso al nacimiento (OR=1), talla al nacimiento (OR=0.99), sexo femenino (OR=0.88), número de embarazo (OR=0.5), consumo de tabaco (OR=0.84); ninguno de estos fue clínico o estadísticamente significativo (cuadro 5).

Cuadro 5. Factores de Riesgo para el desarrollo de Rabdomiosarcoma

Variable	OR (IC 95%)	P
Edad materna	0,99 (0,99 – 1,00)	0,79
Edad gestacional	0,74 (0,50 – 1,09)	0,13
Edad al dx	1,00 (0,99 – 1,01)	0,23
Peso al nacimiento	1,00 (0,99 – 1,00)	0,41
Talla al nacimiento	0,99 (0,83 – 1,18)	0,97
Sexo		
Mujeres	0,88 (0,42 – 1,88)	0,76
No. embarazo	1,05 (0,79 – 1,40)	0,70
Consumo de tabaco	0,84 (0,45 – 1,54)	0,57

Estadístico de prueba = Regresión logística * p = 0.05

Dentro del grupo de los casos, se evaluaron los factores de riesgo para que los pacientes presentaran muerte; se evaluó mediante regresión logística y se encontró que la histología embrionaria representa un OR= 4.52 (p=0.003), histología alveolar OR=8.93 (p=0.00), también se encontró que el diagnóstico en estadios avanzados 3 y 4 representaba el mayor riesgo de muerte con un OR =4.66 y 6.77 respectivamente (p=0.00). Las localizaciones que representaron un factor de riesgo para muerte fueron los parameningeos OR=6.36, cabeza y cuello OR= 5, extremidades OR= 13.04 (p=0.00) como se observa en el cuadro 6.

Cuadro 6. Factores de Riesgo para presencia de muerte por Rabdomiosarcoma

Variable	OR (IC 95%)	P
Histología		
Embrionario	4,52 (1,66 – 12,28)	0,003*
Alveolar	8,93 (3,43 – 23,22)	0,000*
Estadio		
1	-	-
2	3,03 (0,40 – 22,61)	0,278
3	4,66 (1,84 – 11,79)	0,001*
4	6,77 (2,47 – 18,53)	0,000*
Localización		
Parameningeo	6,36 (1,70 – 23,72)	0,006*
Cabeza y cuello	5,00 (1,73 – 14,38)	0,003*
Extremidades	13,04 (2,52 – 67,27)	0,002*
Genitourinario	1,18 (0,34 – 4,11)	0,790
Otros	0,96 (0,09 – 9,65)	0,975

Estadístico de prueba = Regresión logística * p = 0.05

Los factores para que un paciente se encuentre vivo sin actividad tumoral fueron histología embrionaria, estadio 3, localización genitourinaria (cuadro 7).

Cuadro 7. Factores de pacientes con Rbdomiosarcoma que se encuentran vivos sin Actividad tumoral

Variable	OR (IC 95%)	P
Histología		
Embrionario	5,00 (1,73 – 14,37)	0,003*
Alveolar	1,84 (068 – 5,01)	0,229
Estadio		
1	-	-
2	4,73 (0,62 – 35,76)	0,132
3	3,73 (1,37 – 10,15)	0,010*
4	1,90 (0,64 – 5,64)	0,248
Localización		
Parameningeo	0,97 (0,19 – 4,86)	0,971
Cabeza y cuello	2,66 (0,86 – 8,21)	0,087
Extremidades	0,52 (0,06 – 4,44)	0,554
Genitourinario	20 (5,35 – 74,72)	0,000*
Otros	1,48 (0,14 – 15,01)	0,738

Estadístico de prueba = Regresión logística * p = 0.05

Los factores de riesgo para que un paciente con rbdmiosarcoma se encontrara vivo pero con actividad tumoral fueron la histología alveolar y estadios 3 (cuadro 8).

Cuadro 8. Factores de pacientes con Rbdomiosarcoma que se encuentran vivos con Actividad tumoral

Variable	OR (IC 95%)	p
Histología		
Embrionario	0,71 (0,08 – 6,29)	0,764
Alveolar	7,69 (1,40 – 42,04)	0,019*
Estadio		
1	-	-
2	-	-
3	4,55 (0,95 – 21,77)	0,057*
4	3,43 (0,71 – 16,62)	0,125
Localización		
Parameningeo	4,31 (0,73 – 25,47)	0,107
Cabeza y cuello	2,25 (0,40 – 12,61)	0,357
Extremidades	2,04 (0,21 – 19,10)	0,532
Genitourinario	-	-
Otros	20,8 (2,40 – 179,5)	0,006*

Estadístico de prueba = Regresión logística * p = 0.05

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El Rbdomiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos mas frecuente en niños, se origina de células mesenquimales inmaduras. Es responsable de la mitad de todos los sarcomas en este grupo. Representa el 3 al 4% de todos los cánceres pediátricos. Aproximadamente hay 350 casos nuevos diagnosticados cada año en E.U.A y la incidencia anual en menores de 20 años es de 4.3 casos por millón. Dos terceras partes son diagnosticados en menores de 6 años, el resto se encuentra en la etapa temprana de la adolescencia. Tiene una mayor predilección en niños que niñas con una relación de 1.5: 1.

Existen factores pronósticos bien identificados para los pacientes que tiene rabdomiosarcoma como son la histología, la localización, y la presencia o no de metástasis al momento del diagnostico, entre otros. Recientemente se han publicado algunos artículos en los que se han evaluado algunos factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia con la finalidad de conocerlos y de esta forma identificar de manera temprana a los pacientes que tengan mayor susceptibilidad para desarrollar esta neoplasia. En el estudio de Rodeberg en 2011 se identifico que un peso alto al nacimiento se asociaba con incremento en el riesgo de desarrollar rabdomiosarcoma ⁽⁷²⁾.

En otro estudio se Gufferman en el 2009, se identifico que la exposición temprana a rayos x también podría actuar como un factor de riesgo ⁽¹²⁻¹⁶⁾. También se ha observado en otros estudios que la exposición por la madre a tabaquismo y otras drogas también puede asociarse con un mayor riesgo para el desarrollo de esta patología. En todos estos estudios se han incluido un gran número de pacientes (300 – 600) pudiendo así encontrar un mayor riesgo por la presencia de estos factores.

En nuestro estudio, se analizaron tanto características clínicas y exposiciones maternas como factores propios del producto. Por tratarse de un estudio de casos y controles la cantidad de pacientes en el grupo de casos que pudimos obtener fue de 56 teniendo una relación de 1:1 con el grupo de controles. El calculo del tamaño de la muestra había mostrado que se requerían al menos 90 pacientes para tener un adecuado poder estadístico, a pesar de que se e incluyeron todos los pacientes con diagnostico de rabdomiosarcoma atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 15 años no se pudo obtener la cantidad de pacientes necesaria.

En nuestro estudio a diferencia de lo que encontraron otros autores no pudimos demostrar que ninguno de los factores estudiados fuera un factor de riesgo para el diagnóstico de rabdomiosarcoma. Para poder obtener resultados significativos será necesario incluir otros centros donde se atiendan este tipo de pacientes con la finalidad de tener un mayor tamaño de muestra y poder así evaluar de manera adecuada si estos factores constituyen o no un riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Evaluamos también factores propios de los pacientes con rabdomiosarcoma que predijeran la evolución de esta enfermedad, los datos que se obtuvieron de este estudio son similares a los reportado en la literatura internacional siendo la histología alveolar, el estadio avanzado y las

localizaciones parameningeas y de extremidades los factores que confieren un mayor riesgo de muerte para los pacientes con este diagnóstico.

Referencias

1. Ries, LAG, Harkins, D, Krapcho, M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available online at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003, based on November 2005 SEER data submission, and posted to the SEER web site in 2006. (Accessed April 4, 2007).
2. Gatta, G, Capocaccia, R, Stiller, C, et al. Childhood Cancer Survival Trends in Europe: A EUROCORE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742.
3. Rivera-Luna R. Sarcoma de tejidos blandos. En: Hemato-Oncología Pediátrica. Principios Generales. *ETM*: 2006: 409-421.
4. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas in children. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 311-316.
5. Roger M, Macklis E, Nancy J. An update of pediatric radiation oncology. *J Pediatr Surg* 1993; 2:19-28.
6. Edwin C, Shapiro N, Valentine M. et al. Cytogenetic findings clinicopathologic correlations. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 83-7.
7. Tefft M, Fernandez C, Donaldson M, et al: Incidence of meningeal involvement by rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS). *Cancer* 42:253-258, 1978.
8. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al: Parameningeal rhabdomyosarcoma: Results of an international workshop. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:533-540, 1996.
9. Raney RB, Meza J, Anderson JR, et al: Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: Experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through IV, 1978- 1997. *Med Pediatr Oncol* 38:22-32, 2002.
10. Stiller, CA, Parkin, DM. International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8:107.
11. Stiller, CA, McKinney, PA, Bunch, KJ, et al. Childhood cancer and ethnic group in Britain: a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Br J Cancer* 1991; 64:543.
12. Grufferman, S, Wang, HH, DeLong, ER, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68:107.

13. Grufferman, S, Gula, M, Olshan, A, et al. In utero X-ray exposure and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 1991; 5:A6.
14. Grufferman, S, Schwartz, AG, Ruyman, FB, Maurer, HM. Parents use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993; 4:217.
15. Magnani, C, Pastore, G, Luzzatto, L, et al. Risk factors for soft tissue sarcomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1989; 75:396.
16. Li, FP, Fraumeni, JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome. *Ann Intern Med* 1979; 71:747.
17. DeBaun, MR, Tucker, MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132:398.
18. Hennekam, RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet* 2003; 117C:42. Gripp, KW, Scott, CI Jr, Nicholson, L, et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet* 2002; 108:80.
19. Franceschini, P, Licata, D, Di Cara, G, et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *Am J Med Genet* 1999; 86:174.
20. Feingold, M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet* 1999; 36:582.
21. Aoki, Y, Niihori, T, Kawame, H, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; 37:1038.
22. Qualman, SJ, Bowen, J, Parham, DM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients (children and young adults) with rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1290.
23. Hicks, J, Flaitz, C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol* 2002; 38:450.
24. Holsinger, FC, Weeks, BH, Hicks, MJ, et al. Contemporary concepts in the management of pediatric rhabdomyosarcoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10:91.
25. Qualman, SJ, Coffin, CM, Newton, WA, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1:550.
26. Parham, DM, Webber, B, Holt, H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. *Cancer* 1991; 67:3072.
27. Dodd, S, Malone, M, McCulloch, W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistochemical study of 59 cases. *J Pathol* 1989; 158:13.
28. Dias, P, Parham, DM, Shapiro, DN, et al. Myogenic regulatory protein (MyoD1) expression in childhood solid tumors: diagnostic utility in rhabdomyosarcoma. *Am J Pathol* 1990; 137:1283.
29. Gloria-Rostion C. Tumores en niños. Primera edición. Ed. Mediterráneo. 2007; 459-478.

30. Dias, P, Chen, B, Dilday, B, et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol* 2000; 156:399.
31. Hostein, I, Andraud-Fregeville, M, Guillou, L, et al. Rhabdomyosarcoma: Value of myogenin expression analysis and molecular testing in diagnosing the alveolar subtype. *Cancer* 2004; 101:2817.
32. Davis, RJ, D'Cruz, CM, Lovell, MA, et al. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1994; 54:2869.
33. Wexler LH, Helman LJ. Pediatric soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 1994; 44:211–247
34. Fiorillo A, Poggi V, Migliorati R, et al. Multidisciplinary treatment of primary orbital rhabdomyosarcoma: a single institution experience. *Cancer* 1991; 67:560
35. Shapiro, DN, Sublett, JE, Li, B, et al. Fusion of PAX3 to a member of the forkhead family of transcription factors in human alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1993; 53:5108.
36. Sorensen, PH, Lynch, JC, Qualman, SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20:2672.
37. Lawrence, W Jr, Gehan, EA, Hays, DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol* 1987; 5:46.
38. Wiener, ES, Anderson, JR, Ojimba, JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma?. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10:146.
39. Raney, RB Jr, Tefft, M, Maurer, HM, et al. Disease patterns and survival rate in children with metastatic soft-tissue sarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-I. *Cancer* 1988; 62:1257.
40. Koscielniak, E, Rodary, C, Flamant, F, et al. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:209.
41. Ruymann, FB, Newton, WA Jr, Ragab, AH, et al. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1984; 53:368.
42. Espat, NJ, Bilsky, M, Lewis, JJ, et al. Soft tissue sarcoma brain metastases. Prevalence in a cohort of 3829 patients. *Cancer* 2002; 94:2706.

43. Maurer, HM, Beltangady, M, Gehan, EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988; 61:209.
44. Maurer, HM, Gehan, EA, Beltangady, M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993; 71:1904.
45. Stevens, MC, Rey, A, Bouvet, N, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005; 23:2618.
46. Months, SR, Raney, RB. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:288.
47. Shapiro, E, Strother, D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol* 1992; 148:1761.
48. Spunt, SL, Anderson, JR, Teot, LA, et al. Routine brain imaging is unwarranted in asymptomatic patients with rhabdomyosarcoma arising outside of the head and neck region that is metastatic at diagnosis: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 2001; 92:121.
49. McCarville, MB, Christie, R, Daaw, NC, et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1293.
50. Klem, ML, Grewal, RK, Wexler, LH, et al. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:9.
51. Kawasaki, H, Takayama, J, Nagasaki, K, et al. Hypercalcemia in children with rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20: 327.
52. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19: 3091.
53. Holsinger, FC, Weeks, BH, Hicks, MJ, et al. Contemporary concepts in the management of pediatric rhabdomyosarcoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10:91.
54. Qualman, SJ, Coffin, CM, Newton, WA, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1:550.
55. Parham, DM, Webber, B, Holt, H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. *Cancer* 1991; 67:3072.
56. Dodd, S, Malone, M, McCulloch, W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistochemical study of 59 cases. *J Pathol* 1989; 158:13.
57. Dias, P, Parham, DM, Shapiro, DN, et al. Myogenic regulatory protein (MyoD1) expression in childhood solid tumors: diagnostic utility in rhabdomyosarcoma. *Am J Pathol* 1990; 137:1283.
58. Dias, P, Chen, B, Dilday, B, et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol* 2000; 156:399.

59. Halliday, BE, Slagel, DD, Elsheikh, TE, Silverman, JF. Diagnostic utility of MIC-2 immunocytochemical staining in the differential diagnosis of small blue cell tumors. *Diagn Cytopathol* 1998; 19:410.
60. Parham, DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 2001; 14:506.
61. Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al.: Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. *Cancer* 70(10): 2557-2567, 1991.
62. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al.: Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Journal of Clinical Oncology* 8(3): 443-452, 1990.
63. Spunt SL, Lobe TE, Pappo AS, et al.: Aggressive surgery is unwarranted for biliary tract rhabdomyosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery* 35(2): 309-316, 2000.
64. Lawrence W, Anderson JR, Gehan EA, et al.: Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 80(6): 1165-1170, 1997.
65. Anderson JR, Ruby E, Link M, et al.: Identification of a favorable subset of patients (pts) with metastatic (MET) rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16: A1836, 510a, 1997.
66. Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, et al.: Metastatic rhabdomyosarcoma and histological similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. *Medical and Pediatric Oncology* 20: 209-214, 1992.
67. Lawrence W, Hays DM, Heyn R, et al.: Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 60(4): 910-915, 1987.
68. Lawrence W, Gehan EA, Hays DM, et al.: Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *Journal of Clinical Oncology* 5(1): 46-54, 1987.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Características al nacimiento de pacientes pediátricos Mexicanos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría. Estudio de casos y controles.

Hoja 1

Fecha ___/___/___

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha de Nacimiento: ___/___/___ dd / mm / aa Sexo: F M

CASO **CONTROL**

Edad gestacional al nacer _____ semanas de gestación

Número de embarazo de la madre: _____

CASOS:

Fecha de Diagnóstico de Rbdomiosarcoma: ___/___/___ dd / mm / aa

Edad al Diagnóstico: _____ (meses)

Tipo Histológico: 1. Alveolar 2. Embrionario 3. Pleomórfico 4. Botroide

Estadio: Localización: _____

Evolución 1. Vivo sin actividad tumoral 2. Muerto 3. Vivo con actividad tumoral

Fecha de muerte: ___/___/___ dd / mm / aa

Fecha de vigilancia: ___/___/___ dd / mm / aa

Fecha de última consulta: ___/___/___ dd / mm / aa

Características al nacimiento de pacientes pediátricos Mexicanos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría. Estudio de casos y controles.

Hoja 2

CONTROLES:

Diagnóstico de enfermedad Aguda: 1. Traumáticos, 2. Procesos infecciosos Agudos

Fecha de diagnóstico: ___/___/___ dd / mm / aa

EXPOSICIONES:

Peso al Nacimiento: _____ Gramos

Talla al Nacimiento: _____ Centímetros

Edad Materna al momento del embarazo: _____ Meses

Exposición a drogas de la madre durante el embarazo: Si No

Tipo de droga: 1. Marihuana 2. Cocaína 3. Alcohol 4. Tabaco

Exposición de Rayos X de la madre durante el embarazo:

Primer Trimestre: Si No Número de exposiciones a Rayos X:

Segundo Trimestre: Si No Número de exposiciones a Rayos X: