



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA  
DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :**

**ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. YADIRA BERENICE MELCHOR  
VIDAL**



**TUTOR DE TESIS:  
DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS**

**MÉXICO, D.F., 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



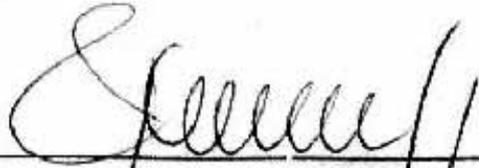
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA NO  
RABDOMIOSARCOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA**



---

**Dra. Rosaura Rosas Vargas**  
Directora de enseñanza



---

**Dr. Manuel Enrique Flores Landero**  
Jefe del departamento de Pre y Posgrado



---

**Dr. Roberto Rivera Luna**  
Profesor Titular del curso de Oncología Pediátrica



---

**Dra. Rocío Cárdenas Cardos**  
Tutor de tesis



---

**Dra. Lilians Velasco Hidalgo**  
Co-Tutor de tesis



---

**Dr. Alejandro G. González Garay**  
Co-Tutor de tesis  
Asesor Metodológico

## **INDICE**

<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Justificación</b>	<b>18</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>19</b>
<b>Objetivos</b>	<b>20</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>20</b>
<b>Resultados</b>	<b>27</b>
<b>Discusión</b>	<b>35</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>37</b>
<b>Cronograma</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>38</b>
<b>Hoja de recolección de datos</b>	<b>42</b>

## **INTRODUCCION**

En Estados Unidos y Europa los Sarcomas No Rabdomiosarcomas (SNRMS) representan menos del 1 % de todas las neoplasias de la infancia y adolescencia.<sup>1</sup> Son relativamente más comunes en niños donde representan el 7% de todas las neoplasias en <20 años; anualmente se presentan 11 casos por millón en Estados Unidos. Estos tumores raros y heterogéneos incluyen una variedad de neoplasias de tejidos blandos, con características histológicas, clínicas y factores pronósticos que difieren considerablemente de los rabdomiosarcomas y al parecer tienen un comportamiento biológico diferente a los Sarcoma No Rabdomiosarcomas de los adultos.<sup>1</sup> El tratamiento de elección de los SNRMS es la resección quirúrgica, con o sin radioterapia; con este abordaje, se espera que más del 70 % de los pacientes con tumores resecables quirúrgicamente sobrevivan por períodos prolongados.<sup>2</sup>

A pesar de los resultados favorables en niños y adolescentes con SNRMS resecados, una proporción significativa de pacientes experimentan recurrencia o progresión de su enfermedad que los lleva finalmente a la muerte y algunos se presentan con enfermedad avanzada o metastásica al momento del diagnóstico o la presentan en el curso de su tratamiento, este grupo de pacientes tienen un pronóstico muy malo y se cree que pueden beneficiarse del uso de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.<sup>3</sup> El régimen que parece producir mejores resultados es el de ifosfamida y doxorubicina.<sup>3</sup>

Las características asociadas con un riesgo incrementado de fallas del tratamiento después de una resección quirúrgica son el volumen tumoral, el tipo histológico, las localizaciones de difícil acceso quirúrgico y la presencia de metástasis.<sup>4</sup> Debido a los efectos secundarios de la radioterapia y la quimioterapia a largo plazo, estas modalidades de tratamiento deben ser restringidas a aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia o que presentan enfermedad avanzada o metástasis al momento del diagnóstico.<sup>5</sup>

### **Epidemiología**

La incidencia de los diferentes sarcomas varía dependiendo la edad.

Los SNRMS representan más del 75% de los sarcomas de tejidos blandos en la edad de 15-19 años.<sup>6</sup>

Las histologías más comunes en niños mayores y adolescentes son: dermatofibrosarcoma protuberans 8.4%, sarcoma sinovial 7.7%, tumor maligno de la vaina del nervio periférico 3.4, histiocitoma fibroso maligno 4.9%.

Relación Hombre:Mujer 1.2:1 para los sarcomas de tejidos blandos. Mayor incidencia en raza negra.<sup>1</sup>

Pocos pacientes tienen predisposición genética y quienes la tienen se relacionan con Li Fraumeni 10%.<sup>26</sup> Existen otros Síndromes asociados con aumento de riesgo en la presentación de los SNRMS entre los que se encuentran: Mutaciones germinales en el RB, Síndrome Werner, Neurofibromatosis tipo 1 los cuales se presentan en menos del 5% de los casos.

El leiomioma es la segunda neoplasia más común en niños con SIDA y con infección por virus de Epstein Barr.

Fibromatosis desmoides se desarrolla en el 28% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar.<sup>22</sup>

Fibrosarcoma subtipo histológico más común en lactantes. En la actualidad el uso de alquilantes, antraciclinas y radioterapia incrementan el riesgo de presentar SNRMS, al igual que la exposición a herbicidas, clorofenoles y sus contaminantes se ha relacionado con sarcomas.<sup>7</sup>

Los SNRMS más Comunes en la Infancia de Acuerdo a los Registros de Datos del

SEER, el 40% de los casos son Rbdomiosarcomas y el restante son Sarcomas No Rbdomiosarcoma entre los que se encuentran<sub>8</sub>:

Dermatofibrosarcoma protuberans (8.4%)

Sarcoma sinovial (7.7%)

Sarcoma NOS (5.4%)

Histiocitoma fibroso maligno (4.9%)

Fibrosarcoma (4.5%)

Tumor periférico maligno de la vaina nerviosa (3.4%)

Liposarcoma (2.8%)

Sarcoma epiteliode (2.0%)

Leiomiomasarcoma (1.8%)

Muchos de los actuales protocolos de tratamiento se basan en los estudios clínicos, patológicos y moleculares de los tipos de tumores específicos. Por lo tanto, es esencial que el tejido sea clasificado apropiadamente ( Cuadro 1 ). La evaluación biopatológica óptima incluye la morfología, inmunohistoquímica, factores ultraestructurales, citogenéticos, moleculares y bioquímicos que influyen en la respuesta a la gestión oncológica y la supervivencia global. En el Cuadro 2 se presentan las características más frecuentes de los SNRM

Cuadro 1. Distribución histológica de los SNRMS				
Menores de 20 años			Mayores de 20 años	
Rabdomiosarcoma	t:11p15 t:2;13 t:1;13	41.3%	Sarcoma de Kaposi	27%
Dermatofibrosarcoma protuberans	t:17;22	8.4%	Leiomiomasarcoma	13.7%
Sarcoma sinovial	t:X;18	7.7%	Histiocitoma fibroso maligno	10.1%
Sarcoma (no especificado)	¿?	5.4%	Liposarcoma	8%
Histiocitoma fibroso maligno	Ganancias en 19p	4.9%	Dermatofibrosarcoma protuberans	6.5%
Fibrosarcoma	t:12;15	4.5%	Sarcoma (no especificado)	5.5%
Tumor maligno de la vaina de nervio periférico	¿?	3.4%	Carcinosarcoma	4.9%
Liposarcoma	t:12;16	2.8%	Tumor estromal gastrointestinal	3.7%
Sarcoma epiteloide		2.0%	Hemangiosarcoma	2.5%
Leiomiomasarcoma	t:12;14	1.8%	Sarcoma de células fusiformes	2.3%

Describiremos de forma general los SNRMS mas frecuentes:

### **1. SARCOMA SINOVIAl**

\*En adolescentes y adultos jóvenes es el sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma más común. Sin predilección por sexo. Edad media al diagnóstico 13 años.

\*Caracterizado citogenéticamente por la t(X:18)(q11;Xp11) la cual resulta en la fusión del gen SYT localizado en el cromosoma 18q11 y uno de los 3 genes relacionados el gen SSX1, SSX2 o SSX4 localizado en el Xp11. La fusión de esos genes (SYT con SSX ) resulta en un factor de transcripción alterada.

\* SYT-SSX1(75%) y 2 (25%) pueden ser detectados usando RT-PCR en el 90% de los casos.<sup>20</sup>

El bifásico es asociado con el SYT-SSX1, para los pacientes con enfermedad localizada el SYT-SSX2 (monofásico) predicen mejoría global en la sobrevida libre de metástasis.

Este sarcoma esta propenso a diferenciarse en 2 elementos distintos:

- 1) Estroma fibroso de células fusiformes
- 2) Componente glandular, con diferenciación epitelial absoluta

Ningún otro sarcoma en niños con excepción del schwannoma contiene glándulas.

El tumor es usualmente bifásico.

Pobre pronostico en pacientes con tumores pobremente diferenciados; presencia de células rabdoideas; mas de 50% de necrosis.<sup>19</sup>

Presentación clínica:

- Mediana de edad es la tercera década de la vida con aproximadamente 31% de los casos ocurre en menores de 30 años.
- La relación masculino : femenino es 1.2:1
- La localización anatómica más común son las extremidades inferiores hasta en un 74%.<sup>17</sup> El siguiente sitio más común son las extremidades superiores y en un 15 a 20% ocurren en cabeza, cuello y tronco.
- En la TAC y Resonancia Magnética se observa un tumor septado heterogéneo con calcificaciones. El mayor sitio de metástasis es el pulmón el cual comprende hasta 94%. Solo el 10% de los pacientes tienen metástasis al diagnóstico.
- El Sarcoma Sinovial se extiende frecuentemente a nódulos linfáticos regionales.
- Promedio de supervivencia a 5 años es de 70%

Factores de pronóstico adverso:

- Presencia de metástasis.
- Tamaño del tumor (diámetro >5cm).
- Extremidad inferior o tronco.
- Invasividad del tumor / invasión a hueso o neurovascular.
- Tumor con pobre diferenciación histológica.

En un análisis retrospectivo de sarcoma sinovial en niños y adolescentes tratados en Alemania e Italia, el tamaño del tumor (>5 cm o ≤5 cm en su dimensión mayor) fue un factor pronóstico importante <sup>3,6</sup>. En este análisis, la invasividad local confirió una probabilidad inferior de SSC, pero los márgenes quirúrgicos no se relacionaron con el desenlace clínico. En un análisis retrospectivo realizado en una sola institución con 111 pacientes de sarcoma sinovial menores de 22 años al momento del diagnóstico, el tamaño más grande del tumor, la mayor profundidad en el tejido, la mayor invasión local y la localización más proximal del tumor se relacionaron con una supervivencia global más precaria.<sup>7</sup> En un análisis multicéntrico de 219 niños de diversos centros de tratamiento, incluso de Alemania, el SJCRH, el Instituto Tumori y el MD Anderson Cancer Center, se notificó que se calculó una supervivencia global a 5 años de 80% y una tasa de SSC de 72%. En este análisis, se observó una interacción entre el tamaño del tumor y la invasividad; en un análisis multifactorial, los pacientes con tumores grandes o invasivos o con enfermedad de los grupos III y IV, según el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study , tuvieron una disminución de la supervivencia global. El tratamiento con radioterapia se relacionó con una mejor supervivencia global (cociente de riesgos instantáneos, 0,4; intervalo de confianza de 95%, 0,2–0,7). En los pacientes en el grupo III del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study que tuvieron una respuesta objetiva a la quimioterapia [18 de 30 (60%)], esta se correlacionó con un aumento de la supervivencia.<sup>4</sup> En los adultos, factores como el estadio III y el estadio IVA del International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer, la necrosis tumoral, la localización troncal, la tasa mitótica elevada, la edad y el grado histológico se relacionaron con un pronóstico más precario.<sup>4</sup> Se han estudiado las características pronósticas de la expresión y el índice genómico en el sarcoma sinovial. Los perfiles genómicos más complejos, con una mayor reordenación del genoma, son más comunes en los adultos que en los pacientes más jóvenes con sarcoma sinovial y se relacionan con un riesgo más alto de metástasis. <sup>4</sup>

Tratamiento:

- Escisión local amplia es el tratamiento de elección.
- Quimio sensible (Ifosfamida/Doxorrubicina) con tasas de respuesta de 40 a 50%.
- Radioterapia adyuvante

Pronóstico:

Supervivencia global estimada a 5 años 80%. En pacientes con tumores pequeños más de 95%, 75% en tumores irresecables, 13% en tumores metastásicos.

## **2. Liposarcoma**

El liposarcoma es poco frecuente en la población pediátrica. En una revisión de 182 pacientes pediátricos con sarcomas de tipo adulto, solo 14 recibieron un diagnóstico de liposarcoma<sup>6</sup>. En un estudio retrospectivo realizado entre 1960 y 2011, se identificó a 34 pacientes menores de 22 años<sup>2</sup>. Hubo aproximadamente igual número de pacientes de ambos sexos y la mediana de la edad fue de 18 años. En una revisión clínico patológica internacional, se notificaron las características de 82 casos de liposarcoma infantil. La mediana de edad fue de 15.5 años y las mujeres fueron generalmente las más afectadas<sup>3</sup>. En ambos informes, la gran mayoría de pacientes presentaba un liposarcoma mixoide.

Los liposarcomas se pueden dividir a grandes rasgos en los cuatro grandes grupos siguientes:

- Neoplasia lipomatosa atípica/liposarcoma bien diferenciado. Estos tumores no hacen metástasis a menos que experimenten una desdiferenciación.
- Liposarcoma mixoide. Los liposarcomas mixoides puros se caracterizan por una traslocación  $t(12;16)(q13;p11)$  y pueden hacer metástasis, pero habitualmente tienen un desenlace excelente en ausencia de un componente de células redondas.
- Liposarcoma desdiferenciado.
- Liposarcoma pleomórfico.

La gran mayoría de los liposarcomas en el rango de edad pediátrica y adolescente son de grado bajo. En general, el liposarcoma mixoide es de grado bajo. El liposarcoma pleomórfico suele ser de grado alto y es mucho más probable que haga metástasis. Las metástasis en los ganglios linfáticos son muy poco comunes y la gran mayoría de metástasis son pulmonares.<sup>16</sup> Es más probable que los tumores que surgen en la periferia sean de grado bajo y mixoides. Los tumores que surgen centralmente tienen más probabilidades de ser de grado alto, pleomórficos y de presentarse o recidivar con metástasis.

### Tratamiento

La cirugía es el tratamiento más importante para un liposarcoma. Después de la resección quirúrgica de un liposarcoma mixoide, la supervivencia sin complicaciones (SSC) y la supervivencia global (SG) son de aproximadamente 90%. Se observaron recidivas locales y estas se controlan con una segunda resección del tumor. Los tumores de grado más alto o centrales se relacionan con un riesgo significativamente más alto de muerte. En una revisión retrospectiva, la supervivencia a 5 años por tumores centrales fue de 42%. En la revisión internacional, 7 de 10 pacientes de liposarcoma mixoide pleomórfico murieron a consecuencia de su enfermedad<sup>3</sup>. Si la cirugía inicial es incompleta, se debe volver a realizar una escisión para lograr un margen amplio de resección. Hay informes del uso de quimioterapia para disminuir el tamaño del liposarcoma antes de la cirugía para facilitar una resección completa, particularmente en el caso de tumores centrales<sup>4,5</sup>. La función de la quimioterapia adyuvante para un liposarcoma no está bien definida. No pareciera haber necesidad de un tratamiento adyuvante en el caso de un liposarcoma mixoide completamente resecado. Aunque se use quimioterapia adyuvante, la supervivencia del liposarcoma pleomórfico sigue siendo precaria<sup>6</sup>.

### **3. Fibrosarcoma**

Hay dos tipos diferenciados de fibrosarcoma en los niños y los adolescentes: el fibrosarcoma infantil (también llamado fibrosarcoma congénito) y el fibrosarcoma que no se puede distinguir del fibrosarcoma observado en los adultos. Estos corresponden a dos diagnósticos anatomopatológicos diferenciados:

- Fibrosarcoma congénito

El fibrosarcoma congénito habitualmente se presenta en niños menores de 1 año. En ocasiones se presenta en niños hasta los 4 años. Por lo general, aparece como una masa que crece rápido y que se observa a menudo en el nacimiento o hasta en ecografías prenatales. Los tumores son con frecuencia bastante grandes en el momento de la presentación. Con frecuencia, el tumor tiene una traslocación citogenética t(12;15)(ETV-NTRK3) característica. El fibrosarcoma congénito comparte esta traslocación y una apariencia histológica virtualmente idéntica a las del nefroma mesoblástico. Estos tumores tienen una incidencia baja de metástasis en el momento del diagnóstico.

#### **Tratamiento**

La resección completa resulta curativa en la mayoría de los pacientes de fibrosarcoma congénito. Sin embargo, el tamaño grande de la lesión a menudo hace imposible la resección sin consecuencias funcionales importantes (por ejemplo, los tumores en las extremidades a menudo exigen la amputación para lograr una escisión completa). La quimioterapia preoperatoria hizo posible un abordaje quirúrgico más conservador. Los fármacos activos en este entorno son vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida e ifosfamida

- Fibrosarcoma de tipo adulto

Estos tumores carecen de la traslocación observada en los fibrosarcomas congénitos. Se presentan como la gran mayoría de los Sarcomas No Rabdomyosarcomas y el abordaje de tratamiento es similar.

### **4. Dermatofibrosarcoma protuberante**

El dermatofibrosarcoma es un tumor poco frecuente, pero muchos de los casos notificados aparecen en niños <sup>4</sup>. El tumor tiene una traslocación cromosómica uniforme t(17;22)(q22;q13).

#### **Tratamiento**

La mayoría de los tumores de dermatofibrosarcoma se pueden curar con una resección quirúrgica completa. La escisión amplia con márgenes negativos, la cirugía de Mohs o la cirugía de Mohs modificada prevendrán la recidiva de la mayoría de tumores <sup>1</sup>.

En revisiones retrospectivas, la radioterapia adyuvante tras una escisión incompleta pudo disminuir la probabilidad de recidiva. <sup>2</sup>

El tratamiento con imatinib resulta eficaz cuando no se puede lograr la resección quirúrgica o el tumor es recidivante.

### **5. Tumor miofibroblástico inflamatorio**

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una neoplasia caracterizada de manera incompleta con potencial biológico intermedio. Recidiva con frecuencia, pero pocas veces hace metástasis.<sup>8,9</sup> Aproximadamente la mitad de los tumores miofibroblásticos inflamatorios muestran una mutación clonal que activa el gen de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) que codifica el receptor de tirosina cinasa en el cromosoma 2p23. <sup>5</sup>

Cuando sea factible, la extirpación quirúrgica completa es la base del tratamiento. No hay respuestas bien documentadas a la quimioterapia. En un informe de caso se describió una respuesta parcial de un paciente con un tumor miofibroblástico inflamatorio recidivante tratado con crizotinib, un inhibidor competitivo de la ATP de las tirosinas cinasas ALK y MET.<sup>5</sup> Hay informes de casos de respuesta a esteroides o AINE.

## **6. Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno (grado alto)**

El histiocitoma fibroso maligno era el único histiotipo más común en los adultos con sarcomas no rhabdoidosarcomas. Sin embargo, desde que fue reconocido por primera vez a principio de los años sesenta, el histiocitoma fibroso maligno estuvo plagado de controversias, tanto en términos de su histogénesis como de su validez como entidad clinicopatológica. La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud ya no incluye el histiocitoma fibroso maligno como una categoría diagnóstica diferenciada, sino como un subtipo de sarcoma pleomórfico indiferenciado.<sup>6,8</sup>

Esta entidad representa entre 2 y 6% de todos los STB infantiles.<sup>9</sup> Estos tumores pueden aparecer en sitios previamente irradiados o como una segunda neoplasia maligna en pacientes de retinoblastoma.

Estos tumores se presentan principalmente en la segunda década de vida. En una serie de 10 pacientes, la mediana de edad fue de 10 años y el tumor se localizó por lo general en las extremidades. En esta serie, se localizaron todos los tumores y 5 de 9 (de quienes se dispuso de seguimiento) estaban vivos en la primera remisión.<sup>6</sup> En otra serie de 17 pacientes pediátricos con histiocitoma fibroso maligno, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 5 años y las extremidades estuvieron comprometidas en ocho casos.<sup>28</sup> Todos los pacientes con enfermedad metastásica murieron y dos pacientes experimentaron una respuesta clínica a un régimen con base en doxorubicina.

## **7. Tumor maligno de la vaina del nervio periférico**

El tumor maligno de la vaina del nervio periférico aparece en niños con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y surge esporádicamente.<sup>7</sup>

Las características con pronóstico favorable son las siguientes:

- Tamaño más pequeño del tumor: en un análisis multifactorial, se encontró que solo el tamaño del tumor y la expresión nuclear p53 eran factores pronósticos independientes de la supervivencia específica para la enfermedad.<sup>7</sup>
- Enfermedad localizada; sin metástasis en el momento de la presentación. En una revisión retrospectiva de 140 pacientes con tumor maligno de la vaina del nervio periférico del MD Anderson Cancer Center que incluyó a niños y adolescentes, la supervivencia específica para la enfermedad a los 10 años fue de 32%. En esta serie, la presencia de enfermedad metastásica se relacionó con un pronóstico mucho más precario.<sup>22</sup> Para los pacientes con enfermedad localizada, no hubo una diferencia significativa en el desenlace entre los pacientes con NF1 o sin esta.

### **Tratamiento**

Hay acuerdo en que la extirpación quirúrgica completa del tumor, cuando es posible, es la pieza central del tratamiento. Es difícil evaluar la función de la radioterapia, pero no se asegura un control local durable de un tumor residual microscópico posquirúrgico detectado después de la radioterapia. Con la quimioterapia se lograron respuestas objetivas de tumores malignos de la vaina del nervio periférico en niños. En un análisis retrospectivo grande de la experiencia alemana e italiana con tumores malignos de la vaina del nervio periférico, se notificó que 65% de los tumores

cuantificables exhibieron respuestas objetivas a regímenes quimioterapéuticos que contenían ifosfamida, pero el análisis no demostró de modo concluyente una supervivencia mejor con la quimioterapia.<sup>11</sup> En este análisis retrospectivo también se notó una tendencia hacia un mejor desenlace con radioterapia adyuvante.<sup>13</sup> En una serie de 37 pacientes jóvenes con tumores malignos de la vaina del nervio periférico y NF1, se observó que la mayoría de los pacientes tenían tumores invasivos grandes que respondieron de manera precaria a la quimioterapia; la supervivencia sin avance fue de 19% y la SG a 5 años fue de 28%.<sup>5</sup> Todavía no se evaluó de modo prospectivo la función de la quimioterapia adyuvante después de la resección de un tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

Cuadro 2. Características de los Sarcomas No Rabdomiosarcomas

Tumor	Epidemiología	Genética	Histología	Presentación	Metástasis	Tratamiento
Sarcoma alveolar de partes blandas	* 1% de los casos. * Más frecuente niños <5 años. * Incidencia en la 3ª década de la vida * Más frecuente mujeres.	t: X;17 gen de fusión ASPL/TF E3.	Macro: Tumor blando circunscrito con pseudocapsula y áreas de hemorragia y necrosis. Micro: Células pleomórficas con 2 a 5 núcleos y nucléolos prominentes, características citoplasmáticas cristaloides. IHQ: CD 147+ PAS+ MyoD+	Masa no dolorosa de partes blandas, y extremidades en 50%. Pero muestra predilección por cabeza, orbita, lengua y cuello.	Pulmón Cerebro Hueso Ganglios Hígado	1.-Cirugía 2.- Radioterapia (RT) 3.- Quimioterapia (QT) * antraciclinas
Sarcoma de células claras (melanoma maligno de partes blandas)	*Se presenta en adultos jóvenes *Afecta tendones y aponeurosis *H:M 2:1 *Derivan de la cresta neural *SG 66% 5 años.	t:12;22 EWS/AT F1 Trisomía 7 y 8	Macro: tumor blando grisáceo, parcialmente encapsulado, focos de pigmentación negra (debido a focos de melanina). Focos de necrosis y hemorragia. Micro: núcleos grandes con prominentes nucleótidos. Células fusiformes. Nidos celulares separados por septos fibrosos. IHQ: HMB 45 melan A MART1 S100+.	Masa de crecimiento lento, doloroso en 50% de los casos. 40% en tobillo y piel. Propenso a extensión nodal	Pulmón 59% Ganglio 53% Hueso 22% Pulmón <fx hígado, cerebro	1.-Cirugía y biopsia de ganglio. 2.- RT 3.-QT en enfermedad no resecable
Tumor desmoideo o fibromatosis tipo desmoideo	*Tumor de grado intermedio (OMS) *2.4ª 4.3 casos x millón. *Se presenta en adolescentes *4ª década de la vida *Asociado a poliposis	Trisomía de cromosoma 8 y 20 en 30%.	Macro: Nódulos fibrosos mal definidos. Micro: células fibroblásticas envueltas en matriz de colágena abundante, edema perivascular. IHQ: vimentina, actina musculoespecífica y de musculo liso.	61% en extremidades 18% cabeza y cuello 13% en tronco	Recidiva local. Rara vez se presenta con metástasis	1.- Cirugía 2.-RT (poco efectiva) 3.- QT VBT + MTX

	adenomatosa familiar.					
Tumor de células pequeñas redondas desmoplásico	Raro tumor, agresivo Más frecuente en adultos y en sexo masculino	t:11;22 EWSW T1	Micro: abundante estroma fibrótico denso con células redondas pequeñas. Y estroma desmoplásico. Necrosis central en los nidos del tumor. Citoplasma excéntrico eosinófilo. IHQ: vimentina+ ENS+ citoqueratinas, desmina y AME+.	Tumor primario pélvico y abdominal con diseminación serosa e invasión a otros órganos. Dolor abdominal, ascitis, distensión o masa abdominal, obstrucción intestinal o vesical.	Ganglios Hígado Pulmón Frecuente en: Bazo Riñón Hueso MO	1.-QT dirigida a sarcomas. 2.- Cirugía 3.- RT
Sarcoma epitelioides	Más común en niños 2% de los STB	Rearreglo en 22q. Sobreexpresión De C-MET.	Macro: Masa subcutánea, firme, sólida, pobremente circunscrita. Micro: células fusiformes y epitelioides. Necrosis. IHQ: vimentina, panqueratinas, AME, CD34+, S100 + focal.	Masa o lesión de la piel ulcerada. + fx en manos y antebrazos.	Ganglio 48% Pulmón 25% Piel 16%	1.-Cirugía 2.-RT 3.-QT
Fibrosarcoma infantil	5% de los SNRMS STB más frecuente en menores de 1 año. 25 a 30% de neoplasias de TB.	t:12;15 ETB6/N TRK3	Neoplasia altamente celular con un patrón en espiga. Células fusiformes con alto índice núcleo citoplasma. Necrosis tumoral. IHQ: vimentina difusa+, actina focal +.	Sitio más frecuente extremidades, seguido del tronco. Crecimiento rápido	Poco comunes. Hueso Pulmón como sitio de recurrencia	1.-QT en ausencia resección *Actino+V CR 2.-Cirugía 3.- RT
Miofibromatosis Infantil.	Más frecuente en hombres Etiología desconocida	Anormalidad del cromosoma 8.	Proliferación neoplásica benigna Patrón fusiforme periférico organizadas dentro	1/3 cabeza y cuello 1/3 tronco Extremidades	La forma visceral es de peor pronóstico	1.-QT

	Afecta piel + fx	Autosómico dominante.  t:12;15 ETB6/N TRK3	de fascículos Alta actividad mitótica, atipia nuclear, áreas de calcificaciones y necrosis. IHQ: vimentina, actina musculo liso alfa.	Viseras en 25% Máculas no dolorosas difusas. Calcificaciones comunes.		
Leiomioma sarcoma	14% de los STB en niños <2%. Pacientes SIDA, así como pacientes con infección por VEB. Pacientes pos Trasplante hepático. 2ª neoplasia más frecuente	t: 12;14  Hipodiploidia	Prominente eosinofilia dentro del citoplasma. Núcleos elongados, citoplasma perinuclear. IHQ: actino musculo liso, desmina y citoqueratinas.	Leiomiomas y GIST Extremidades Cabeza y cuello Retroperitoneo y útero		1.- Cirugía 2.-RT adyuvante 3.-QT
Liposarcoma	2.8% de los STB Mediana de presentación 15 años	t:12;16 t: 12;22 t: 12;20	Liposarcoma pleomórficos Liposarcoma mixoide + común 68% de los casos en niños. Células mesenquimales no lipogénicas de redondas a ovales entre mezcladas con un estroma mixoide. IHQ: S100+ ME: identifica gotas lipídicas en las células.	Más frecuente en extremidades inferiores Pared torácica, vísceras, extremidades superiores, cabeza y cuello.	Pulmón Hueso Mama Hígado Menínges	1.- Cirugía 2.- RT 3.- QT para enfermedad irrecable o metastásica.
Tumor maligno de la vaina de nervio periférico.	3.4% de STB en niños Asociación con neurofibromatosis 1	NF1 autosómico dominante  Perdida	Tumor maligno con componente cartilaginoso glandular o epitelial. Células de la vaina de nervio periférico. IHQ: CD57+ S100*	Masas grandes no dolorosas inicialmente. Dolor o rápido crecimiento	Pulmón Hígado Hueso Cerebro	1.- Cirugía 2.- RT 3.- QT

	-50% tiene NF1 -NF1 solo 5%	de 10p, 11q, 17q, y 22q.	citoqueratinas. -Presencia de rabdiomioblastos (Triton)	en NF1.		
Histiocitoma fibroso maligno	Más frecuente en adultos, raro en niños 5-10% de los STB <15 años	Cromosomas en anillos 19p+	Masas blandas no dolorosas de crecimiento lento. Lesión blanca grisácea multilobulada y rodeada de una pseudocápsula. Pleomorfismo celular patognomónico de esta enfermedad	20% cursa con dolor, la formas retroperitoneales tienen síntomas abdominales. Localización más frecuente extremidades, tronco retroperitoneo, cabeza y cuello.	Pulmón Hueso Ganglios	1.- Neoduvancia o adyuvancia a la cirugía. QT

### Factores pronósticos de los SNRMS

Debido a que pocos estudios prospectivos han sido realizados en niños con SNRMS, la mayoría de la información sobre los factores predictivos de la evolución en la infancia SNRMS se deriva de retrospectivas de una sola institución de análisis.<sup>6</sup> Los factores que más claramente influyen en la supervivencia en los SNRMS pediátricos son las siguientes:

- Extensión de la enfermedad (metastásico o no metastásico)
- Grado histológico (bajo vs alto)
- Tamaño del tumor primario (< ó > 5 cm)
- Extensión de la resección quirúrgica (resecado vs no resecado)

Estos factores también son predictores clave de la supervivencia en los adultos con STS.<sup>8,15</sup> Sobre la base de estos cuatro factores, los pacientes pueden ser agrupados en alto, intermedio y bajo riesgo:

Los pacientes de **alto riesgo** tienen enfermedad metastásica con una pobre supervivencia del 15%.

Los pacientes de **riesgo intermedio** incluyen pacientes con tumores no metastásicos e irresecables y aquellos no metastásicos pero >5 cm. Supervivencia 75%.

Los pacientes con tumores irresecables de cualquier grado histológico mueren por progresión tumoral. Mientras que aquellos tumores de alto grado, grandes tienden a desarrollar enfermedad a distancia.

En el grupo de **bajo riesgo**, se encuentran los pacientes con tumores no metastásicos, resecables, de cualquier grado histológico, <5 cm en su diámetro máximo. Supervivencia del 90%.<sup>9</sup>

Otros factores pronósticos incluyen: márgenes de resección quirúrgica, sitio primario, edad >10 años.

Resección total macroscópica, riesgo de recurrencia local en el 15%

Tumores irresecables, recurrencia o progresión del 45%.<sup>10</sup>

Los factores pronósticos para el control local del tumor en los SNRMS pediátricos no están bien delineados. Sin embargo, la extensión de la resección quirúrgica parece jugar un papel clave. Los pacientes que se someten a una resección macroscópica total del tumor tiene una incidencia acumulada de recidiva local en el rango de 15%, mientras que los que presentan tumores no resecables experimentan de recurrencia local del tumor o laprogresión en un 45% de los casos.<sup>2,6,12</sup> Los datos sobre otros indicadores de control local del tumor son contradictorios, probablemente debido a la insuficiencia de número de pacientes disponibles para el análisis. Sin embargo, en pacientes con SNRMS resecado, tamaño tumoral, la invasión intra-abdominal del sitio principal, la presencia de tumor residual microscópico, y la evitación de la radioterapia se han asociado con un peor control local en el análisis univariado.

## **SISTEMA DE ESTADIFICACION SEGÚN EL PEDIATRIC ONCOLOGY GROUP**

A pesar de que SNRMS es tan común como RMS en pacientes pediátricos, ningún sistema de clasificación ha sido validado de manera prospectiva para esta población de pacientes. SNRMS pediátricos han sido tradicionalmente clasificados de acuerdo a la rhabdomyosarcoma Intergrup de Estudio de agrupación Grupo quirurgicopatológico y la Unión Internacional contra los sistemas de estadificación del cáncer.<sup>13</sup>

Para los adultos con SNRMS, el sistema más utilizado es el desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), que data de 1977.<sup>4</sup> Este sistema se utiliza para todos los SNRMS, con la excepción de dermatofibrosarcoma, el sarcoma de Kaposi, IFS, y angiosarcoma, así como los sarcomas que surgen dentro de los límites de la duramadre, en los órganos parenquimatosos, y en las vísceras huecas. Este sistema reconoce cuatro grados histológicos diferentes, y este atributo en combinación con el tamaño, la profundidad y extensión de la ganglionar y metástasis a distancia son los principales determinantes de la etapa clínica.

El Grupo de Oncología Pediátrica (POG), desarrollado y probado de forma prospectiva un sistema de clasificación pediátrica de STBNR<sup>16</sup>, basado en el sistema histopatológico desarrollado por Costa et al. Este sistema de clasificación identifica tres clases diferentes de tumores según el subtipo histológico, la cantidad de necrosis, el número de mitosis y pleomorfismo celular. Fibrosarcoma infantil se considera de grado uno en esta clasificación, debido a su curso clínico relativamente benigno a pesar de su apariencia agresiva en el examen histológico.

Sistema de Gradación del Pediatric Oncology Group (POG) para STS distintos a Rhabdomyosarcoma

Grado 1 :

- Liposarcoma mixoide y bien diferenciado
- Dermatofibrosarcoma protuberans profundamente arraigado
- Fibrosarcoma infantil (edad <4 años) o bien diferenciado
- Hemangiopericitoma infantil (edad <4 años) o bien diferenciado
- Tumor periférico maligno de la vaina nerviosa bien diferenciado

Grado 2 :

- tienen un índice mitótico de < 5 por 10 campos de alto poder (cap), usando un objetivo de 40X,
- < 15% del tumor muestra necrosis geográfica

- Baja celularidad y ausencia de pleomorfismo significativo son criterios secundarios que pueden ser usados en la asignación de casos dudosos

### Grado 3

- Liposarcoma de células redondas o pleomórfico
- Condrosarcoma mesenquimático extra-esquelético
- Osteosarcoma extra-esquelético Tumor tritón maligno
- Índice mitótico de >4 por 10 campos de alto poder (cap) O > 15% del tumor muestra necrosis geográfica o > 5 mitosis por 10 campos de alto poder (cap), usando un objetivo de 40X.
- Sarcoma alveolar de partes blandas

### Pronóstico

El pronóstico depende del grado y tamaño tumoral, la extensión de la resección tumoral y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica. Los pacientes de alto riesgo incluyen aquellos con enfermedad metastásica, cuya posibilidad de sobrevida está en el rango del 15%. Los pacientes con riesgo intermedio tienen una posibilidad de sobrevida de aproximadamente 50% e incluyen a aquellos con tumores no metastáticos pero irresecables, y aquellos con tumores resecables que son de alto grado y > 5 cm de diámetro. La perspectiva para los pacientes de bajo riesgo es excelente, con sobrevida superior al 90%. Los pacientes de bajo riesgo incluyen a aquellos con tumores de bajo grado resecables y aquellos con tumores de alto grado resecables que sean ≤5 de diámetro.

### Tratamiento

Ha habido pocos ensayos clínicos prospectivos sobre SNRMS pediátricos, por lo que el tratamiento en niños es en gran parte derivado de los datos en adultos con sarcomas de partes blandas. Sin embargo, el comportamiento clínico de ciertos subtipos histológicos difiere de los del adulto, por lo que este tratamiento debe utilizarse con precaución. Algunas consideraciones terapéuticas pueden diferir en la infancia, donde el tratamiento puede tener un impacto deletéreo sobre el crecimiento y desarrollo normal. Es más, los pacientes tienen muchas décadas para desarrollar complicaciones tardías tales como segundas neoplasias, por lo que el tratamiento debe aplicarse juiciosamente. El tratamiento de los SNRMS pediátricos debería ser planeado por un equipo multidisciplinario compuesto por oncólogos pediátricos, cirujanos y radioterapeutas oncológicos. Fuera del marco de un ensayo clínico, los planes de tratamiento deberían individualizarse con el objetivo de maximizar el control del tumor y minimizar la morbilidad a corto y largo plazo.

**Manejo Quirúrgico:** la cirugía es el pilar fundamental del tratamiento de SNRMS, y la cura es rara si el tumor no se extrae completamente. Por lo tanto, el objetivo es reseca todos los sitios de enfermedad con márgenes amplios. Para lograr este objetivo pueden ser necesarias repetidas operaciones, incluyendo procedimientos morbosos. La terapia neoadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) puede ser útil en algunos casos para facilitar la resección tumoral.

**Radioterapia:** es útil para conseguir un control local durable en pacientes con enfermedad residual microscópica luego de la cirugía. Sin embargo, a diferencia del rhabdomyosarcoma, el control del tumor por la radioterapia es muy pobre. La radioterapia puede tener también un rol como neoadyuvante al reducir tumores

irresecables de otro modo y facilitar la cirugía.<sup>11</sup> La radioterapia debe usarse juiciosamente, dado su potencial de morbilidad severa a largo plazo en niños. Las más nuevas técnicas, como la braquiterapia intersticial, podrían conseguir un control tumoral adecuado con menores toxicidades a largo plazo en algunos casos.

**Quimioterapia:** no se ha comprobado que mejore sustancialmente el resultado en adultos con sarcomas de partes blandas, por lo que este tratamiento sigue siendo controversial. Sin embargo, tiene un lugar claro en el marco de neo-adyuvancia para pacientes con tumores irresecables, donde puede facilitar la resección tumoral completa. El beneficio de la quimioterapia en el tratamiento adyuvante de niños con NRSTS es menos claro, aunque es probable que sea más útil en pacientes con tumores grandes, no metastáticos y de alto grado, que tienen alto riesgo de recurrencia metastásica a distancia. Incluso en esta población, su uso debe ser apropiadamente restringido a los subtipos histológicos que se sabe son relativamente sensibles a quimioterapia, como el sarcoma sinovial.<sup>12</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo de tumores raros y heterogéneos, que incluyen una variedad de neoplasias de tejidos blandos, con características histológicas, clínicas y factores pronósticos que difieren considerablemente de los rhabdomyosarcomas, además de presentar un comportamiento biológico diferente a los no rhabdomyosarcoma de los adultos.<sup>13</sup>

Los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomas (SNRMS) representan el 4.2% de todos los tipos de cáncer en menores de 18 años. Tienen una incidencia de 11 casos por millón por año en menores de 18 años. A pesar de los avances en el tratamiento de estos pacientes continúan diagnosticándose en etapas avanzadas por falta de sospecha clínica, lo que repercute en su posibilidad de supervivencia.

A pesar de emplear un tratamiento integral y multimodal (Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía), el pronóstico de estos pacientes aun es pobre, alcanzando supervivencia globales a 5 años menores del 50% en pacientes con enfermedad metastásica

Hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Sarcomas no Rhabdomyosarcoma tratados en este Instituto. No existe información al respecto en población mexicana; por lo que la realización de este estudio permitirá conocer las características más frecuentes y curso clínico de nuestros pacientes para así establecer nuevas pautas de tratamiento basadas en el riesgo, permitiendo disminuir las complicaciones a corto y largo plazo que presentan los pacientes.

## **JUSTIFICACION**

Los sarcomas de tejidos blandos ocupan el quinto lugar entre los tumores sólidos de la infancia y representan entre el 6-7 % de todas las malignidades. El tratamiento de elección de los SNRMS es la resección quirúrgica, con o sin radioterapia. Sin embargo el pronóstico de los pacientes varía dependiendo del grado histológico del tumor, la posibilidad de resección y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico. Estas características clínicas de manera general se han asociado un pronóstico adverso en estos pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos malignos. En el Instituto Nacional de Pediatría no contamos con registro hasta el momento de la frecuencia de Sarcomas No Rabdomiosarcoma por lo que se quiere conocer las características del mismo. Se reciben anualmente aproximadamente 5 casos de este tipo de tumor, que corresponde a 4.6% de los casos de cáncer registrados en el Instituto, este porcentaje es similar a lo reportado en la literatura internacional; sin embargo, hasta el momento se desconoce en nuestra población las características clínicas, y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Sarcoma No Rabdomiosarcoma tratados en este Instituto; ya que no existe información al respecto en población mexicana; por lo que la realización de este estudio permitirá conocer a nuestra población y así proporcionar nuevas pautas de tratamiento basadas en las características de nuestra población, permitiendo disminuir las complicaciones a corto y largo plazo que presentan los pacientes.

### **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Sarcomas no Rabdomiosarcoma de grado alto, intermedio y bajo grado en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014?
2. ¿Cuáles son las características de laboratorio más frecuentes de los pacientes pediátricos con Sarcomas no Rabdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014?
3. ¿Cuáles son los principales tipos de Sarcomas No Rabdomiosarcoma que se presentan con mas frecuencia en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014?
4. ¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con diagnóstico Sarcomas no Rabdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014?

### **HIPOTESIS**

1. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcomas no Rabdomiosarcomas en el Instituto Nacional de Pediatría son aumento de volumen 50% y dolor 70%,
2. Las características de laboratorio más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcomas no Rabdomiosarcomas en el Instituto Nacional de Pediatría serán: DHL elevada en 5%, FA elevada 5%, anemia 10%
3. Los principales tipos de sarcomas No Rabdomiosarcomas en el Instituto Nacional de Pediatría serán el Sarcoma Sinovial 7.7%, Tumor maligno de la vaina del nervio periférico 3.4%, Leiomiomasarcoma 1.8%, Fibrosarcoma 4.5% e Histiocitoma Fibroso Maligno 4.9%.

4. La frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con Sarcomas no Rbdomiosarcomas en el Instituto Nacional de Pediatría será del 50%.

### **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer las características clínicas, de laboratorio y la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con diagnóstico Sarcomas no Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcomas No Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Describir las características de laboratorio más frecuentes en pacientes pediátricos con Sarcomas No Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Identificar las variedades histológicas más frecuentes de los Sarcomas No Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría.
4. Analizar la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con Sarcomas No Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría

### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

1. Identificar los esquemas de tratamiento aplicados a los pacientes pediátricos con diagnóstico Sarcomas no Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014

### **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

### **MATERIAL Y METODOS:**

#### **POBLACIÓN OBJETIVO:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Sarcoma No Rbdomiosarcoma diagnosticados y tratados en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención.

## **POBLACIÓN ELEGIBLE**

Pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de Sarcomas no Rbdomiosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Sarcoma No Rbdomiosarcoma, corroborado por un patólogo en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que acudan al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes en quienes se haya evaluado la extensión de la enfermedad tanto en el sitio primario como en sitios de metástasis, mediante estudios de imagen y de laboratorio.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Expedientes de paciente con diagnóstico de Sarcoma de Ewing
2. Expedientes de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma
3. Expedientes de pacientes que no cuenten con al menos una consulta de seguimiento en el servicio de Oncología

## DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

*Dependientes:*

### Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Instrumento	Unidad de medición
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional, desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente clínico, en la nota de primera vez de oncología. (escala de Eva)	Ausente/Presente
<b>Masa palpable</b>	Incremento que se percibe	Cualitativa nominal dicotómica	Interrogatorio dirigido. Exploración física Anexo II	Ausente/Presente
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Evaluación a través de la realización de tomografía axial computada simple y contrastada.	Cualitativa Ordinal	<p>1. <u>Respuesta completa</u>: Sin presencia de tumor</p> <p>2. <u>Muy buena respuesta parcial</u>: Reducción del tamaño tumoral entre 90-99%. Sin presencia de lesiones nuevas</p> <p>3. <u>Respuesta parcial</u>: Reducción del tamaño tumoral &gt; 50 y &lt;90%, sin presencia de nuevas lesiones</p> <p>Respuesta Mixta: Sin lesiones nuevas, reducción mayor o menor del 50% en algunas lesiones, pero aumento menor del 25% en lesiones existentes</p> <p>4. <u>Sin respuesta</u>: Sin nuevas lesiones, &lt;50% de reducción, pero menos de 25% de aumento en lesiones existentes</p> <p>5. <u>Progresión tumoral</u>: Cualquier lesión nueva o aumento &gt;25% en cualquier lesión pre-existente</p> <p>Fuente: Notas de evolución del paciente</p>	<p>1. Respuesta completa.</p> <p>2. Muy buena respuesta parcial.</p> <p>3. Respuesta parcial.</p> <p>4. Sin respuesta.</p> <p>5. Progresión tumoral.</p>
<b>Metástasis</b>	Diseminación tumoral fuera del sitio primario de la lesión, por vía linfática, hematogena o por contigüidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, Gammagrafía Ósea, Biopsia de Médula Ósea encontradas en los reportes de radiología en el expediente clínico	Presente/Ausente

## Características de Laboratorio:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Hemoglobina</b>	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL. Encontrada en la hoja de laboratorio del expediente clínico	gr/dl
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL. Encontrada en la hoja de laboratorio en el expediente clínico.	mg/dl
<b>Fosfatasa alcalina</b>	enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL encontrada en la hoja de laboratorio del expediente clínico.	Mg/dl

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Anemia</b>	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hemoglobina menor de lo normal.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10gr/dl.  Fuente: Reporte de laboratorio  Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000.  Fuente: Reportado en la hoja de laboratorio	Ausente / Presente

## Eventos de Muerte:

<b>Muerte</b>	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Reportado en el certificado de defunción. Fuente: Certificado de defunción.	Presente/ Ausente
---------------	--	--------------------------------	--	-------------------

*Independientes:*

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
<b>Sexo</b>	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Exploración física reportada en el expediente	Masculino / femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Quimioterapia</b>	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politémica	1. Protocolo Nacional	1 protocolo nacional
<b>Vimentina</b>	Marcador es una de las proteínas fibrosas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular en particular de células embrionarias, ciertas células endoteliales, así como en las células sanguíneas	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon. <small>Fuente: Robins y Cotran. Patología estructural y funcional</small>	Positivo/Negativo
<b>CD 99</b>	Cluster de diferenciación, también llamado MIC2, codifica para el gen CD99	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon <small>Fuente: Robins y Cotran. Patología estructural y funcional</small>	Positivo/Negativo
<b>Enolasa neuronal específica</b>	homodímero proteico compuesto por dos subunidades gamma, que en condiciones normales están restringidas a las neuronas del sistema nervioso central y periférico	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon <small>Fuente: Robins y Cotran. Patología estructural y funcional</small>	Positivo/Negativo
<b>Sinaptofisina</b>	Glicoproteína ácida que se une al calcio que forma parte de las vesículas sinápticas.	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon <small>Fuente: Robins y Cotran. Patología estructural y funcional</small>	Positivo/Negativo
<b>Proteína S100</b>	Proteína presente en los astrocitos, melanocitos, células de la glía y células de Schwann	Cualitativa nominal dicotómica	Determinado por medio de inmunohistoquímica, realizado en aparato automatizado a través de sistema de capilaridad, marca Shandon <small>Fuente: Robins y Cotran. Patología estructural y funcional</small>	Positivo/Negativo
<b>Supervivencia libre de evento</b>	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Supervivencia global</b>	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
<b>Radioterapia</b>	Forma de tratamiento basado en radiación ionizante sobre un sitio	Cualitativa Nominal	Expediente clínico en la hoja de reporte de	Ausente/Presente

**RECURSOS:****MATERIALES:**

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico
- Estudios de imagen

**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.
- Investigador responsable: 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.

**DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Sarcomas No Rbdomiosarcoma, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2007 a marzo del 2014
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Sarcomas No Rbdomiosarcoma
- 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 de los expedientes en una hoja de recolección de datos (anexo) para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, características clínicas (aumento de volumen, dolor); de laboratorio (deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, hemoglobina); biopsia de médula ósea, estudios de imagen (tomografía simple y contrastada o Resonancia Magnética del sitio de lesión primario, TAC Pulmonar,) Gamagrama Óseo; esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (Tomografía o Resonancia del sitio primario, TAC de Pulmón, Gamagrama óseo); recaída, eventos de muerte. (anexo 1).
- 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.

### **FINANCIAMIENTO:**

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

### **CONFLICTO DE INTERESES:**

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

### **CALCULO DE LA MUESTRA**

Anualmente se reciben un promedio de 5 pacientes con Sarcomas no Rbdomiosarcoma en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y un padecimiento poco frecuente, el tamaño de muestra será a conveniencia en el que se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de Sarcomas No Rbdomiosarcoma de enero de 2007 a marzo de 2014.

### **ANALISIS ESTADISTICO:**

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, hemoglobina, plaquetas, DHL); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, aumento de volumen, dolor, respuesta al tratamiento, marcadores de inmunohistoquímica como EMA, citoqueratinas (AE1/AE3 y CAM), PGP, HNK- 1, ENE, S100 y vimentina.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (DHL, FA), complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

Se realizara un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier para conocer la supervivencia global y libre de evento. Mediante una prueba de regresión logística se estudiarán los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes.

### **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 Medica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18°deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki,

1964), revisada por la 29ª; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª; 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 pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. Los datos obtenidos solo serán para analizar el resultado de este estudio

## **RESULTADOS**

En nuestro estudio se analizaron 22 casos de pacientes con sarcomas no rabdomiosarcomas, 3 fueron de bajo riesgo (14%) y 19 pacientes de alto riesgo (86%). Dentro de las características demográficas reportadas en los pacientes de bajo riesgo 2 fueron hombres (66%) y 1 mujer (33%), en los pacientes de alto riesgo 8 fueron hombres (42%) y 11 mujeres (58%). Dentro de los datos clínicos reportados en los pacientes de bajo riesgo predominó el aumento de volumen (100%) y dolor (33%). 2 de los 3 pacientes requirieron biopsia para el diagnóstico, todos ellos recibieron radioterapia, teniendo adecuada evolución, ninguno reportó recaída, progresión o muerte.

De los pacientes de riesgo alto el dato clínico predominante fue el aumento de volumen (86%), seguido del dolor 84% y lesión medular 5%. A quince de estos pacientes requirieron biopsia para el diagnóstico, 18 pacientes recibieron radioterapia (95%) y 16 quimioterapia (84%). LA evolución de los pacientes de alto riesgo fue más tórpida, siendo que en 2 pacientes se documentó recaída (10%) y 8 pacientes murieron (42%). Cuadro 1

Cuadro. 1

Variable	Bajo riesgo	Alto riesgo	P
	Freq (%)	Freq (%)	
	N = 3	N = 19	
<b>Sexo</b>			
Hombres	2 (0.66)	8 (0.42)	0.429
Mujeres	1 (0.33)	11 (0.58)	0.429
<b>Datos Clínicos</b>			
Aumento volumen	3 (1.0)	18 (0.95)	0.864
Dolor	1 (0.33)	16 (0.84)	0.117
Fractura patológica	0 (-)	0 (-)	-
Lesión medular	0 (-)	1 (0.05)	-
Biopsia	2 (0.66)	15 (0.79)	0.558
Quimioterapia	0 (-)	16 (0.84)	-
Radioterapia	3 (1.0)	18 (0.95)	0.864
<b>Evolución</b>			
Recaída	0 (-)	2 (0.10)	-
Progresión	0 (-)	0 (-)	-
Muerte	0 (-)	8 (0.42)	-

Estadístico de prueba = Prueba Exacta de Fisher \* p = 0.05

A pesar de los resultados favorables en niños y adolescentes con STBNR resecaados, una proporción significativa de pacientes experimentan recurrencia o progresión de su enfermedad que los lleva finalmente a la muerte y algunos se presentan con enfermedad avanzada o metastásica al momento del diagnóstico o la presentan en el curso de su tratamiento, este grupo de pacientes tienen un pronóstico muy malo y se cree que pueden beneficiarse del uso de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. El régimen que parece producir mejores resultados es el de ifosfamida y doxorubicina(4). Como lo registrado en nuestro estudio.

La edad media para el momento del diagnóstico fue de 13 años (12-13) en los pacientes de bajo riesgo) y de 8 años en los paciente de alto riesgo (0-15). Con un tiempo promedio de los síntomas en los pacientes sde bajo riesgo de 5 meses y en los de alto riesgo 3 meses.

Dentrop de los estudios de laboratorio el único que demostró significancia clínica fue la DHL con un valos de  $p=0.035$ . Con un valor promedio de 167 en los pacientes de bajo riesgo y 240 en los de alto riesgo. La mayoría de los pacientes se presentó con una masa en los tejidos blandos dolorosa. Las localizaciones principales de los tumores primarios fueron las extremidades (37 %), seguidas por tronco (21 %), Cuadro 2.

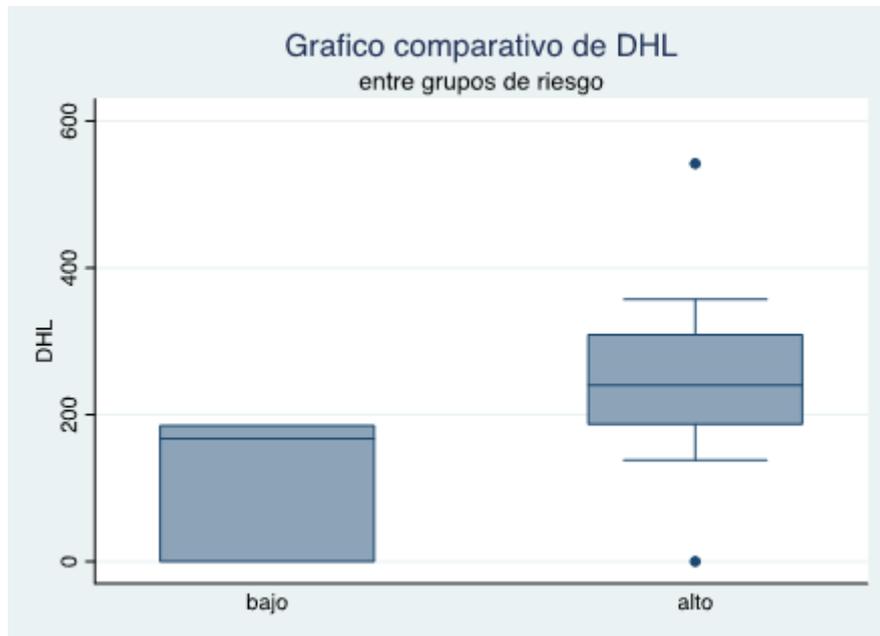
Cuadro. 2

Variable	Bajo riesgo	Alto riesgo	P
	Mediana (min – max)	Mediana (min – max)	
	N = 3	N = 19	
<b>Características basales</b>			
Edad al dx (años)	13 (12 – 13)	8 (0 – 15)	0.11
Tiempo de inicio de los síntomas (meses)	5 (4 – 36)	3 (1 – 24)	0.24
<b>Laboratorio</b>			
DHL	167 (0 – 185)	240 (0 – 542)	<b>0.035*</b>
FA	170 (0 – 175)	114 (0 – 290)	1.00
HB	15.8 (15.1 – 15.8)	12.9 (6.8 – 16.7)	0.062
Plaquetas	224 mil (207 – 242)	316 mil (74 – 603)	0.292
<b>Tratamiento</b>			
Cursos de QxTx	-	3 (0 – 17)	-
Dosis de RxTx	50.4 (45 – 50.4)	50 (0 – 66)	0.846
Tiempo supervivencia (meses)	26 (15 – 33)	11 (1 – 47)	0.249

Estadístico de prueba = U de Mann Whitney \*  $p = 0.05$

Las características asociadas con un riesgo incrementado de fallas del tratamiento después de una resección quirúrgica son el volumen tumoral, el tipo histológico, las localizaciones de difícil acceso quirúrgico y la presencia de metástasis. Debido a los efectos secundarios de la radioterapia y la quimioterapia a largo plazo, estas modalidades de tratamiento deben ser restringidas a aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia o que presentan enfermedad avanzada o metástasis al momento del diagnóstico. De nuestra serie de pacientes el promedio de cursos de quimioterapia fue de 3 y la dosis promedio de radioterapia 50Gy con un tiempo de supervivencia en los pacientes de bajo riesgo de 26 meses y 11 meses en los pacientes de alto riesgo.

Grafica 1.



### Localización

La localización más frecuente en los pacientes de alto riesgo fue las extremidades en 7 pacientes (37%), seguidos de cabeza/cuello y tórax en un 4 pacientes respectivamente (21%). Teniendo significancia clínica ( $p=0.038$ ) la localización paravertebral en los pacientes de alto y bajo riesgo. En los pacientes (N=3) de bajo riesgo la localización más frecuente fue la región paravertebral 66% (N=2). Cuadro 3

Cuadro 3

Variable	Bajo riesgo	Alto riesgo	P
	Freq (%)	Freq (%)	
	N = 3	N = 19	
<b>Localización</b>			
<b>Cabeza y cuello</b>	1 (0.33)	4 (0.21)	0.556
<b>Extremidades</b>	0 (-)	7 (0.37)	-
<b>Abdomen y pelvis</b>	0 (-)	3 (0.16)	-
<b>Tórax</b>	0 (-)	4 (0.21)	-
<b>Paravertebral</b>	2 (0.66)	1 (0.05)	0.038*

Estadístico de prueba = Prueba Exacta de Fisher \* p = 0.05 **F=0.057**

### Tipo de tumor

En nuestro estudio donde la muestra fue de 22 pacientes, se registraron 3 pacientes con sarcoma de tejidos blandos de bajo riesgo y 19 pacientes tuvieron sarcomas de tejidos blandos de alto riesgo. Por lo cual nuestra población se consideró de predominio de alto riesgo. En donde la histología más frecuentes según el tipo de tumor fue el sarcoma sinovial en un 16% (N=3), tumor maligno de la vaina del nervio periférico 16% (N=3) y los fibrosarcomas en un 10% (N=2), para los tumores de alto riesgo. En los sarcomas de tejidos blandos de bajo riesgo el de mayor frecuencia fue el sarcoma fusocelular 33% (N=1), tumor desmoide 33% (33%) y dermofibrosarcoma protuberans 33% (N=1).

Lo cual coincide con lo reportado en la literatura internacional. En el Cuadro 4 se presenta la distribución de SNRM por histología.

Cuadro 4.

Variable	Bajo riesgo	Alto riesgo	P
	Freq (%)	Freq (%)	
	N = 3	N = 19	
<b>Sarcoma sinovial</b>	0 (-)	3 (0.16)	-
<b>Tumor maligno de vaina del nervio periférico</b>	0 (-)	3 (0.16)	-
<b>Liposarcoma</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Histiocitoma fibroso maligno</b>	0 (-)	0 (-)	-
<b>Leiomiomasarcoma</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Sarcoma indiferenciado</b>	0 (-)	2 (0.10)	-
<b>Condrosarcoma</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Fibrosarcoma alto grado</b>	0 (-)	2 (0.10)	-
<b>Sarcoma miofibroblástico</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Tumor desmoide</b>	1 (0.33)	0 (-)	-
<b>Sarcoma de células claras</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Sarcoma fusocelular</b>	1 (0.33)	2 (0.10)	0.371
<b>Dermatofibrosarcoma protuberans</b>	1 (0.33)	0 (-)	-
<b>Sarcoma epitelióide</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Fibrohistiocitoma</b>	0 (-)	1 (0.05)	-

Estadístico de prueba = Prueba Exacta de Fisher \* p = 0.05 F=0.44

## Metástasis

Nosotros evaluamos la relación existente entre el tamaño del tumor, el grado histológico, la invasividad y encontramos que los tumores más voluminosos correspondían con los de alto grado y con la invasión a estructuras vecinas. Sólo 5 de 19 (26 %) pacientes con tumores < 5 cm presentaron tumores de alto grado, mientras que el resto de los pacientes N=14 (74 %) con tumores de alto grado el tumor fue mayor de 5 cm. Ninguno de los tumores de bajo grado presentaron metástasis al diagnóstico y de los tumores de alto grado (N=19) 12 pacientes (63%) presentaron metástasis al momento del diagnóstico, 42% fueron a pulmón (N=8), 42% a ganglios (N=8), 10% a hígado (N=2) y 5% a hueso (N=1).

Cuadro5

Variable	Bajo riesgo Freq (%) N = 3	Alto riesgo Freq (%) N = 19	P
Metástasis al dx	0 (-)	12 (0.63)	-
A pulmón	0 (-)	8 (0.42)	-
A hueso	0 (-)	1 (0.05)	-
A hígado	0 (-)	2 (0.10)	-
A ganglios	0 (-)	8 (0.42)	-

Estadístico de prueba = Prueba Exacta de Fisher \* p = 0.05

## Resección Quirúrgica

Quince de los 19 pacientes (39,47 %) de alto riesgo fueron sometidos a biopsia, obteniéndose de todos ellos un diagnóstico de malignidad. A 10 de los 19 pacientes se les realizó resección completa (53%), 2 de 3 pacientes de riesgo bajo requirieron biopsia (66%) y únicamente 1 (33%) fue resección completa. Cuadro 6.

Cuadro 6.

Variable	Bajo riesgo	Alto riesgo	P
	Freq (%)	Freq (%)	
	N = 3	N = 19	
<b>Biopsia</b>	2 (0.66)	15 (0.79)	0.558
<b>Resección incompleta</b>	0 (-)	2 (0.10)	-
<b>Resección completa</b>	1 (0.33)	10 (0.53)	0.738
<b>Desarticulación</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Amputación</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>No cirugía</b>	2 (0.66)	5 (0.26)	0.227

Estadístico de prueba = Prueba Exacta de Fisher \* p = 0.05 F=0.75

### Tratamiento con quimioterapia

En relación al tratamiento, todos los pacientes de alto riesgo (N=19) requirieron tratamiento con quimioterapia, 14 (73%) recibieron protocolo nacional, 2 pacientes (10%) esquema con VAI, 1 paciente (5%) recibió IVADO y el resto otros esquemas. Cuadro 7.

Ninguno de los pacientes de bajo riesgo requirió tratamiento quimioterapéutico.

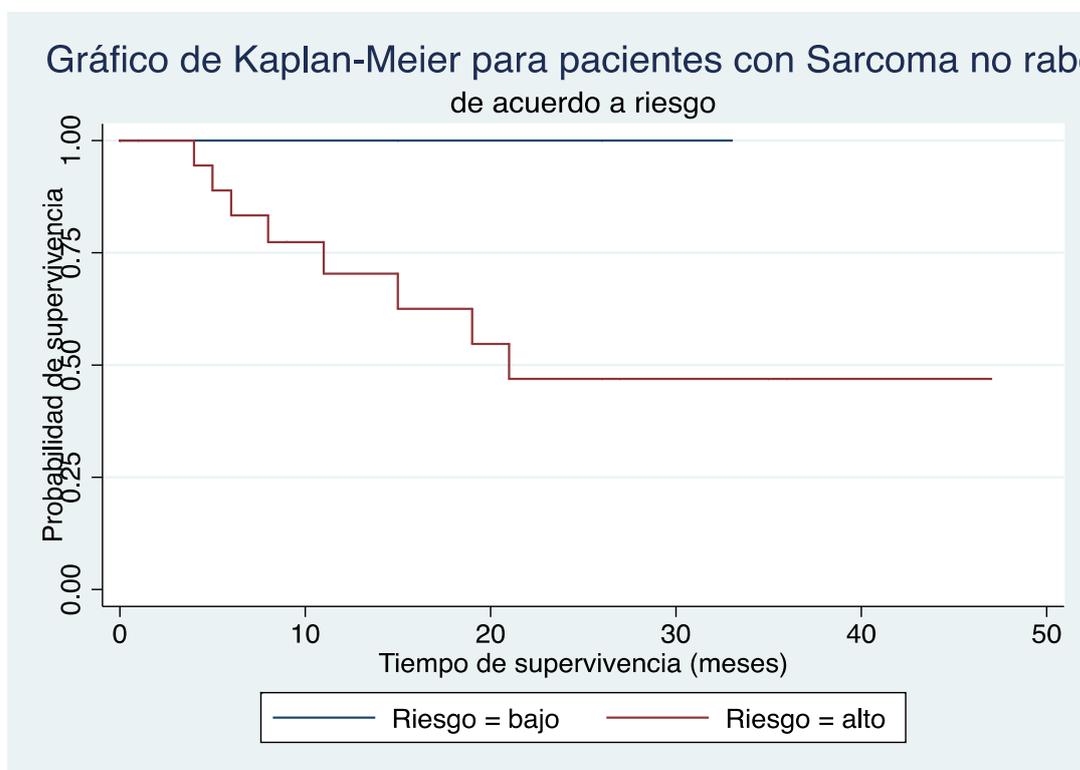
Cuadro 7

Variable	Bajo riesgo	Alto riesgo	P
	Freq (%)	Freq (%)	
	N = 3	N = 19	
<b>Protocolo nacional</b>	0 (-)	14 (0.73)	-
<b>Esquema con VAC</b>	0 (-)	0 (-)	-
<b>Esquema con VIE</b>	0 (-)	0 (-)	-
<b>Esquema con VAI</b>	0 (-)	2 (0.10)	-
<b>Esquema con IVADO</b>	0 (-)	0 (-)	-
<b>Esquema con Irinotecan/VCR</b>	0 (-)	1 (0.05)	-
<b>Otro esquema</b>	0 (-)	5 (0.26)	-

Estadístico de prueba = Prueba Exacta de Fisher \* p = 0.05

## Análisis de supervivencia

En este análisis retrospectivo de los SNRM evaluados en nuestra institución en los últimos 7 años, se determinó una incidencia de 7 % con una supervivencia del 100% para los pacientes de bajo riesgo y del 40% para los pacientes de alto riesgo los 20 meses



Estadístico de prueba = Log Rank  $p = 0.17$

## DISCUSION

En este análisis retrospectivo de los STBNR evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del , se determinó una incidencia de 4,6 %, similar a lo reportado por Farfalli, 2014. Identificamos clínicamente factores pronósticos que están asociados con la sobrevida y con el control local y metástasis a distancia.

En nuestra serie de 22 pacientes, los factores que están relacionados con malos resultados fueron: volumen tumoral mayor de 5 cm, histología de alto grado de malignidad y la localización. Estos hallazgos se correlacionan con reportes previos publicados en la literatura mundial. Los SNRM se localizan predominantemente en las extremidades y afectan ligeramente más al sexo masculino que al femenino, esto se correlaciona con lo reportado en la literatura mundial. La inmunohistoquímica constituye una herramienta fundamental para un diagnóstico específico (Banusz, 2014) El reporte del grado histológico por el patólogo es fundamental para decidir el tratamiento que debe recibir el paciente. En nuestro hospital se diagnosticaron un promedio 5 casos por año. El tratamiento de elección para los tumores de bajo grado e intermedio es la cirugía, 17 pacientes (77.2 %) requirieron de quimio- terapia y 21

pacientes requirieron tratamiento con radioterapia (95.4%) radioterapia.

La resección quirúrgica ha sido descrita como el pilar fundamental en el tratamiento de este grupo de tumores, orientada a obtener márgenes libres del tumor. En 1999, Blakely y col., reportaron la importancia de lograr un margen libre mayor de 1 cm, ya que reduce significativamente la incidencia de recurrencia local.

En nuestra serie, siempre se ha tratado a este grupo de tumores con resecciones oncológicas, si bien, en algunos casos, debido al tamaño tumoral y a la zona anatómica localizados, no pudieron asegurarse márgenes amplios.

Una de la últimas series publicadas sobre sarcomas de partes blandas en pediatría pertenece a Sawamura y col., quienes han presentado 98 pacientes menores de 18, tratados con cirugía. Se reportó un menor índice de recurrencia local en aquellos pacientes que fueron tratados con radioterapia.

Por lo que podemos decir que la quimioterapia y la radioterapia juegan un papel importante en el control de esta patología, cuando se trata de tumores de alto grado.

El tamaño tumoral (> 5 cm), así como el margen quirúrgico positivo, han sido dos factores que fueron reportados como negativos sobre los resultados oncológicos de los pacientes. Otro de los puntos analizados en la literatura es la localización tumoral. Los tumores centrales presentan una peor supervivencia y un mayor índice de recurrencia local en comparación con los tumores de las extremidades. Es importante remarcar que la posibilidad de realizar una amputación como tratamiento de rescate en los tumores localizados en las extremidades, así como la mayor complejidad técnica para la resección a los sarcomas localizados en pelvis, raquis o tronco, pueden ser las causas que expliquen su peor pronóstico.

La presencia de metástasis al momento del diagnóstico o su desarrollo después del tratamiento quirúrgico han afectado de manera significativa la supervivencia de nuestros pacientes. Coincidentemente con la literatura, ha sido el factor de peor pronóstico en nuestra serie. Hemos observado que la recurrencia local ha sido un factor que aumentó la incidencia de metástasis; es por eso por lo que consideramos de relevancia el tratamiento quirúrgico orientado a lograr márgenes amplios en las resecciones. El grado histológico ha resultado otro factor pronóstico determinante en nuestra serie.

El bajo número de nuestra serie, por lo infrecuente de este tipo de sarcomas, puede ser un factor determinante para no poder obtener resultados estadísticos concluyentes en muchos de los factores analizados. Por lo tanto, es relevante realizar a futuro trabajos multicéntricos que permitan aumentar el número de casos.

Conocemos las limitaciones de esta serie por tratarse de un trabajo retrospectivo, con un bajo número de pacientes, heterogeneidad de variedades histológicas y un corto tiempo de seguimiento. Sin embargo, evalúa una patología muy infrecuente, poco reportada en la literatura.

Los sarcomas de partes blandas en la infancia siguen siendo un desafío para el equipo

multidisciplinario que se encarga de su tratamiento. De aquí la importancia de realizar estudios exhaustivos para determinar los factores de riesgo y determinar la terapia específica, y de este forma mejorar el pronóstico de los pacientes y la calidad de vida.

## **CONCLUSIONES**

En nuestra serie de 22 pacientes, los factores que están relacionados con malos resultados fueron: volumen tumoral mayor de 5 cm, histología de alto grado de malignidad y la localización paravertebral. Estos hallazgos se correlacionan con reportes previos publicados en la literatura mundial (7-9). Las recaídas aunque ocurrieron en sólo 2 pacientes, estuvieron relacionadas con posibles focos microscópicos después de una aparente resección completa. Los SNRM se localizan predominantemente en las extremidades y afectan ligeramente más al sexo masculino que al femenino, esto se correlaciona con lo (7-10) reportado en la literatura mundial . La inmunohistoquímica constituye una herramienta fundamental para un diagnóstico específico. El reporte del grado histológico por el patólogo es fundamental para decidir el tratamiento que debe recibir el paciente. En nuestro hospital se diagnosticaron un promedio 5 casos por año. El tratamiento de elección para los tumores de bajo grado e intermedio es la cirugía, ninguno de nuestros pacientes requirió de quimioterapia. Se observó significancia estadística sobretodo en aquellos pacientes de alto grado con respecto al valor de DHL. Finalmente nuestra recomendación va dirigida hacia la formación de un grupo cooperativo nacional para determinar con mayor precisión los datos epidemiológicos de esta patología, aunque consideramos que este es un grupo de pacientes bien representativo ya que nuestro centro es un sitio de referencia nacional.

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>					
Diseño metodológico del estudio	<i>Enero- Febrero 2014</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Marzo 2014</i>			
Recolección de datos			<i>Abril 2014</i>		
Análisis de resultados				<i>Abril 2014</i>	
Publicación de resultados					<i>Mayo 2014</i>

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Phillip A. Pizzo, David G. Poplack. **Principles an practice of Pediatric Oncology**. 6th Edition, 2011. Lippincott Williams and Wilkins.
2. Farfalli GL, Iriberry A, Albergó JI, Ayerza MÁ, Muscolo DL, Aponte-Tinao LA. **Pediatric soft tissue sarcomas: analysis of non rhabdomyosarcoma group**. Arch Argent Pediatr. 2014 Dec;112(6)
3. Peters TL, Kumar V, Polikepahad S, Lin FY, Sarabia SF, Liang Y, Wang WL, Lazar AJ, Doddapaneni H, Chao H, Muzny DM, Wheeler DA, Okcu MF, Plon SE, Hicks MJ, López-Terrada D, Parsons DW, Roy A. **BCOR-CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children**. Mod Pathol. 2014 Oct 31.
4. Ma L, Maruwge W, Strambi A, D'Arcy P, Pellegrini P, Kis L, de Milito A, Lain S, Brodin B. **SIRT1 and SIRT2 inhibition impairs pediatric soft tissue sarcoma growth**. Cell Death Dis. 2014 Oct 23;5
5. Krishnamurthy A. **Malignant fibrous histiocytoma of the scalp: A rare differential with a dramatic clinical presentation**. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2014 Oct;19(4):227-9.
6. Tacyildiz N, Dincaslan HU, Ozdemir H, Yavuz G, Unal E, Ikinogullari A, Dogu F, Guloglu D, Suskan E, Kose K. **The seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpes virus and human herpes virus-6 in pediatric patients**

**with cancer and healthy children in a Turkish pediatric oncology center.**  
Indian J Med Paediatr Oncol. 2014 Jul;35(3)

7. Lin AY, Kotova S, Yanagawa J, Elbuluk O, Wang G, Kar N, Elashoff D, Grogan T, Cameron RB, Singh A, Chmielowski B, Federman N, Nelson SD, Lee P, Eilber FC, Lee JM. **Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas.** J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Sep 18.
8. Folkert MR, Tong WY, LaQuaglia MP, Wexler LH, Chou AJ, Magnan H, Zelefsky MJ, Wolden SL. **20-year experience with intraoperative high-dose-rate brachytherapy for pediatric sarcoma: outcomes, toxicity, and practice recommendations.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Oct 1;90(2):362-8.
9. Lim SM, Yoo CJ, Han JW, Cho YJ, Kim SH, Ahn JB, Rha SY, Shin SJ, Chung HC, Yang WI, Shin KH, Rho JK, Kim HS. **Incidence and Survival of Pediatric Soft Tissue Sarcomas: Comparison between Adults and Children.** Cancer Res Treat. 2014 Aug 21
10. Weiss A, Gill J, Goldberg J, Lagmay J, Spraker-Perlman H, Venkatramani R, Reed D. **Advances in therapy for pediatric sarcomas.** Curr Oncol Rep. 2014 Aug;16(8):395.
11. Köse D, Annagür A, Erol C, Uğraş S, Köksal Y. **Synovial sarcoma in a premature newborn.** Pediatr Int. 2014 Jun;56(3)
12. Casey DL, Wexler LH, LaQuaglia MP, Meyers PA, Wolden SL. **Favorable outcomes after whole abdominopelvic radiation therapy for pediatric and young adult sarcoma.** Pediatr Blood Cancer. 2014 Sep;61(9):1565-9.
13. Bánusz R, Váradi Z, Varga E, Jakab Z, Garami M, Csóka M. **Diagnosis and treatment of childhood soft tissue sarcomas.** Magy Onkol. 2014 Mar;58(1):59-64.
14. Soole F, Maupain C, Defachelles AS, Taque S, Minard-Colin V, Bergeron C, De Rycke Y, Orbach D. **Synovial sarcoma relapses in children and adolescents: prognostic factors, treatment, and outcome.** Pediatr Blood Cancer. 2014 Aug;61(8):1387-93.
15. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, Mary P, Freneaux P, Orbach D. **Synovial sarcoma in children and adolescents.** J Pediatr Hematol Oncol. 2014 May;36(4):257-62.
16. Thacker MM. **Malignant soft tissue tumors in children.** Orthop Clin North Am. 2013 Oct;44(4):657-67.
17. Spunt S, Pappo A. **Childhood nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas are not adult-type tumors.** J Clin Oncol 2006;24:1958–1959.
18. Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, et al. **Hemangiopericytoma in pediatric ages: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group.** Cancer 2001;92:2692–2698.

19. Loh ML, Ahn P, Perez-Atayde AR, et al. **Treatment of infantile fibrosarcoma with chemotherapy and surgery: results from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston.** J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:722–726.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. **Cancer statistics.** Cancer J Clin 2008; 58:71–96.
21. Hayes-Jordan AA, Spunt SL, Poquette CA, et al. **Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children: is age at diagnosis an important variable?** J Pediatr Surg 2000; 35:948–953.
22. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, et al. **Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival 1975–2000.** National Cancer Institute, 2006.
23. Malkin D, Li FP, Strong LC. **Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.** Science 1990;250:1233–1238.
24. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, et al. **Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:83–87.
25. Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. **Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma.** J Natl Cancer Inst 1993;85:1121–1128.
26. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. **Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma.** J Natl Cancer Inst 2007; 99:24–31.
27. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, et al. **Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria).** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:239–246.
28. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al. **Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1.** J Med Genet 2002;39:311–314.
29. McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, et al. **Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1.** J Med Genet 2007;44:463–466.

30. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. **Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS.** N Engl J Med 1995;332:12–18

## HOJA DE CAPTURA DE DATOS

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

#### Datos Demográficos

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_(dd/mm/aa)

Fecha de Ingreso al INP: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_(dd/mm/aa)

Edad al diagnóstico en meses: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de los síntomas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_(dd/mm/aa)

#### Características Clínicas

Manifestación	Presente	Ausente
Aumento de volumen		
Dolor		
Fractura Patológica		
Lesión Medular		

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES  
CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

**Sitio de Presentación del tumor primario**

Sitio de Presentación		
	Si	No
Cabeza y cuello		
Extremidades		
Abdomen y Pelvis		
Tórax		
Paravertebral		
Otro		

**Diagnóstico**

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (dd/mm/aa)

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES  
CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Diagnóstico:

Sarcoma Sinovial

TMVNP

Liposarcoma

Histiocitoma FM

Leiomiomasarcoma

Sarcoma Indif.

Otros: \_\_\_\_\_

Metástasis al Diagnostico:                      No  Si

Sitio : Pulmón \_\_\_\_\_ Hueso \_\_\_\_\_ Hígado \_\_\_\_\_ Ganglios \_\_\_\_\_

### **Características de Laboratorio al Diagnóstico**

Estudio de Laboratorio al diagnóstico	Valor
DHL	
FA	
HB	
Plaquetas	

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SARCOMA NO RABDOMIOSARCOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

### **Tratamiento**

Toma de Biopsia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fecha de Toma de Biopsia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Resección Quirúrgica: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Tipo de Cirugía: \_\_\_\_\_

Fecha de Resección Quirúrgica: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Tratamiento con QT: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fecha de Inicio de Quimioterapia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Esquemas de Quimioterapia

<b>Esquema de Quimioterapia</b>	<b>Quimioterapia Administrada (Si /No)</b>	<b>Número de cursos</b>	<b>Fechas de Administración de QT</b>
Protocolo Nacional (Ifosfamida/ Doxorrubicina)			
VAC			
VIE			
VAI			
IVADO			
Irinotecan/VCR			
Otro			

Tratamiento con Radioterapia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fecha de Inicio de RT: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_(dd/mm/aa)

Sitio de RT: \_\_\_\_\_ Dosis de RT: \_\_\_\_\_

## **Evolución**

Recaída o progresión

Recaída: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Progresión: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fecha de Recaída: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Fecha de Progresión: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Muerte: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fecha de Muerte: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Causa de Muerte: Actividad de la enfermedad \_\_\_\_\_ Toxicidad del Tx  
\_\_\_\_\_

## **Seguimiento**

Fecha de Inicio de Vigilancia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)

Fecha de Ultimo Seguimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(dd/mm/aa)