



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**FACTORES DE RIESGO AL NACIMIENTO PARA EL DESARROLLO  
DE RABDOMIOSARCOMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
DERECHOHABIENTES DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

REGISTRO: 016.2019

CENTRO MÉDICO NACIONAL

“20 DE NOVIEMBRE”

I. S. S. S. T. E.

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA  
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JORGE ARTURO MICETE LEÓN

ASESOR DE TESIS:

DRA. FARINA ESTHER ARREGUIN GONZÁLEZ

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2019



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.

---

Dr. Mauricio Di Silvio López  
Subdirector de Enseñanza e Investigación  
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

Dra. Farina Esther Arreguín González  
Profesor titular de Posgrado de Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

Dra. Farina Esther Arreguín González  
Asesor de Tesis  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

Dr. Jorge Arturo Micete León  
Médico Residente de Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

# Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	8
4. Planteamiento del Problema.....	9
5. Justificación.....	10
6. Hipótesis.....	10
7. Objetivos.....	11
8. Metodología de la investigación.....	12
9. Resultados.....	15
10. Referencias Bibliográficas.....	17

## Resumen

**Introducción:** El rabdomiosarcoma es el tumor de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica. 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. El pronóstico para un paciente con rabdomiosarcoma se relaciona con el sitio de origen, el grado e histopatología de la enfermedad. 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 nivel internacional se ha sugerido que existen factores ambientales como exposición a marihuana, alcohol, tabaco, cocaína, edad materna, talla y peso al nacimientos están asociados con el desarrollo de diferentes tumores malignos. Se ha sugerido que el crecimiento intrauterino acelerado puede aumentar el riesgo de desarrollar Rabdomiosarcoma, sobre todo los de histología embrionaria ya que se presentan en etapas tempranas de la vida, por lo anterior sabemos que existen factores de crecimiento que alteran el crecimiento intrauterino resultando en un peso mayor al nacimiento en estos pacientes.

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo prenatales para el desarrollo de Rabdomiosarcoma de cualquier histología en pacientes pediátricos Mexicanos derechohabientes del ISSSTE en comparación con pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en un periodo de 10 años.

**Metodología:** Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma de cualquier variedad histológica, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE en un periodo de 10 años. Se realizó la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó la recolección de los datos (edad de la madre durante el embarazo, peso y talla del paciente al nacimiento)

**Resultados:** Se incluyó un control por cada caso existente, 10 varones (47.6%) y 11 mujeres (52.4%), con peso al nacimiento de  $3038 \pm 549$  gr (1950-4000 gr.), talla al nacimiento 50 cm (RIC 48.5-52 cm) y una edad materna al momento de gestación de 27 años (RIC 23-34 años). En el grupo de niños con Rabdomiosarcoma, se observó 1 niño con peso mayor a 4000 gramos, tres fueron hijos de madres mayores a 35 años y ninguno midió más de 55 cm. La proporción de niños sanos fue muy similar a los enfermos con: un niño con peso al nacimiento mayor de 4000 gramos, 3 hijos de madres mayores de 35 años y 1 con talla al nacimiento mayor a 55cm.

**Conclusión:** No es posible concluir con estos datos si existe influencia de estos factores de riesgo con la aparición del Rabdomiosarcoma.

## Introducción

El rabdomiosarcoma representa un grupo único de neoplasias de tejidos blandos ya que sus variedades comparten la capacidad biológica de semejar los estadios embrionario y fetal de la miogénesis. El primer caso de rabdomiosarcoma fue descrito por Weber en 1854. En 1946 Stout identificó sus características morfológicas y estableció una definición histológica precisa.

### **Epidemiología**

El rabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más común en niños y adolescentes, lo que representa aproximadamente el 5 % de todos los cánceres pediátricos y el 50% de todos los sarcomas de tejidos blandos. Es el tercer tumor sólido extracraneal más común en los niños después de neuroblastoma y Tumor de Wilms. Entre el grupo de edad de la población entre 0-19 años, se estima que 350 nuevos casos de RMS se diagnostican cada año en los Estados Unidos. Existe un ligero predominio en el sexo masculino, y aproximadamente las dos terceras partes de los casos se diagnostican en niños menores de 6 años.

### **Variedad Histológica**

Los dos tipos histológicos más comunes encontrados en los niños y adolescentes son los tipos embrionarios y alveolar. A su vez el tipo alveolar cuenta con subtipos botrioide y fusiforme. El rabdomiosarcoma de tipo embrionario se desarrolla principalmente en la cabeza y en las regiones del cuello y genitourinarias; demuestra una edad de distribución bimodal, con un pico más grande entre 0-5 años y un pico más pequeño en la adolescencia. El cuarenta por ciento de los casos de rabdomiosarcoma se manifiestan en la cabeza y la región del cuello.

### **Síndromes Asociados**

La mayoría de los casos de rabdomiosarcoma son actualmente considerados de origen esporádico, pero se han descrito asociaciones de rabdomiosarcoma en un gran número de síndromes genéticos. En un estudio, aproximadamente 30 % de los niños con rabdomiosarcoma tenía una anomalía congénita, más comúnmente afectando al sistema gastrointestinal, sistema nervioso central, y el sistema genitourinario. Dentro de los síndromes familiares asociados con rabdomiosarcoma se incluyen: el síndrome de Li - Fraumeni; Neurofibromatosis tipo 1 ; Síndrome de Rubinstein -Taybi ; Síndrome de Beckwith -Wiedemann ; Síndrome de Costello; Síndrome de Noonan ; retinoblastoma hereditario ; y Síndrome de Gorlin.

El Síndrome de Li-Fraumeni fue inicialmente descrito en una revisión de 648 historias de rabdomiosarcomas pediátricos, donde se encontraron a cuatro familias con afectación de hermanos o primos y en los antecedentes familiares casos de cáncer de mama y otros tumores en adultos jóvenes. Desde su primera

descripción se ha demostrado este síndrome en diversos países y grupos raciales. Uno de los componentes principales es la presencia de mutaciones en el gen supresor tumoral p53, localizado en el cromosoma 17p13 en las líneas germinales de algunas familias. Otro síndrome hereditario autosómico dominante asociado a un mayor riesgo de sarcomas de partes blandas es la Neurofibromatosis tipo 1. En la población pediátrica se desarrollan con una frecuencia mayor de la esperada y la exposición fetal intrauterina a rayos X diagnósticos incrementa en dos veces el riesgo a desarrollar rhabdomiocarcinoma.

### **Patogénesis**

La cuestión del origen celular de rhabdomiocarcinoma sigue siendo controvertido, esto debido que éstos tumores expresan marcadores de desarrollo del músculo esquelético y se cree que surgen de las células miogénicas. Algunos tumores, sin embargo, se desarrollan en los órganos que carecen de un componente de músculo esquelético, lo que plantea la posibilidad de que el rhabdomiocarcinoma podría desarrollarse a partir de células no musculares. Los cánceres infantiles tienden a tener un tiempo relativamente corto entre la exposición y la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, ciertas enfermedades como el rhabdomiocarcinoma podrían ser debido a exposiciones durante la etapa prenatal, los períodos de la primera infancia, o incluso durante la gametogénesis. Muy poco se sabe sobre el medio ambiente y los factores que pueden desencadenar dichas alteraciones genéticas y epigenéticas, lo que resultaría en una mayor susceptibilidad a estos tipos de cáncer en los niños. Pocos estudios han relacionado al rhabdomiocarcinoma en los niños con la vida temprana y factores tales como el uso de drogas recreativas de los padres antes de la concepción incluyendo marihuana, historia materna de mortinatos, exposición prenatal de rayos X, edad materna en el momento del parto, paridad y peso alto al nacimiento.

### **Pronóstico**

Antes de la introducción de los fármacos antineoplásicos, la cirugía jugaba un papel principal en el tratamiento de los pacientes con rhabdomiocarcinoma. En 1972, un estudio intergrupar de rhabdomiocarcinoma (IRS) comenzó con una serie de regímenes de tratamiento clínico mejoraba los resultados de los niños con tumor en etapas tempranas. El descubrimiento de una quimioterapia eficaz ha hecho mejoras el tratamiento de tumores diseminados mejore la supervivencia global del 25 % en 1970 a 70 % en 1991. Actualmente el control a nivel local del rhabdomiocarcinoma radica entre el 80-90 % de los pacientes y aproximadamente el 70 % de los pacientes con sobrevivida durante 5 años o más son curados. Informes recientes de estudio IV del IRS mostraron una sobrevivida de 3 años del 83% para el rhabdomiocarcinoma embrionario no metastásico. Esto se atribuye al uso de multimodal, la terapéutica adaptada al riesgo, refinamientos en la agrupación del tumor y una mejor atención de apoyo que ha surgido de estudios cooperativos como el IRS. El análisis molecular del rhabdomiocarcinoma podría perfeccionar los sistemas de clasificación actuales y el conocimiento de las características genéticas de los tumores mejorando significativamente la capacidad de los investigadores para identificar a los pacientes en mayor o menor riesgo de fracasos del tratamiento. El pronóstico para un niño o

adolescente con rhabdomiocarcinoma se relaciona con su edad, sitio de origen, resecabilidad, presencia de metástasis, número de sitios metastásicos o los tejidos implicados, presencia o ausencia de participación ganglionar, el grado e histopatología de la enfermedad y las características biológicas únicas de las células tumorales del rhabdomiocarcinoma. Dentro de los factores pronóstico de importancia se describen los siguientes: los niños entre uno y nueve años de edad, tienen la mejor tasa de supervivencia general. Los sitios primarios con un pronóstico más favorable incluyen la órbita, la cabeza y el cuello no parameningeo, paratesticular y vagina y el tracto biliar. La carga tumoral al momento del diagnóstico tiene importancia pronóstica. Los pacientes con tumores más pequeños (menores de 5 cm) tienen una supervivencia mayor comparada con niños con tumores más grandes; los niños con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico tienen el peor pronóstico (9). La presentación clínica es muy variable y el diagnóstico de certeza se establece mediante biopsia que permite, además, realizar una clasificación histológica. El tratamiento es multidisciplinario e incluye quimioterapia, radioterapia y cirugía con un papel coadyuvante en la mayoría de los casos, quedando las grandes cirugías para casos específicos.

### **Biología del tumor**

Existen varios estudios que han mostrado desencadenantes químicos y físicos (metales pesados, radiación ionizante, hidrocarburos aromáticos policíclicos), así como factores biológicos (proteínas virales, alteraciones en la vía de p53, sarcoma de rata o factor de crecimiento de hepatocitos) para el desarrollo de rhabdomiocarcinoma. Estos estudios han establecido una asociación de rhabdomiocarcinoma con otras enfermedades, como la distrofia muscular. Casi todos los tumores embrionarios demuestran pérdida de en la región 11p15.5; y estudios de transferencia de fragmentos cromosómicos han demostrado que esta región reprime el crecimiento de células tumorales, lo que sugiere la presencia de genes supresores de tumores. Esta región incluye genes para IGF2, H19 y CDKN1C, todos asociados a impronta parental. En el rhabdomiocarcinoma embrionario, la pérdida de heterocigosidad resulta en la pérdida del alelo materno de IGF2 y la duplicación del alelo paterno, dando como resultado la sobreexpresión de IGF2.

La mayoría de los tumores de tipo alveolar tienen una apariencia microscópica que se asemeja a los alvéolos pulmonares. Translocaciones cromosómicas específicas se detectan en el 70 % -80 % de los rhabdomiocarcinomas de tipo alveolar. El comportamiento clínico y características moleculares del rhabdomiocarcinoma alveolar sin un gen de fusión son indistinguibles de los casos de tipo embrionario y son significativamente diferentes de los rhabdomiocarcinomas alveolares fusión positivo.

### **Diagnóstico**

Para el diagnóstico del rhabdomiocarcinoma, los estudios de imagen deben incluir la tomografía computarizada o resonancia magnética del tumor primario para determinar el tamaño y la posible implicación de las estructuras vitales de órganos; estos son los parámetros a tener en cuenta cuando se planifica la resección



quirúrgica. Para los tumores que surgen de la cabeza, los estudios de imagen deben incluir vistas completas del cuello para evaluar las cadenas de ganglios linfáticos cervicales. La biopsia abierta de la masa sospechosa se utiliza a menudo para confirmar el diagnóstico de rhabdomyosarcoma.

En la mayoría de los centros de atención de cáncer, una evaluación metastásica incluye biopsia de médula ósea y gammagrafía ósea con tecnecio (gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$  MDP) para la detección de la afectación ósea y metástasis óseas, respectivamente. Una tomografía computarizada de tórax se realiza para evaluar la presencia de metástasis pulmonares o afectación ganglionar torácica. Una punción lumbar para la extracción de líquido cefalorraquídeo debe realizarse en pacientes con tumores parameningeos, especialmente aquellos que presentan extensión intracraneal. Sin embargo, la evaluación metastásica en los pacientes pediátricos RMS ha estado bajo escrutinio y puede que sea necesario adaptar en el futuro a presente características de un paciente.

El comité de sarcomas de tejidos blandos de la Asociación Italiana de hematología y oncología pediátrica señala a la edad al tiempo del diagnóstico como factor pronóstico, encontrando que en la adolescencia los resultados son menos buenos debido a las características desfavorables del tumor más 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 metastásica.

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

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 sobre expresados 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 diagnóstico de cáncer se observó 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 Rhabdomyosarcoma, 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 diagnóstico de Rbdomiosarcoma 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.

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.

Las sustancias sospechosas de carcinogenicidad son las siguientes: radiación solar, tabaco fumado, bebidas alcohólicas, factores reproductivos, radiación ionizante, agentes citotóxicos, agentes hormonales y agentes biológicos.

### **Estadificación**

En 1972, el Grupo de Estudio del rbdomiosarcoma inicialmente desarrolló un sistema de agrupación para la estratificación del riesgo de los pacientes con RMS basado en la medida postoperatoria de la enfermedad. Un sistema de clasificación clínica de tratamiento previo basado en estudios clínicos y de imagen fue desarrollado posteriormente para tener en cuenta las características del paciente antes del tratamiento. Este sistema de clasificación toma en cuenta el tamaño y la localización del tumor primario, así como el grado de invasión de las estructuras adyacentes, la presencia o ausencia de afectación ganglionar, y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. El IRS se ha convertido ahora en el Comité de sarcoma de tejido blando del Children's Oncology Group, y los protocolos de tratamiento actuales del COG utilizan una combinación de los criterios de la etapa y la estratificación del riesgo de los pacientes para la asignación del tratamiento. (2)

### **Tratamiento**

Para los protocolos de tratamiento de este tipo de neoplasias, la combinación de tres fármacos: vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida ha sido la columna vertebral de la terapia para el rbdomiosarcoma. Para ciertos grupos con enfermedad de bajo riesgo, ha habido interés en el tratamiento sólo con vincristina y actinomicina D para evitar la gran exposición al alquilador que se ha relacionado con enfermedades malignas secundarias y la esterilidad. (19) Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio son tratados con vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida. Ensayos clínicos de la COG han intentado mejorar el resultado mediante el uso de diferentes estrategias, tales como la incorporación de agentes diferentes (etopósido, ifosfamida, cisplatino, irinotecán, topotecán y doxorubicina) o la intensificación de la ciclofosfamida durante la inducción, pero estas estrategias no han mejorado significativamente los resultados. (20) Los estudios

Europeos de grupos han clasificado a los pacientes en cuatro grupos de riesgo (bajo riesgo, de riesgo estándar, de alto riesgo y muy alto riesgo).

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con rhabdomioma es específico de su localización, y se debe intentar la resección completa del tumor. La resección completa generalmente no se recomienda si hay un riesgo significativo de la morbilidad funcional o cosmético, por ejemplo en la cabeza o el cuello. Si se realizó una biopsia abierta con fines de diagnóstico o si el paciente todavía tiene un tumor residual con márgenes macroscópica o microscópicamente indistinguibles, entonces un pretratamiento y nueva escisión del tumor se recomienda. Este se compone de una amplia re-escisión del sitio de la cirugía anterior con márgenes adecuados de tejido normal antes de aplicar terapia adyuvante y por lo general se realizan en las lesiones del tronco y las extremidades.

La aplicación de quimioterapia de inducción, seguida de quimio-radioterapia, es el tratamiento actual para los pacientes con enfermedad sin resección. Aquellos con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía para los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos, y para pacientes con histología alveolar, la radioterapia se inicia generalmente entre 6 a 12 semanas después del inicio de la quimioterapia. Estudios del COG actuales han evaluado la aplicación de 36 Grays para ciertos grupos de pacientes de bajo riesgo. Las dosis máximas típicas son 50.4 Gy para pacientes con un tumor residual macroscópico.

## Antecedentes

La cuestión del origen celular de rhabdomiosarcoma sigue siendo controvertido, esto debido que éstos tumores expresan marcadores de desarrollo del músculo esquelético y se cree que surgen de las células miogénicas. Algunos tumores, sin embargo, se desarrollan en los órganos que carecen de un componente de músculo esquelético, lo que plantea la posibilidad de que el rhabdomiosarcoma podría desarrollarse a partir de células no musculares. Los cánceres infantiles tienden a tener un tiempo relativamente corto entre la exposición y la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, ciertas enfermedades como el rhabdomiosarcoma podrían ser debido a exposiciones durante la etapa prenatal, los períodos de la primera infancia, o incluso durante la gametogénesis. Muy poco se sabe sobre el medio ambiente y los factores que pueden desencadenar dichas alteraciones genéticas y epigenéticas, lo que resultaría en una mayor susceptibilidad a estos tipos de cáncer en los niños. Pocos estudios han relacionado al rhabdomiosarcoma en los niños con la vida temprana y factores tales como el uso de drogas recreativas de los padres antes de la concepción incluyendo marihuana , historia materna de mortinatos, exposición prenatal de rayos X, edad materna en el momento del parto , paridad y peso alto al nacimiento. Se ha observado que el orden al nacimiento puede ser un factor riesgo de padecer Rhabdomiosarcoma 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. Las sustancias sospechosas de carcinogenicidad son las siguientes: radiación solar, tabaco fumado, bebidas alcohólicas, factores reproductivos, radiación ionizante, agentes citotóxicos, agentes hormonales y agentes biológicos.

## Planteamiento del Problema

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, sobre todo los de histología embrionaria ya que se presentan en etapas tempranas de la vida, por lo anterior sabemos que existen factores de crecimiento 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 diagnóstico 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 en pacientes derechohabientes del ISSSTE.

**¿Cuáles son los factores de riesgo prenatales en pacientes pediátricos mexicanos, para desarrollar rabdomiosarcoma en el CMN 20 de noviembre?**

## Justificación

El Rabdomiosarcoma es el tumor de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica, y se reportan ciertos factores como la edad, el peso, exposición a marihuana, cocaína, tabaco y alcohol como relacionados con la presencia de este tumor en pediatría. No hay datos en la literatura nacional que evalúen los factores al nacimiento de los pacientes Mexicanos que desarrolla Rabdomiosarcoma. El conocer estas características en nuestros pacientes derechohabientes del ISSSTE, nos ayudará a identificar los posibles factores con riesgo de desarrollar Rabdomiosarcoma 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.

## Hipótesis

Los factores de riesgo prenatales en pacientes pediátricos mexicanos para desarrollar rabdomiosarcoma son: peso al nacer mayor de 4000gr, Talla al nacimiento mayor de 55 cm y edad materna al momento del embarazo mayor de 35 años.

## Objetivos

### Objetivo General:

1.- Identificar los factores de riesgo prenatales para el desarrollo de Rabdomiosarcoma de cualquier histología en pacientes pediátricos en comparación con pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE en un período de 10 años.

### 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

## Metodología de la investigación

**a) Diseño y tipo de estudio:** Estudio observacional, comparativo, retrolectivo, retrospectivo, casos y controles. Se realizó la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se determinaron los casos y controles y se parearon por edad gestacional, peso y talla al nacer basado en curva de percentiles y sexo; teniendo un control por un caso.

**b) Unidad de observación:** Casos: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma de cualquier histología tratados en el servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE en el periodo de Enero 2005 a Enero 2015. Controles: Pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer u otra enfermedad que predisponga al desarrollo de este, atendidos en el servicio de Pediatría del ISSSTE en el periodo de enero 2005 a enero 2015.

**c) Universo de trabajo:** 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.

**d) Definición de variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Género Biológico del Paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino/Femenino
Edad materna al momento del embarazo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la concepción	Cuantitativa discreta	Años
Peso al nacimiento	Medida del peso del producto de la concepción hecha después del nacimiento	Cuantitativa discreta	Gramos
Talla al nacimiento	Medida desde los pies a la cabeza del recién nacido	Cuantitativa discreta	Centímetros



Histología del tumor	Tipo de tejido encontrado microscópicamente a la resección parcial o completa del tumor.	Cualitativa ordinal politómica	1.Alveolar 2.Embrionario 3.Pleomórfico
----------------------	--	--------------------------------	--

**e) Criterios de inclusión**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma de cualquier histología tratados en el servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE en el periodo de Enero 2005 a Enero 2015.
- Pacientes pediátricos sin diagnóstico de cáncer u otra enfermedad que predisponga al desarrollo de este, atendidos en el servicio de Pediatría del ISSTE en el periodo de enero 2005 a enero 2015.

**f) Criterios de eliminación**

- Expedientes con información incompleta requerida para el estudio.

**g) Análisis Estadístico**

Se capturaron los datos en formato Excel y posteriormente se analizaran mediante el programa SPSS para su análisis estadístico.

**i) Consideraciones éticas**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

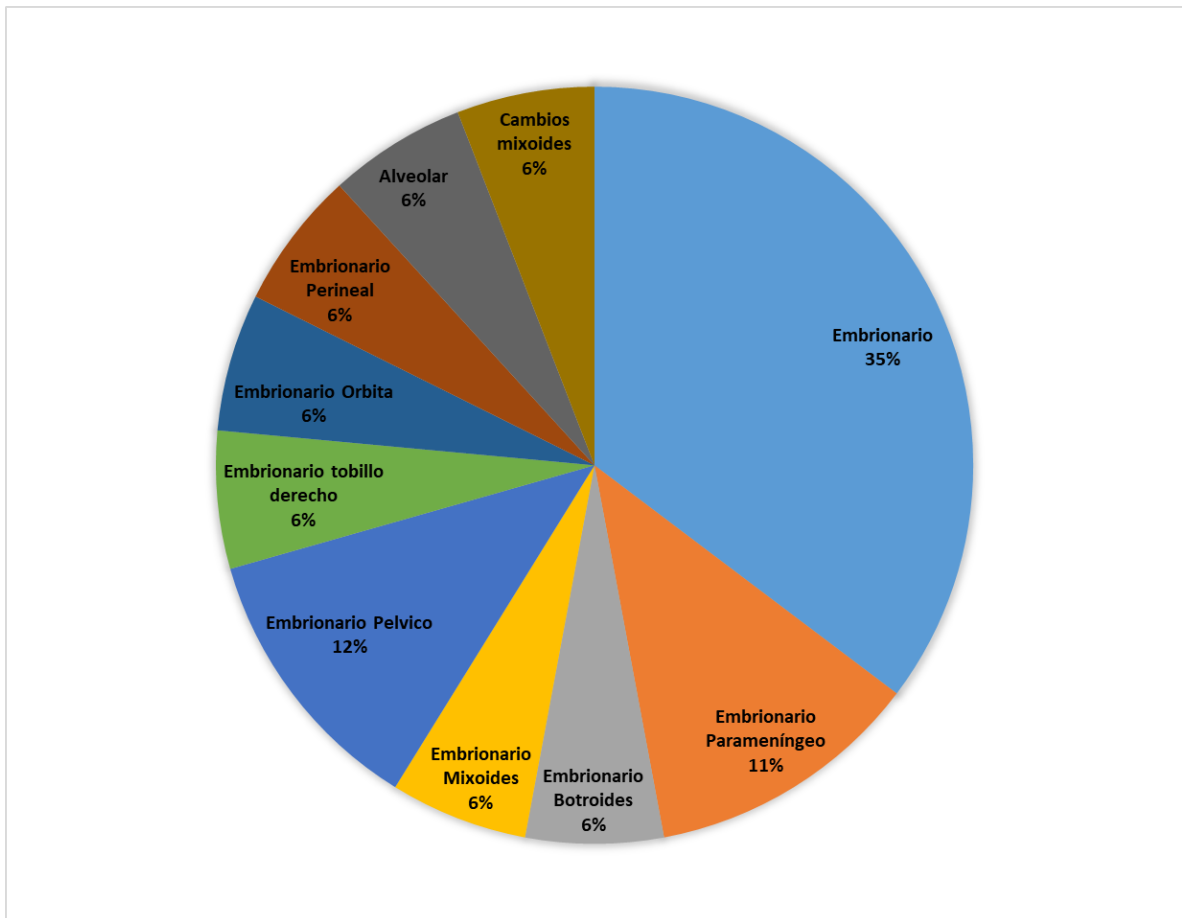
Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki. 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 18ª 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.

## Resultados

Se incluyeron 21 niños con diagnóstico de Rabdomiosarcoma, 9 (42.9%) de sexo masculino y el 12 (57.1%) del sexo femenino, el peso al nacimiento fue de  $3144 \pm 566$  gr (1900-4500 gr.), la talla fue de 49 cm (RIC 47- 49 cm), la edad materna al momento de la gestación fue de 28 años (RIC 22-34 años). La clasificación histológica del Rabdomiosarcoma con mayor prevalencia fue la estirpe embrionaria (Grafica 1).

Grafica 1. Tipo histológico de Rabdomiosarcoma prevalente en pacientes pediátricos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de enero de 2005 a enero de 2015



Se incluyó un control por cada caso existente, 10 varones (47.6%) y 11 mujeres (52.4%), con peso al nacimiento de  $3038 \pm 549$  gr (1950-4000 gr.), talla al nacimiento 50 cm (RIC 48.5-52 cm) y una edad materna al momento de gestación de 27 años (RIC 23-34 años).

En el grupo de niños con Rabdomiosarcoma, se observó 1 niño con peso mayor a 4000 gramos, tres fueron hijos de madres mayores a 35 años y ninguno midió más de 55 cm.

La proporción de niños sanos fue muy similar a los enfermos con: un niño con peso al nacimiento mayor de 4000 gramos, 3 hijos de madres mayores de 35 años y 1 con talla al nacimiento mayor a 55cm.

Se hizo la comparación entre ambos grupos utilizando un análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de Rabdomiosarcoma, donde se observó un Odds Ratio (OR) de 1 para la edad materna al momento de la gestación mayor de 35 años y un OR de 1 para un peso al nacimiento mayor a 4000 gramos. Sin embargo, la evaluación de la bondad de ajuste del modelo de regresión logística fue  $<0.05$ , esto se adjudica al mínimo número de observaciones buscadas en el modelo, por lo que no es posible concluir con estos datos si existe influencia de estos factores de riesgo con la aparición del Rabdomiosarcoma.

## Referencias bibliográficas

1. Hernández Martínez SJ, Peña Ruelas CI, Hernández Bautista IG, Sánchez Arbea PC, Sánchez Venegas JC. Rabdomyosarcoma embrionario paratesticular. A propósito de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32(5):297-301.
2. Egas-Bejar D, W Huh W. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2014;5 115–125
3. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, Czarnecka A, Krzeski A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19 (2): 98–107
4. Ferrís I Tortajada y Cols. Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos. *Rev Esp Pediatr* 2001;57(5):445-457
5. Wang C. Childhood Rhabdomyosarcoma: Recent Advances and Prospective Views. *J Dent Res* 2012 ;91(4):341-350
6. Shrestha A, Ritz B, Ognjanovic S, Lombardi CA, Wilhelm M, Heck JE. Early life factors and risk of childhood rhabdomyosarcoma. 2013; 1 (17): 1-9
7. Rafsanjani KA, Vossough P, Bashardoust A, Faranoush M. Survival rate of children with rhabdomyosarcoma and prognostic factors. *World J Pediatr* 2007;3(1):36-40
8. Agarwala S. Pediatric rhabdomyosarcomas and nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2006; 11(1): 15-23
9. Figueroa Carbajal JJ, 1 Cárdenas Cardós R, Rivera Luna R, Castellanos Toledo A. Rabdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría. *GAMO* 2010; 9 (5): 198-207.
10. Morante Valverde R, Cabezalí Barbanco D, Moreno Zegarra C, González Herrero M, Tordable Ojeda C, López Vázquez F, Aransay Bramtot A, Gómez Fraile A. Rabdomiosarcoma genitourinario en la infancia, nuestra experiencia. *Cir Pediatr* 2014; 27: 53-56
11. Tiffin N, Williams RD, Shipley J, Pritchard-Jones K. PAX7 expression in embryonal rhabdomyosarcoma suggests an origin in muscle satellite cells. *Br J Cancer*. 2003; 89(2):327–332.
12. Zanola A, Rossi S, Faggi F, Monti E, Fanzani A. Rhabdomyosarcomas: an overview on the experimental animal models. *J Cell Mol Med*. 2012; 16(7):1377–1391.
13. Fanzani A, Monti E, Donato R, Sorci G. Muscular dystrophies share pathogenetic mechanisms with muscle sarcomas. *Trends Mol Med*. 2013; 19(9):546–554.

14. Fanzani A, Zanola A, Faggi F, et al. Implications for the mammalian sialidases in the physiopathology of skeletal muscle. *Skelet Muscle*. 2012; 2(1):23.
15. Skapek SX, Anderson J, Barr FG, and et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(9): 1411–1417.
16. Williamson D, Missiaglia E, and de Reyniès A, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13):2151–2158.
17. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surg Oncol*. 2007;16(3):173–185
18. Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *J Clin Oncol*. 2013; 31(26):3226–3232.
19. Raney RB, Walter house DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(10):1312–1318.
20. Arndt CA, Hawkins DS, Meyer WH, Sencer SF, Neglia JP, Anderson JR. Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(1):33–36.
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, and 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.
- 29
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.
- 30
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, and 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, and 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, and JF. Diagnostic utility of MIC-2 immunocytochemical staining in the differential diagnosis of small blue cell tumors. *Diagn Cytopathol* 1998; 19:410.
- 31
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, and 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, and 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, and 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, and 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, and 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, and 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.

