

112415
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

**SARCOMAS DE PARTES BLANDAS NO RABDOMIOSARCOMAS.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO 1987-2001**

TESIS DE ESPECIALIDAD
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DIANA MAGNOLIA REYES MORALES



TUTORA: DRA. AURORA MEDINA SANSON

2003

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE DEL 2003

SECRETARÍA DE
ESTADOS

[Handwritten signature]

U. N. A. M.

A



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

LOS DIAS PASAN VENTOS... LA SEMILLA RETARDA SU MÁGICO PROCESO DE
MADURACIÓN. LA REGARON VIENTOS Y FRÍOS MUY FUERTES QUE AHORA AL
TENERTE, ANSÍA NO PERDER NUNCA TU CALOR...
CANTOS SIN VOZ, FLORES SIN ROCÍO..... TODO SE HA DORMIDO EN ESTE RINCÓN...
TAL VEZ ALGÚN DÍA LA TIBREZA VUELVA... Y LA VIDA SIGA EN EL RARO MUNDO
DE MI CORAZÓN...

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por la vida, por su amor y paciencia.

A mi querida familia por su apoyo incondicional y por ser el motivo de mi
vida. Mil gracias.

Con cariño entrañable a mi siempre recordado amigo Edgar.

A mis queridos chiquillos de Oncología, por su alegría de vivir y su amor tan
grande a la vida.

A mis profesores Dr. Armando Martínez Avalos, Dr. Sergio Gallegos y Dr.
Luis Juárez. En especial a la Dra. Aurora Medina, por su guía, paciencia y
esa gran lección de entereza y entrega que a diario nos brinda.

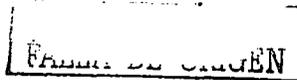
TESIS COM-
FALLA DE ORIGEN

B

INDICE

I- ANTECEDENTES

| | | |
|-------------------------------------|-------|----|
| Epidemiología | | 1 |
| Patogénesis | | 2 |
| Clasificación | | 3 |
| Estadificación | | 7 |
| Presentación clínica | | 8 |
| Diagnóstico | | 9 |
| Factores pronósticos | | 11 |
| Tratamiento | | 12 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | | 20 |
| 3. OBJETIVOS | | 20 |
| 4. JUSTIFICACIÓN | | 21 |
| 5. METODOLOGÍA | | 22 |
| 6. RESULTADOS | | 24 |
| Tablas y Gráficos | | 32 |
| 8. DISCUSIÓN | | 38 |
| 9. CONCLUSIONES | | 42 |
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | | 43 |



C

**SARCOMAS DE PARTES BLANDAS NO RABDIOSARCOMAS
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO 1987-2001**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

ANTECEDENTES

Introducción

Los sarcomas de partes blandas constituyen un grupo heterogéneo de lesiones malignas originadas del tejido mesenquimatoso primitivo. Con fines pronósticos y terapéuticos se ha dividido a estas neoplasias en dos grupos: el primero está integrado por los Rbdomiosarcomas (RMS) y sarcomas indiferenciados (SI) y 2) Sarcomas de partes blandas no Rbdomiosarcomas (SPBNR).

Epidemiología

Los Sarcomas de Partes Blandas representan el 7% de todos los cánceres en niños. (1) Los RMS y los SI constituyen más de la mitad de todos los sarcomas de tejidos blandos en la edad pediátrica en tanto que los SPBNR representan del 3 al 5% de todos los cánceres en menores de 20 años. (2)

Los SPBNR incluyen neoplasias de músculo liso, de tejido conectivo, de tejido vascular y del sistema nervioso periférico.(3) La distribución por subtipos histológicos es edad dependiente.(2)

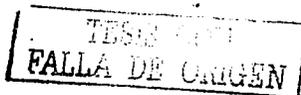
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Patogénesis

Diversos factores físicos, químicos, inmunológicos y hereditarios, han sido implicados en la producción de estas neoplasias, aunque por su rareza no está bien definida la relación.

Dentro de los factores ambientales se encuentra la exposición a radiación ionizante, principalmente en los casos de histiocitoma fibroso maligno. Esta relación se ha observado en pacientes con síndrome de Li Fraumeni y retinoblastoma hereditario, lo que apoya su participación en la patogénesis. (4) Las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas han sido también relacionadas con el desarrollo de estas neoplasias, incluyendo el uso de medicamentos inmunosupresores en trasplantes de órganos (5), su presentación como segunda neoplasia en leucemias ha sido explicada en relación al inmunocompromiso (6) y se han observado también en niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de Epstein Barr (7,8)

Dentro de los padecimientos genéticos es relevante su asociación con la Neurofibromatosis tipo 1, que se asocia hasta en un 12% con el desarrollo de tumores malignos de la vaina del nervio periférico.



Clasificación

Dependiendo del tejido al cual semejan, los SPBNR pueden dividirse en tumores derivados del tejido conectivo (fibroso y adiposo), vascular (vasos sanguíneos y linfáticos), músculo liso, sinovial y del sistema nervioso periférico. (3)

Tumores de Tejido Fibroso

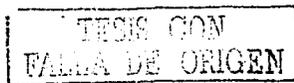
En los tumores del tejido fibroso se hallan células semejantes a histiocitos que contienen material fagocitado como grasa o hierro.

- **Dermatofibrosarcoma Protuberante.** Es un tumor de la dermis y subdermis. Microscópicamente consta de células en uso frecuentemente dispuestas en fascículos radiados pequeños que parecen partir de su porción central, brindándole un aspecto en rueda de carreta. Los histiocitos son escasos.
- **Fibrosarcoma Congénito.** A pesar de su nombre no es un fibrosarcoma en el sentido convencional. Histológicamente está compuesto por fibroblastos o miofibroblastos, escaso estroma, índice mitótico bajo (9).
- **Fibrosarcoma.** Con este nombre se engloba a un grupo de proliferaciones fibrosas malignas caracterizadas por un elevado potencial metastatizante, especialmente en pacientes postpuberales. Histológicamente es similar al de adultos: se caracteriza por poseer células en forma de huso con un patrón en

FALLA DE ORIGEN

fascículos que le brindan un aspecto en espinas de pescado; además de mitosis anormales, pleomorfismo nuclear, basofilia incrementada y algunas veces con células tumorales anaplásicas.

- **Histiocitoma Fibroso Maligno.** El concepto de histiocitoma fibroso maligno ha generado mucho debate. Los sarcomas poco diferenciados de diferentes orígenes pueden adoptar el fenotipo del histiocitoma fibroso maligno (10, 11, 12). Estas lesiones fibrosas malignas se caracterizan por un marcado pleomorfismo celular, pues poseen más de un elemento tisular, una apariencia de mayor malignidad, muestran fascículos radiantes de células tumorales dispuestas en ángulos rectos unas con otras. (13) El histiocitoma fibroso maligno se divide en 5 subtipos: estoriforme-pleomórfico, mixoide, de células gigantes, inflamatorio y angiomatoide. (3) Este último es el único subtipo que ocurre como tumor primario en niños, especialmente en menores de 15 años, se caracteriza por numerosas diferencias en la expresión fenotípica que incluyen la expresión de marcadores miogénicos. A nivel histológico se caracteriza por campos de células uniformes semejantes a histiocitos en los cuales se forman quistes llenos de sangre brindándole una apariencia semejante a un angioma.
- **Liposarcoma.** De acuerdo a su grado ascendente de malignidad puede ser diferenciado, mixoide, de células redondas y pleomórfico. El subtipo mixoide es el más frecuente en adultos y niños. Su aspecto típico consiste en células



tumorales fibroblásticas y escasa diferenciación lipoblástica. La presencia de sarcoma mixoide, vasos sanguíneos pequeños, escasa actividad mitótica son características que lo diferencian del histiocitoma fibroso maligno.

Sarcomas de Músculo Liso

Este grupo sólo incluye a los leiomiomas que frecuentemente se encuentran en partes superficiales y profundas del cuerpo. En adultos representan la mayor parte de los tumores de órganos internos, (14) aunque es un tumor raro en niños que representa menos del 2% de todos los SPBNR. (15, 16) Histopatológicamente se caracteriza por células alargadas, núcleos en forma de cigarro y citoplasma eosinófilo brillante.

Sarcomas del tejido sinovial

Dentro de esta categoría se incluye el sarcoma sinovial, caracterizado por su diferenciación bifásica con un componente de estroma fibroso de células en huso y un otro glandular con diferenciación epitelial. El diagnóstico diferencial principal es con el fibrosarcoma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sarcomas del Tejido Vascular (vasos sanguíneos y linfáticos)

- Hemangiopericitoma. Se piensa deriva de los pericitos vasculares, primera capa de soporte celular adyacente a las células endoteliales en vasos normales, pero la evidencia histológica de su origen no está determinada, sin embargo su apariencia ultraestructural ocasionalmente apoya la diferenciación pericitica. (17) En la mayoría de los casos estas características están ausentes y sólo un patrón tisular uniforme, de tipo vascular y positivo a la reticulina alrededor de cada célula tumoral caracterizan el diagnóstico.

Sarcomas del Sistema Nervioso Periférico.

- Tumor Maligno de la Vaina del Nervio Periférico. Es un tumor con alta variedad morfológica. Las células son variables en tamaño y forma. En adultos sus características típicas son: estroma mixoide, núcleo en palizada, cuerpos de Verocay (estructuras organoides nucleares). La microscopía electrónica es el método más útil para establecer el diagnóstico al demostrar: Diferenciación hacia células de Schwann, ausencia de neuritas dentro de los mesaxones; sin embargo, algunos tumores pueden ser excesivamente complejos y contener elementos adicionales como elementos musculares en el tumor tritón maligno, elementos glandulares semejando un sarcoma sinovial, cartílago, hueso y elementos melanocíticos, etc. A diferencia del fibrosarcoma carece del patrón en espinas de pescado. La inmunohistoquímica con positividad para el anticuerpo S-100 puede ser útil en su diferenciación.

6

TEJIDOS CON
FALLA DE ORIGEN

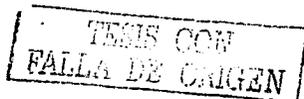
Sarcoma alveolar de partes blandas

Es un tumor raro de histogénesis incierta, sugiriéndose diferenciación miogénica por encontrar en algunos casos positividad a trifosfatasa de adenosina. Se caracteriza por inclusiones positivas a la tinción con PAS y diastasa resistente. A la microscopía electrónica muestra una estructura cristalina regular. El hallazgo de inclusiones que semejan gránulos neurosecretores ha sugerido un origen neuroepitelial.

Estadificación

Existen diferentes sistemas de estadificación que permiten definir subgrupos de pacientes con diferente riesgo de falla terapéutica. En pediatría tradicionalmente se han empleado el sistema de estadificación quirúrgico-patológica del Grupo de Estudio del Rabdomyosarcoma (IRS por sus siglas en inglés) y el sistema de estadificación de la Unión contra el Cáncer (18, 19). Los cuadros 1 y 2 describen estos dos sistemas de estadificación. (20, 21)

Debido a que el comportamiento de estos tumores no siempre se correlaciona con la etapa clínica, se ha establecido un sistema de estadificación histológica que se complementa con la estadificación clínica, proporcionando elementos altamente predictivos del pronóstico clínico (22, 23).



El Grupo de oncología pediátrica desarrolló el sistema más utilizado actualmente para evaluar el grado de los SPBNRS. (24). Este sistema surgió a partir del sistema histopatológico diseñado por Costa. En forma prospectiva se definieron tres grados de tumor, basados en el subtipo histológico: porcentaje de necrosis, número de mitosis y pleomorfismo celular. El cuadro 3 muestra los detalles de esta clasificación.

Cuadro Clínico

Los SPBNRS pueden originarse en cualquier parte del cuerpo. Por orden de frecuencia los sitios más afectados son extremidades y tronco; sin embargo la localización del tumor primario es diferente si se considera la etapa clínica al diagnóstico.

Estos tumores generalmente se presentan como masas indoloras, asintomáticas pero pueden producir manifestaciones clínicas al invadir las estructuras adyacentes. Los síntomas sistémicos son raros, aunque ocasionalmente pueden presentarse en pacientes con enfermedad metastásica amplia. En los hemangiopericitomas y otros sarcomas puede presentarse hipoglucemia, por participación del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 en la patogénesis (25). El fibrosarcoma se ha asociado con hiperglucemia (26) y el hemangiopericitoma con hipofosfatemia (27).

TELEFONOS
FALLA DE ORIGEN

La enfermedad metastásica ocurre al diagnóstico en 15% de los casos (28) siendo el pulmón el sitio más comunmente afectado. Otros sitios pueden ser. Hueso, hígado y a nivel mesentérico.

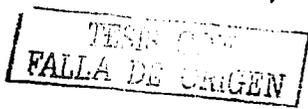
Diagnóstico

A igual que en otros tumores la evaluación inicial contempla la exploración física completa y la realización de exámenes de laboratorio y estudios de imagen. Dependiendo de la localización, los estudios de imagen deben incluir placas simples, tomografía computarizada y resonancia magnética, ésta última es especialmente útil en los tumores de tejidos blandos de extremidades.

Una vez determinada la presencia de un tumor debe establecerse el diagnóstico preciso mediante el estudio histopatológico. La muestra debe someterse a distintos procedimientos para su análisis

Microscopía de Luz e Inmunohistoquímica

La mayoría de los SPB pueden ser diagnosticadas mediante biopsias teñidas con hematoxilina y eosina por un patólogo experimentado y sólo en casos extraordinarios requerirse inmunohistoquímica, que tiene su más grande utilidad en los casos de neoplasias pobremente diferenciadas y no pueden sustituir la



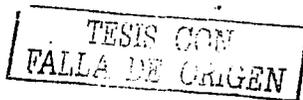
experiencia del patólogo (29). El cuadro 5 muestra las tinciones de inmunohistoquímica útiles para diferenciar estas neoplasias.

Microscopía Electrónica

La microscopía electrónica puede proveer detalles celulares de relevancia diagnóstica que no son discernibles con microscopía de luz como es el reconocimiento ultraestructural de la diferenciación de músculo estriado por filamentos citoplasmáticos específicos; las células de Schwann, endoteliales y las del sarcoma sinovial pueden tener características que sólo son reconocidas mediante examen ultraestructural (30).

Estudio Citogenético

En los tejidos blandos y particularmente en tumores malignos de tejidos blandos las aberraciones cromosómicas son frecuentemente halladas. Algunas de estas alteraciones son típicas de ciertas variedades histológicas y puede proporcionar el diagnóstico definitivo de un caso particular (31). El cuadro 6 muestra las alteraciones citogenéticas específicas identificadas en estas neoplasias



Factores Pronósticos

La resección quirúrgica completa es una de los principales determinantes del éxito en el tratamiento de estas neoplasias (20) pero el 20% de estos niños presenta recurrencia y muere por actividad tumoral.

Existen factores de riesgo asociados con una probabilidad incrementada de recurrencia en pacientes con resección total. Dentro de los factores asociados con un incrementado riesgo de recurrencia local se refieren: Márgenes quirúrgicos con residual microscópico, el grupo clínico, la falta de aplicación de radioterapia, gran tamaño tumoral (Mayor a 5 cm) y sitio primario intraabdominal. Los asociados con recurrencia metastásica son; tamaño tumoral mayor a 5 cm, la invasividad y el alto grado histológico. Finalmente, dentro de los asociados con sobrevida menor están: Residual microscópico, tamaño del tumor mayor a 5 cm, alto grado histológico y sitio primario intraabdominal.

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

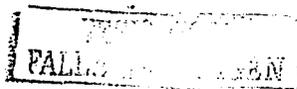
Tratamiento

Aunque el abordaje general de los sarcomas de tejidos blandos es similar al de los adultos, en los niños existen diferencias importantes debido a que la biología de los tumores es diferente, los procedimientos de cirugía radical no son recomendados como primera elección, la morbilidad por la radioterapia es mayor y las consecuencias a largo plazo son mayores. En términos generales la conducta terapéutica convencional para los SPBNR es la resección quirúrgica amplia, sin embargo existen consideraciones específicas dependiendo de la edad, localización anatómica, extensión, estirpe y grado histológico.

A continuación se hace referencia a algunos aspectos terapéuticos de relevancia en los subtipos histológicos más frecuentes de SPBNR en niños.

- **Fibrosarcoma.** Debido a que las recurrencias locales no parecen afectar la sobrevida global, se prefiere el manejo quirúrgico conservador que mantenga la función y evite la amputación. Se ha evaluado el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores de gran tamaño con esquemas que incluyen ifosfamida, vincristina y actinomicina D; vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida y vincristina, actinomicina D sin agente alquilante, logrando disminución en el tamaño tumoral y un abordaje quirúrgico conservador (32, 33). El papel de la quimioterapia adyuvante no se ha establecido. Con esto, el 92% permanecen libres de metástasis y 95% viven, pese a un índice de recurrencias locales del 32% (34).

- **Histiocitoma Fibroso maligno.** El manejo inicial aceptado consisten en resección local amplia. En el caso de localizaciones en extremidades las cirugías de preservación más radioterapia han sido tan exitosas como las amputaciones. Aunque la experiencia en adultos sugiere que la quimioterapia adyuvante es benéfica, su papel no se ha determinado en la edad pediátrica (35). El abordaje terapéutico de un histiocitoma fibroso maligno angiomatoide difiere del clásicamente empleado para el tratamiento en adultos, debido a que el riesgo de metástasis es bajo, la quimioterapia adyuvante no está indicada; sin embargo el reporte reciente de un paciente con enfermedad metastásica que mostró respuesta a quimioterapia sugiere que la lesión puede ser quimiosensible(36).
- **Leiomiocarcoma.** El abordaje terapéutico más común es únicamente la resección local amplia, pues el papel de la quimioterapia y radioterapia en leiomiocarcomas en niños aún no se conoce. El pronóstico de las lesiones primarias en tubo digestivo es pobre en comparación con las que están fuera del mismo.
- **Sarcoma sinovial.** La resección amplia es el tratamiento de elección para el control del tumor primario. Aunque en adultos se sugiere que los procedimientos de cirugía conservadora más radioterapia producían un pronóstico general similar a la amputación, en pacientes jóvenes se prefiere la



cirugía como única arma terapéutica para evitar los efectos de la radioterapia; sin embargo, se requiere radioterapia para control microscópico de la enfermedad.

Pese a la quimosensibilidad de este tumor, el papel de la quimioterapia adyuvante no se ha establecido, aunque se ha documentado regresión tumoral en pacientes con enfermedad avanzada y quimioterapia adyuvante con etopósido e ifosfamida y altas dosis de ifosfamida, doxorubicina, cisplatino (37).

- Tumor maligno de la vaina del nervio periférico. El punto clave para lograr remisión completa es la resección completa con adecuados márgenes (38). La radioterapia contribuye al control local en pacientes con enfermedad microscópica posterior a la cirugía inicial y el papel de la quimioterapia adyuvante en este tipo de tumor no se ha establecido. a quimioterapia neoadyuvante en cambio puede producir regresión tumoral en pacientes con enfermedad metastásica; sin embargo, los esquemas con que se cuenta actualmente a base de vincristina, ciclofosfamida, AMD, doxorubicina no han producido impacto en el índice de supervivencia libre de enfermedad. Dentro de los esquemas en estudio se encuentran la combinación de ifosfamida y VP16 e ifosfamida con doxorubicina. (39).

Cuadro 1. Sistema de Estadificación Quirúrgica Patológica del Grupo de Estudio del Rabdomiosarcoma y Pronóstico Clínico de Acuerdo al Grupo Clínico

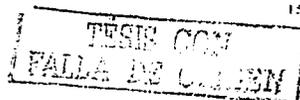
| GRUPO | DESCRIPCION | SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO A 5 AÑOS | SOBREVIDA A 5 AÑOS (%) |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| I | Enfermedad localizada, completamente reseca | 72 - 83% | 84%-90% |
| II | Residual microscópico Completamente reseca con ganglios afectados Afeción ganglionar con residual microscópico | 65 - 72% | 84 - 88% |
| III | Resección incompleta | - (a) | 35 - 54* |
| IV | Metástasis distantes | 15 (2 años) | 34 (2 años) |

a) No hay datos disponibles en pacientes N1. *El nuevo Comité Americano en sistemas de estadificación para adultos considera a los pacientes N1 como etapa 4 con una supervivencia a 5 años del 34%.

Cuadro 2. Sistema de Estadificación de la Unión Clínica Internacional contra el Cáncer para tumores de tejidos blandos de la edad pediátrica.

| ETAPA | TUMOR, GANGLIO | METÁSTASIS |
|-------|--------------------------|------------|
| 1 | T1a- T1b, N0 | M0 |
| 2 | T2a-T2b, N0 | M0 |
| 3 | Cualquier T, N1 | M0 |
| 4 | Cualquier T, cualquier N | M1 |

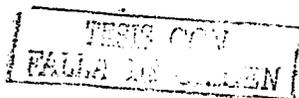
a, tumor menor o igual a 5 cm en su diámetro mayor; b, tumor mayor a 5 cm en su diámetro mayor; M1, metástasis distantes. N0, sin metástasis ganglionares regionales; N1, metástasis ganglionares regionales; T1, tumor limitado a su órgano o tejido de origen; T2, el tumor invade órganos o tejidos contiguos y /o con derrame maligno adyacente



Cuadro 3 Sistema de Estratificación Histológica del Grupo de Oncología Pediátrica

| GRADO | DESCRIPCION |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Liposarcoma mixoide y bien diferenciado. Fibrosarcoma bien diferenciado o infantil (Edad menor o igual a 4 años) Hemangiopericitoma bien diferenciado o infantil (Edad menor o igual a 4 años) Tumor maligno de la vaina del nervio periférico bien diferenciado. Histiocitoma fibroso maligno angiomatoso Dermatofibrosarcoma protuberans profundo Condrosarcoma mixoide. |
| 2 | Sarcomas de tejidos blandos con: Área de necrosis menor al 15%. Número de mitosis menor a 5/10 campos de alto poder utilizando un objetivo 40x. Atipia celular poco marcada Tumor sin marcada celularidad* |
| 3 | Tumores con los siguientes diagnósticos: Liposarcoma pleomórfico o de células redondas. Condrosarcoma mesenquimatoso Sarcoma osteogénico extrasquelético Tumor tritón maligno Sarcoma alveolar de partes blandas Cualquier otro sarcoma que no pertenezca al grupo 1, con más del 15% de necrosis o más e igual a 5 mitosis/10 campos de alto poder utilizando un objetivo 40x. |

La necrosis y el número de mitosis son los dos parámetros más importantes en la evaluación. Los otros parámetros tienen un significado limitrofe y son auxiliares en los casos de difícil clasificación.



Cuadro 4. Características Clínicas de los Sarcomas de Partes Blandas más Comunes en Niños.

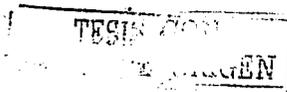
| TIPO DE TUMOR | LOCALIZACIÓN MÁS COMÚN | EDAD DE PRESENTACIÓN | CARACTERÍSTICAS PRONÓSTICAS Y BIOLÓGICAS |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fibrosarcoma congénito | Extremidades (70%), tronco (30%) | Generalmente menos de 2 años | Excelente con cirugía pero 10% de incidencia de metástasis |
| Tumor maligno de vaina del nervio periférico | Extremidad (40%), retroperitoneal (25%), tronco (20%) | Menor en pacientes con NF tipo 1 | Relacionado a la etapa, asociado NF tipo 1. |
| Histiocitoma fibroso maligno variedad angiomatosa | Extremidad | Niños pequeños | Excelente con cirugía como único tratamiento |
| Sarcoma sinovial | Extremidades (Más frecuentemente las inferiores) | 31% de los casos en menores de 20 años | Relacionado a la etapa |
| Hemangiopericitoma infantil | Extremidad, tronco | Menor de 1 año | Excelente con cirugía como único tratamiento. Raramente metastatiza |
| Sarcoma alveolar de partes blandas | Extremidades (Más frecuentemente las inferiores); en niños en cabeza y cuello | 15 - 35 años | Sobrevida a corto plazo muy buena; pobre a largo plazo. Mejor pronóstico con localización en cabeza y cuello |
| Leiomiomasarcoma | TGI, tejido vascular, ocasionalmente otros sitios | Cualquier edad | Pronóstico asociado a localización: no en TGI bueno, TGI pobre (Alta incidencia de metástasis); asociado con VIH e inmunocompromiso |
| Leiomiomasarcoma forma epiteloide | Estómago | Niñas jóvenes | Excelente con cirugía como único tratamiento. Si triada de Carney + curso indolente |
| Liposarcoma | Extremidad, retroperitoneo | Dos picos de edad: 0 -2 años y segunda década | Raramente metastatiza; muy buen pronóstico con resección completa |

TGI= Tracto gastrointestinal.

Cuadro 5. Perfil de inmuistoquímica para Sarcomas de Partes Blandas no Rabdomyosarcomas

| TUMOR | MIC2 | Q | Ag EM | S100 | PTN | V |
|-------------------------------------------------|------|-----|-------|------|-----|-----|
| Fibrosarcoma | - | - | - | - | - | + |
| Sarcoma sinovial | - | + | + | - | - | +/- |
| Tumor maligno de la vaina del nervio periférico | - | +/- | +/- | + | +/- | + |
| Tumor desmoplásico de células pequeñas redondas | - | +/- | +/- | - | - | + |

Q= Queratina, Ag EM= Antígeno epitelial de membrana, PTN= Proteína tabular de neuro7-lamento, V= Vimentina.



Cuadro 6. ALTERACIONES GENÉTICAS IDENTIFICADAS EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS.

| TUMOR | TRANSLOCACIÓN | PROTEÍNA DE FUSIÓN |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| SARCOMA DE CÉLULAS CLARAS | t (12;22)(q13;q12) | EWS- ATF-1 |
| CONDROSARCOMA | t (9;22)(q22;q12) | EWS - CHN |
| EXTRAESQUELÉTICO MIXOIDE | t (9;17)(q22;q11.2) | RBP56-CHN |
| SARCOMA SINOVIAL | t (X;18)(p11;q11) | SYT-SSX1, SSX2 ó SSX4 |
| LIPOSARCOMA MIXOIDE | t (12;16)(q13;p11) t (12;22)(q13;q12) t (12;22;20)(q13;q12;q11) | TLN-CHOP EWS-CHOP EWS-CHOP |
| FIBROSARCOMA CONGÉNITO | t (12;15)(p13;q25) | ETV6-NTRK3 |
| DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS | t (17;22)(q22;q13) | COL1A1-PDGF |
| SARCOMA ALVEOLAR DE PARTES BLANDAS | t (X;17)(p11.2;q25) | ASPL-TFE3 |
| TUMOR MALIGNO DE LA VAINA DEL NERVI PERIFÉRICO | PÉRDIDA REARREGLO DE 10p, 11q, 17q y 22q | ? |
| TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO | Rearreglos de 2p | TMP3 - ALK TMP4-ALK |
| LEIOMIOSARCOMA | Rearreglos 12q, pérdida de 1p, 6w, 11p y 22q | ? |

Modificado de Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, et al.

TESIS CON
... EN

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de los SPBNR?

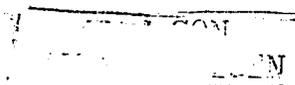
OBJETIVOS

General

- Conocer la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el Tratamiento de Sarcomas de Tejidos Blandos no Rabdomyosarcoma

Específicos

- Determinar la incidencia de SPBNR dentro de nuestro Hospital
- Identificar la frecuencia de los subtipos histológicos dentro de nuestra población
- Conocer las características clínicas de estas neoplasias al momento de la presentación
- Evaluar los resultados del tratamiento de estas neoplasias en nuestra institución



Justificación

Dada la rareza de estas neoplasias existe poca información disponible sobre su evolución y tratamiento estándar, más aún en población pediátrica.

Con este trabajo se espera incrementar la información en cuanto a las características clínicas y comportamiento de estos tumores en niños.

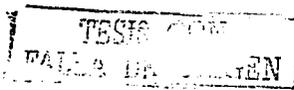
MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

- Serie de Casos
- Retrospectivo
- Transversal
- Descriptivo

Criterios de Inclusión

- Edad de 0 a 18 años
- Ambos géneros
- Diagnóstico histopatológico de sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma
- Pacientes no tratados previamente



Criterios de Exclusión

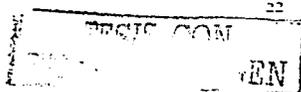
- Expediente clínico incompleto
- Abandono antes de iniciar tratamiento

Criterios de Eliminación

- Pacientes en los cuales la revisión del estudio histopatológico descarte el diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos no rabdomiosarcoma.

Variables

- Edad
- Género
- Subtipo Histológico
- Etapa IRS*
- Tratamiento Empleado
- Respuesta a tratamiento
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia Global



Procedimientos

Análisis retrospectivo de los pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcoma de tejidos blandos no rhabdomiomas atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero 1987 a Diciembre del 2001, mediante revisión de sus expedientes clínicos. Captura y procesamiento de datos en hoja de cálculo de Excel

Análisis Estadístico

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas.

Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier empleando el programa SPSS para Windows versión 10.0.



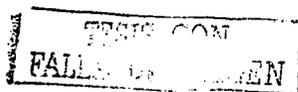
RESULTADOS

De un total de 60 pacientes con diagnóstico de SPBNR atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo de 15 años analizado, se excluyeron 10 pacientes por expediente clínico incompleto, tres por abandono previo a recibir tratamiento, dos por traslado a otra institución antes de iniciar tratamiento y 4 por cambio en diagnóstico histopatológico, quedando un total de 41 pacientes evaluables.

De estos 41 pacientes, 19 fueron de género masculino y 22 femenino (Relación M:F=0.86:1). El rango de edad al diagnóstico fue de 1 mes a 14 años 6 meses, con mediana de 84 meses (7 años).

Los subtipos histológicos reportados fueron tumor maligno de la vaina del nervio periférico en 46.3% (n=19), fibrosarcoma infantil y juvenil en 21.9% (n=9), sarcoma sinóvil en 9.7% (n=4), leiomioma 4.8% (n=2), condrosarcoma 4.8% (n=2), y un caso (2.4%) para cada uno de los siguientes: histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma congénito, tumor del estroma gastrointestinal, ectomesenquimoma y hemangiopericitoma de tipo infantil.

El motivo primario de consulta fue aumento de volumen en 32 pacientes, síntomas respiratorios (disfonía, tos y constipación nasal) en 5 casos, dolor en uno, fiebre en un paciente, pérdida de peso en uno, limitación en la marcha en 1 caso. Siete pacientes manifestaban además síntomas generales como ataque al estado general, pérdida de peso, palidez, fiebre e hipoxemia.

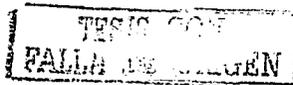


La distribución por sitios afectados fue de la siguiente: extremidades en 11, cabeza y cuello 8, tronco 6, mediastino 5, región inguinal en 3, pelvis en 2 casos, parrilla costal en 2, y un caso para cada uno de los siguientes sitios: cavidad abdominal, pericardio, sacrolumbar y región glútea. La tabla 1 resume las características generales de estos 41 pacientes.

El tratamiento tuvo pocas variaciones a lo largo del tiempo y consistió básicamente en la resección primaria, aplicación de radioterapia cuando existía enfermedad residual micro o macroscópica y quimioterapia en algunas variedades histológicas.

En lo referente al procedimiento quirúrgico inicial, se obtuvo resección completa en 26 casos, parcial en 10 y sólo biopsia en 3. En dos casos no se especifica porcentaje de tumor resecado. En 13 pacientes la cirugía fue el único tratamiento inicial (6 fibrosarcomas infantiles o juveniles, un fibrosarcoma congénito, 3 TMVNO, un leiomiosarcoma, un tumor maligno del tracto gastrointestinal y un hemangiopericitoma) cinco de ellos (38.4%) presentaron recaída. Las recaídas ocurrieron en 1 de los 6 pacientes con fibrosarcoma (local), en todos pacientes con TMVNP (dos con recaída local + pulmón y uno local + cráneo) y en el paciente con hemangiopericitoma (local + pulmón).

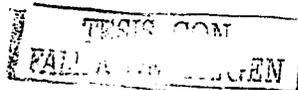
Trece pacientes recibieron radioterapia al sitio primario, cuatro de ellos como parte del manejo postoperatorio inicial y el resto después de recaída. Las dosis variaron



de 3000 a 6900 cGy. Sólo un caso con metástasis pulmonares recibió radioterapia a pulmón a dosis no especificada. Dentro de este grupo hubo un paciente que recibió 4050 cGy y presentó escoliosis lumbar con hipoplasia en los músculos de la región. Once de estos pacientes recibieron además quimioterapia adyuvante. De los dos pacientes que sólo recibieron radioterapia después del procedimiento quirúrgico hubo una recaída local en un niño con fibrosarcoma en quien se había realizado resección incompleta (EIII); el otro paciente, un niño con sarcoma sinovial E1, se mantuvo libre de enfermedad en un seguimiento de 13 meses.

A 23 pacientes se les dio quimioterapia, en un caso como tratamiento adyuvante (con Cisplatino Doxorubicina) y neoadyuvante en 22 casos. El esquema más empleado como tratamiento postoperatorio fue VAC (Vincristina, Actinomicina D y Cicloforfamida), con o sin Doxorubicina en 13, IRS III en cuatro pacientes y se empleó ICE en cinco casos. De estos 22 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, a uno se le había dado radioterapia postoperatoria, a 10 se les dio radioterapia después de 4 a 6 ciclos y 11 no recibieron radioterapia. Dentro del grupo de pacientes que recibieron quimioterapia, se presentaron cinco recaídas. Dos recaídas ocurrieron en pacientes que recibieron también radioterapia (las dos en TMVNP E1) y tres se presentaron en pacientes que sólo recibieron quimioterapia después de cirugía (dos TMVNP E III y EIV, la otra en un SS E1).

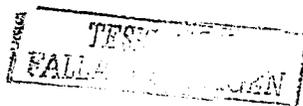
Se registraron 20 abandonos en este grupo de 41 pacientes. Diez interrumpieron el tratamiento durante los primeros seis meses, 9 con datos de actividad



(incluyendo a un paciente que se trasladó a otra institución para manejo) y un paciente sin datos de enfermedad. Durante el primer año de tratamiento abandonaron 4 pacientes mas, 3 con evidencia de enfermedad, uno de ellos se canalizó a otra institución para manejo. Seis de los abandonos ocurrieron después de recaída, 3 con enfermedad, 2 en etapa terminal y uno en remisión, durante el tratamiento de la recaída.

Se presentaron 5 defunciones en todo el grupo: 3 por progresión de la enfermedad, 2 con insuficiencia respiratoria aguda restrictiva y uno con síndrome de mediastino superior. Un paciente murió por choque hipovolémico secundario a sangrado de tubo digestivo bajo y uno con choque mixto, ambos con neoplasia no controlada y en tratamiento quimioterápico. Dos pacientes tenían el diagnóstico de TMVNP, dos fibrosarcoma y uno hemangiopericitoma.

La supervivencia libre de evento (SLE) para todo el grupo fue de 45.36% a 26 meses, con una supervivencia media de 70.21 meses (máxima de 146 meses). La gráfica 3 muestra la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento para todo el grupo de 41 pacientes. La supervivencia global (SG) para todos los SPBNR fue de 48.98% con un tiempo medio de supervivencia de 76.15 meses, tal como lo muestra la gráfica número 4.



A continuación se detallan los hallazgos de esta serie para cada uno de los subtipos histológicos encontrados.

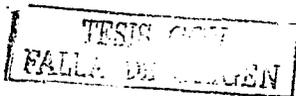
Tumores Malignos de la Vaina de Nervio Periférico

Se diagnosticaron 19 casos de TMVNP. 5 de ellos (26.3%) cumplían criterios diagnósticos de neurofibromatosis y uno tenía únicamente manchas café con leche en ambas manos, sin antecedentes familiares positivos. El rango de edad fue 3 a 164 meses, con mediana de 84 meses (7 años). Por género encontramos 14 mujeres y 5 hombres (relación F:M= 2.:1). La localización del tumor primario fue: cabeza y cuello 5, mediastino 4, extremidades en 2, parrilla costal en 2 casos, ingle en 2 pacientes, 2 en tronco, 1 sacrolumbar y 1 en pericardio. La etapa clínica (E) al diagnóstico fue como sigue: EI 4, EII 4, EIII 7 y EIV 4 pacientes.

Los TMVNP tuvieron una SLE de 35.53% a 17 meses con un tiempo de supervivencia media de 54.68 meses. La supervivencia global fue de 38.6% con un tiempo de supervivencia media de 60.54 meses.

Fibrosarcomas

Se diagnosticaron 9 casos: 6 correspondientes a la forma infantil, 2 juveniles y 1 nasofaríngeo de bajo grado (este último ocurrió en un lactante de 8 meses). Cuatro casos en mujeres y cinco en hombres. El rango de edad fue de 1 a 113



meses (11a 5m), con una mediana de 16 meses (1año 4 meses). La distribución por etapas fue: 4 pacientes en etapa I (2 formas infantiles, una forma juvenil y una de bajo grado), 2 en etapa II, 1 en etapa III, 2 en etapa IV (infantiles en pacientes menores de 2 años).

El grupo de fibrosarcomas tuvo una SLE de 62.22% con un tiempo de supervivencia media de 71.13 meses. La SG fue de 54.69% a 19 meses con un tiempo medio de supervivencia de 66.67 meses.

Sarcoma sinovial

Se diagnosticaron 4 casos, 2 en el género masculino y 2 en el femenino. El rango de edad fue de 108 (9 años) y 176 meses (14 años 6 meses), con una media de 146 meses (12 años 2 meses). Se localizaron 1 en ingle, 1 en pelvis, 1 en parrilla costal y 1 en extremidades. La etapa clínica al diagnóstico fue la siguiente: El en 3 casos y EIII en 1 paciente.

Para el sarcoma sinovial la SLE fue de 37.5% a 26 meses con un tiempo de supervivencia media de 29.13 meses. La SG fue de 75% a 13 meses con un tiempo medio de supervivencia de 50.5 meses.

Leiomioma

Se diagnosticaron 2 casos, 1 de cada género, en pacientes de 128 meses (10 años 6 meses) y 158 meses de edad (13 años 1 mes), localizados en glúteo y en

TESIS CON
FALLA DE URGEN

estómago, ambos E1, sin requerir tratamiento posterior a resección quirúrgica completa, sin datos de actividad tumoral en su seguimiento.

Condrosarcoma

Se diagnosticaron 2 condrosarcomas: ambos en hombres de 8 meses y 14 años 5 meses de edad, el primero en abdomen, etapa IV por afección de médula ósea, variedad mixoide, quien recibió 2 ciclos de quimioterapia con VAC previo a resección al 100% y posteriormente 18 ciclos con VAC+Doxorrubicina, posteriormente vigilancia, con seguimiento por 2 meses sin datos de actividad. El segundo localizado en extremidad, etapa I, bien diferenciado con antecedente de condromatosis sinovial, quien recibió un ciclo de quimioterapia prequirúrgica con CDDP y Doxorrubicina, con posterior cirugía radical de extremidad (amputación), sin tratamiento adyuvante y con seguimiento durante 2 años sin evidencia de enfermedad.

Histiocitoma Fibroso Maligno

Se diagnosticó un caso, en un paciente masculino, con edades de 153 meses. La localización fue cervical, etapa II, con resección del 80%, manejado con radioterapia 4050 cGy y quimioterapia con VAC por 3 ciclos. Este paciente abandono tratamiento al 4º mes libre de enfermedad.



Fibrosarcoma congénito

Se diagnosticó sólo un caso en un paciente masculino de 7 meses, con localización en extremidad. Se manejó únicamente con cirugía (resección al 100%), catalogándose como E1. Se encontraba libre de enfermedad en un seguimiento de 1 año y 2 meses.

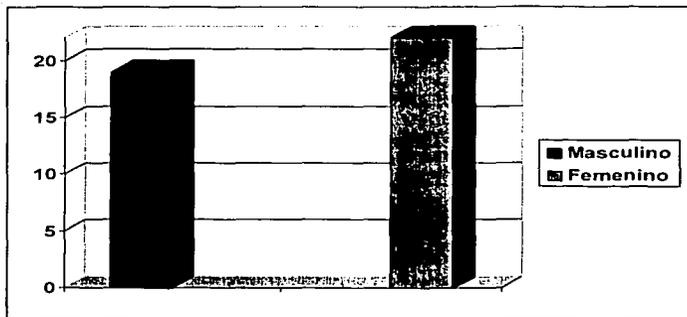
Tumor del estroma gastrointestinal maligno

Se diagnosticó un caso, que ocurrió como segunda neoplasia en un paciente masculino de x años de edad. Este paciente había sido tratado cuatro años antes por un Osteosarcoma de peroné con Cisplatino + Doxorubicina por 7 ciclos como quimioterapia neadyuvante. En forma adyuvante recibió etopósido e ifosfamida por 5 ciclos. Recayó a partes blandas 2 años después de vigilancia por lo que se trató con altas dosis de methotrexate y resección del mismo. Presentó metástasis pulmonares dos años después de terminado el tratamiento. El TEGI lo presentó 4 años 5 meses desde el diagnóstico de osteosarcoma. Se estadificó como E1. No recibió tratamiento agregado al quirúrgico con resección al 100%. Se encuentra vivo, libre de enfermedad a 1 año 10 meses de vigilancia.

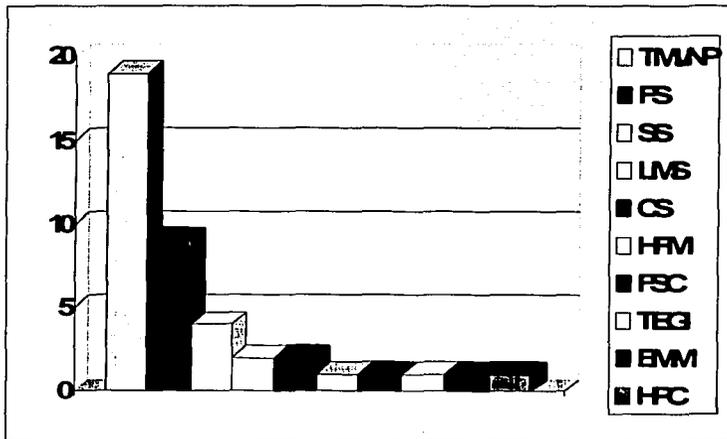


Tabla 1. Características generales de los 41 pacientes con SPBNR.

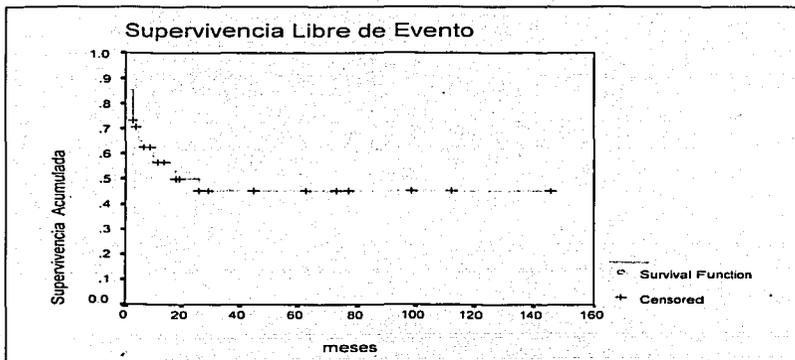
| | | |
|---------------------------------|-------------------------------|-------|
| GENERO (RELACIÓN M:F) | 0.86 :1 | |
| EDAD (MESES) | 1 A 173 (MEDIANA DE 84 MESES) | |
| LOCALIZACIÓN | | |
| | EXTREMIDADES | 26.8% |
| | CABEZA Y CUELLO | 19.5% |
| | TRONCO | 14.6% |
| | MEDIASTINO | 12.1% |
| | REGION INGUINAL | 7.3% |
| | PELVIS | 4.8% |
| | PARRILLA COSTAL | 4.8% |
| | CAVIDAD ABDOMINAL | 2.4% |
| | PERICARDIO | 2.4% |
| | SACROLUMBAR | 2.4% |
| | REGIÓN GLUTEA | 2.4% |
| VARIEDAD HISTOLÓGICA | | |
| | TMVNP | 46.3% |
| | FS | 21.9% |
| | SS | 9.7% |
| | LEIOMIOSARCOMA | 4.8% |
| | CONDROSARCOMA | 4.8% |
| | HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO | 2.4% |
| | FIBROSARCOMA CONGÉNITO | 2.4% |
| | TEGI | 2.4% |
| | ECTOMESENQUIMOMA | 2.4% |
| | HEMANGIOPERICITOMA INFANTIL | 2.4% |
| PROCEDIMIENTO QUIRÚGICO INICIAL | | |
| | RESECCIÓN COMPLETA | 63.4% |
| | RESECCIÓN PARCIAL | 24.3% |
| | BIOPSIA | 7.3% |
| ETAPA (IRS) | | |
| | ETAPA I | 41.4% |
| | ETAPA II | 17.0% |
| | ETAPA III | 24.3% |
| | ETAPA IV | 17.0% |



Gráfica1. Distribución por género de 41 pacientes con diagnóstico de SPBNR

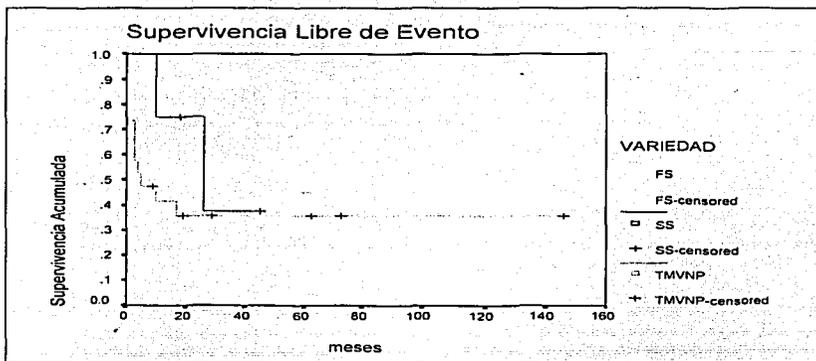


Gráfica 2. Frecuencia de subtipos histológicos de 41 pacientes con diagnóstico de SPBNR

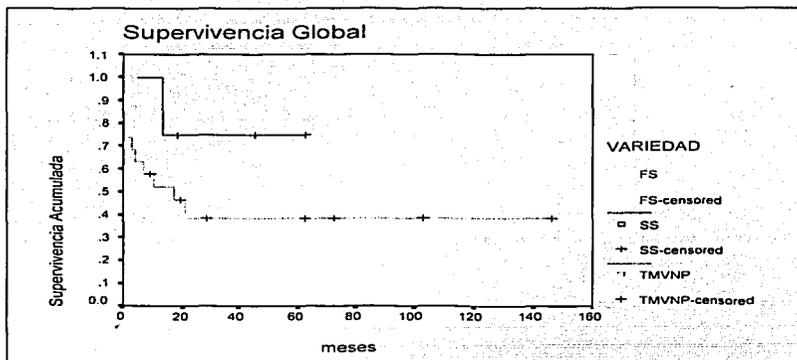


Gráfica 3. Supervivencia Libre de Evento para todo el grupo de 41 pacientes con Sarcomas de Partes Blandas no Rbdomiosarcoma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 4. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Evento de acuerdo a histología (sólo se incluyen las tres variedades histológicas más comunes)



Gráfica 5. Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Global de acuerdo a histología (sólo se incluyen las tres variedades histológicas más comunes)

DISCUSIÓN

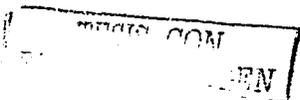
Los SPBNR representan un pequeño grupo dentro de las neoplasias de los niños, sin embargo, su baja frecuencia y la diversidad de subtipos histológicos no ha permitido obtener series grandes que permitan definir el manejo más adecuado para cada uno de ellos.

Nuestra experiencia describe un grupo de 41 pacientes en un periodo de 15 años. La mayoría de las series en niños son pequeñas y de una sola institución. Uno de los estudios más grandes realizado en el hospital St. Jude incluye 121 pacientes en un periodo de 27 años.

Existen diferencias importantes en la literatura en cuanto a la variedad histológica predominante. En algunos estudios se reportan porcentajes similares para sarcoma sinovial y TMVNP (40); otros muestran predominio claro del sarcoma sinovial sobre otras variedades (41) En forma general puede considerarse que los sarcomas sinoviales, fibrosarcomas y TMVP predominan en el grupo pediátrico. (42) En nuestra serie, las 3 variedades histológicas más frecuentemente encontradas fueron TMVNP, fibrosarcoma y sarcoma sinovial.

Por localización, las extremidades fueron el sitio más afectado, seguido por el grupo de cabeza y cuello. Esto coincide con lo descrito en la literatura.

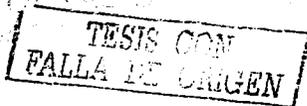
Dentro de los factores pronósticos más importantes en pacientes pediátricos se han descrito: tamaño del tumor, grado histológico y localización y se han



distinguido factores asociados falla local y al desarrollo de metástasis, donde se incluyen la presencia de márgenes quirúrgicos positivos, el grupo clínico, la falta de aplicación de radioterapia, gran tamaño tumoral (Mayor a 5 cm) y sitio primario intraabdominal. No nos es posible evaluar el impacto del tamaño del tumor en el resultado, pues no contamos con especificaciones en todos los casos. En lo referente a la variedad histológica pudimos observar que los TMVNP fueron los que mostraron un comportamiento más agresivo y mayor proporción de recaída. En cuanto a la distribución por etapa clínica, se ha comentado sobre la influencia que sobre ella ejerce la histología, ya que se ha observado mayor frecuencia de etapa IV en pacientes con TMVNP. (41). En nuestra serie sólo se reportaron 7 pacientes en etapa IV, representando y poco mas de la mitad fueron 57% TMVNP.

El tratamiento es variable y dependiente de la variedad histológica, ya que el comportamiento biológico, la quimiosensibilidad y radiosensibilidad son distintas y para algunos el papel de quimioterapia y radioterapia no está definido. Es evidente que en esta serie el manejo primario estuvo basado en la resección quirúrgica y aun dentro de los mismos subtipos histológicos no siempre se siguió la misma conducta en cuanto al uso de quimio y radioterapia.

Se ha descrito que la resección quirúrgica completa se asocia con una mejor supervivencia y representa la parte medular del tratamiento y del pronóstico. (43) El tratamiento empleado también tuvo significado pronóstico en nuestra serie, pues con excepción de los fibrosarcomas hubo un alto índice de recaídas en los



pacientes tratados sólo con cirugía, a pesar de haber obtenido resección completa. Mientras que la menor proporción de recaídas se observó en los pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia además del procedimiento quirúrgico. En un estudio prospectivo realizado por Pappo y cols. en pacientes etapa I y II, se observó que la quimioterapia adyuvante no mejoraba el pronóstico y los pacientes etapas III tenían una evolución más pobre, sin embargo la mayoría de las recaídas observadas en nuestra serie se dieron en etapas I, especialmente cuando no se dio manejo adyuvante. Consideramos que es necesario tomar en cuenta la histología.

Hay poca experiencia en el manejo de pacientes con tumores metastásicos para la mayoría de los subtipos, pero en general los resultados son malos. En TMVNP el uso de quimioterapia puede producir remisiones, en pacientes con residual macroscópico y enfermedad metastásica no existe un esquema estándar. En nuestra serie de TMVNP sólo hubo un caso dentro de cuatro con EIV que mostró una supervivencia prolongada.

La supervivencia para pacientes con este tipo de neoplasias ha variado a través del tiempo, en relación directa con los avances en la terapéutica, fundamentalmente al utilizarse en su variedad multimodal. En la época actual se han descrito supervivencias hasta del 76%. (44) La supervivencia reportada en nuestro estudio es baja en comparación con la referida, sin embargo el análisis de los factores condicionantes de tal situación, puede plantear modificaciones con impacto directo en la supervivencia de nuestra población.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dada la rareza de estas neoplasias se requieren estudios multi-institucionales prospectivos para definir la conducta terapéutica más apropiada para el manejo de estas neoplasias en niños.

TESIS CON
FALLA EN

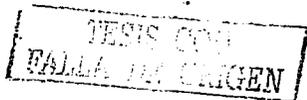
CONCLUSIONES

- Es necesario uniformar estrategias terapéuticas en estudios multi-institucionales con el fin de conseguir incremento en la supervivencia de los pacientes en edad pediátrica que padecen un sarcoma de partes blandas no rabdomiosarcoma.
- Es necesario definir el papel de la quimioterapia y el esquema más adecuado en forma prospectiva.
- En algunas variedades histológicas como el TMVNP y el SS debe buscarse la resección completa además de brindar tratamiento adyuvante (Con quimioterapia con o sin radioterapia), debido a que la mayor frecuencia de recaídas fue considerablemente alta en los pacientes manejados exclusivamente con cirugía como único manejo inicial, con excepción de los fibrosarcomas.

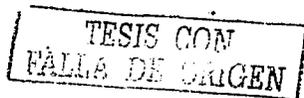
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

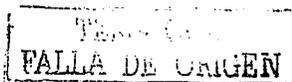
1. Pappo AS, Pratt CB: Soft tissue sarcomas in children. Cancer Treatment and Research 91: 205-222, 1997.
2. Gurney JG, Young JL Jr, Roffers SD, et al. Soft tissue sarcomas. In Reies LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975 - 1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99 - 4649. Bethesda, MD, 1999:111).
3. Enzinger FM, Weiss SW, Eds. Soft Tissue Tumors. St. Louis, MO. Mosby, 3rd ed., 1995.
4. Laskin WB, Silverman Ta, Enzinger Fa. Post-radiation soft tissue sarcomas: an analysis of 53 cases. Cancer 1988;62:2330.
5. Swanson PE, Dehner LP. Pathology of soft tissue sarcomas in children and adolescents. In. Maurer HM, Ryman FB, Pochedly C, eds. Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:386.
6. Shen SC, Yunis EJ. Leiomyosarcoma developing in a child during remission of leukemia. J Pediatr 1976;89:780.
7. McCain 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.
8. McLoughlin LC, Nord KS, Joshi V, et al. Disseminated leiomyosarcoma in a child with acquired immune deficiency syndrome. Cancer 1991;67:2618.
9. Soule EH, Prithard DJ. Fibrosarcoma of infants and children: a review of 110 cases. Cancer 1977;40:1711.
10. Dehner LP. Malignant fibrous histiocytoma-nonspecific pattern, specific pathological entity or both? Arch Pathol Lab Med 112:236-238, 1988.
11. Jabi M, Jeans D, Dardick I. Ultrastructural heterogeneity in malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. Ultrastruct Pathol 11:583-593, 1987.
12. Kosmethyl H, Langbein L, Katenkamp D. Experimental rhabdomyosarcoma with regions like malignant fibrous histiocytoma (MFH)- a true double phenotypic pattern? J pathol 160:135-140, 1990.



13. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978;41:2250. / Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 167 cases. *Cancer* 1980;45:167.
14. Cunningham RE, Federspiel BH, McCarthy WF, et al. Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors. Role of clinical and histological evaluation, flow cytometry, and image cytometry. *Am J surg Pathol* 17:588-594, 1993.
15. Bolting AJ, Soule EH, Brown AI. Smooth muscle tumors of children. *Cancer* 1965;18:711.
16. Yannopoulos K, Stout AP. Smooth muscle tumors in children. *Cancer* 1962;15:958.
17. Ordóñez NG, Mackay B, El-Naggar AK, et al. Congenital hemangiopericytoma: an ultrastructural immunocytochemical, and flow cytometric study. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:934.
18. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study -I. *Cancer* 1988;61:209 - 220.
19. Lawrence J, 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;5:46-54.
20. Spunt SL, Poquette Ca, Hunt YS, et al. Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: an analysis of 121 patients treated at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17:3697-3705; 21.
21. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:201-209.
22. Costa J, Wesley R, Glatstein E, et al. The grading of tissue sarcomas. Results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984;53:530-541.
23. van Unnik J, Coindre J, Contesso C, et al. Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC. soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 1993;29A:2089 - 2093.
24. Parham DM, Webber BL, Jenkins JJ III, et al. Nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation of a simplified system for grading. *Mod Pathol* 1995;8:705 - 710.



25. Pavelic K, Pavelic ZP, Cabrijan T, et al. Insulin-like growth factor family in malignant hemangiopericytomas: the expression and role of insulin-like growth factor I receptor. *J Pathol* 1999;188:69-75.
26. Pratt CB. Clinical manifestations and treatment of soft tissue sarcomas other than rhabdomyosarcoma. In: Maurer HM, Ruymann FB, Podechly C, eds. *Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:421.
27. Hanukoglu A, Chalew SA, Sun CJ, et al. Surgically curable hypophosphatemic rickets: diagnosis and management. *clin Pediatr* 1989;28:321.
28. Pappo AS, Rao BN, Jenkins JJ, et al. Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:76-82.
29. Evans HL. Classification and grading of soft-tissue sarcomas. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. volume 9, Number 3, June 1995, pp 653-4.
30. Mackay B: Electron microscopy of soft tissue tumors. en Fletcher CDM, McKee PH (eds): *Pathobiology of soft Tissue Tumors*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990, pp 199 - 220.
31. Dehner LP: Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 17:1 -13, 1993.
32. Grier He, Perez-Atayde AR, Weinstein HJ- Chemoterapy for inoperable infantile fibrosarcoma. *Cancer* 1985;56:1507.
33. Kynaston JA, Malcolm AJ, Craft AW. Chemotherapy in the management of infantile fibrosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:378.
34. Blocker S, Koenig J, Ternberg J. Congenital fibrosarcoma. *J Pediatr surg* 1987;22:665.
35. Marcus KC, Grier HE, Shamberger RC, et al. Childhood soft tissue sarcoma. a 20-years experience (see comments). *J Pediatr* 1997;131,603-607.
36. Bernini JC, Port DW, Pritchard M, et al. Adjuvant chemotherapy for treatment of unresectable and metastatic angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. *Cancr* 1994;74:962.
37. Rosen F, Forscher C, Lonerbraun S, et al. Synovial sarcoma: uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994;73:2506. / Antman



KH. Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue. Sem oncol 1992;19:12-22.

38. Raney RB, Schnauffer I, Zeigler M, et al. Treatment of children with neurogenic sarcoma. Cancer 1987;59:1.

39. Treuner J, Gross U, Maas E, et al. Results of the treatment of malignant schwannoma: a report from the German soft tissue sarcoma group (CWS). Med Pediatr Oncol 1991;19:399.

40. Marcus KC, Grier HE, Shamberger RC, et al. Childhood soft tissue sarcoma: A 20-year experience. J Pediatr 1997;131:603-607.

41. Dillon P, Jenkins J, Krummel T, et al. A Prospective Study of Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in the Pediatric Age Group. J of Ped Surg 1992;27:241-245.

42. Rao BN: Nonrhabdomyosarcoma in children: prognostic factors influencing survival. Seminars in Surgical Oncology 1993;9(6):524-531.

43. Ben Arush MW, Meller I, Itshak OB, et al. The role of chemotherapy in childhood soft tissue sarcomas other than rhabdomyosarcomas: experience of the Northern Israel Oncology Center. Pediatr Hematol Oncol 1999;16:397.

44. Abbattucci JS. Multidisciplinary treatment of soft tissue sarcomas: an improvement in prognosis. Bull Cancer (Paris).1981;68 (6):428-36.