



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO, PRESENTACION DE
CASO CLINICO PEDIATRICO

T E S I S

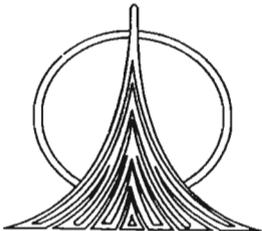
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

RODRIGUEZ RODRIGUEZ CARLOS ERIC

DIRECTOR DE TESIS: C.D. URDIALES RAMOS JULIA



MEXICO, D. F.,

MARZO DEL 2005

m. 341886



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.

INDICE

CONTENIDO	PAGS.
INTRODUCCIÓN _____	1
JUSTIFICACIÓN _____	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	4
MARCO TEÓRICO _____	5
OBJETIVOS _____	27
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS _____	28
RECURSOS _____	29
PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO _____	30
DISCUSIÓN _____	49
CONCLUSIONES _____	50
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES _____	51
RECOMENDACIONES _____	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	53

INTRODUCCIÓN

En la tesis titulada Rbdomiosarcoma Embrionario, presentación de caso clínico, se abordarán todas las características de este tipo de neoplasia considerando que es un tumor complejo de gran malignidad, que se presenta en niños y adolescentes, y se origina del mesénquima embrionario.

El Rbdomiosarcoma Embrionario posee un crecimiento local rápido y expansivo y alto potencial de diseminación temprana por vía linfática metastásica y hematogena. Los sitios de recurrencia y metástasis son hígado, pulmón y cerebro.^{1,2,3}

Las características bucales incluyen un comportamiento de gran agresividad local y en localizaciones metastásicas, con presencia de masa tumoral asintomática y submucosa, pero que puede confundirse con otro tipo de alteraciones bucales, como son linfomas, sarcoma de Ewing, tumores odontogénicos, granuloma central de células gigantes, displasia fibrosa, y neuroblastoma. El tratamiento es por medio de cirugía, quimioterapia, radioterapia, braquiterapia e inmunoterapia.^{1,2,3,4,5,6}

Su pronóstico varía dependiendo de los bordes tumorales, enucleación quirúrgica, características histopatológicas, ubicación, grado de metástasis, tipo de terapia y tamaño de la lesión.^{3,4,5}

El llevar a cabo un diagnóstico preciso y temprano en alteraciones tumorales de este tipo, es de gran importancia, ya que evitará invasividad a tejidos adyacentes y a distancia disminuyendo la agresión terapéutica y oncospecífica hacia el paciente.^{5,6,7}

Por lo anteriormente expuesto en el presente trabajo se presenta un caso de Rbdomiosarcoma Embrionario que proporciona un marco general sobre su diagnóstico, manejo y tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad maligna que se presenta cada vez con mayor frecuencia en la población mexicana. En la actualidad no existe una cura precisa aún cuando se emplean métodos como la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia.^{1,2,3,4}

El cáncer bucal se ha convertido en un problema de salud pública con honda repercusión social y económica, además genera mortalidad significativa, provoca desfiguración extensa, pérdida de la función, cambios conductuales y problemas económicos y sociológicos. Siendo estas neoplasias de las más accesibles para el diagnóstico oportuno.^{2,3}

En los Estados Unidos, se presenta con una frecuencia de 30,000 casos nuevos cada año, con una tasa de supervivencia de 5 años. En nuestro país, el cáncer bucal se diagnostica alrededor de los 40 años y representa el 3% de neoplasias malignas en el varón y el 2% en la mujer. El promedio de sobrevida depende de la etapa del desarrollo del tumor maligno al momento de ser detectado y tratado, siendo del 75% si es localizado, del 41% si es regionalizado y del 18% si hay metástasis. Por lo que el diagnóstico oportuno de estas neoplasias y su tratamiento adquieren una importancia relevante.^{1,2,3}

Por otra parte, el retraso en el diagnóstico del cáncer bucal y su tratamiento es que no se detecta oportunamente o bien porque alrededor del 75% de la población no recibe el cuidado dental periódico ni se someten a exploraciones bucales por parte de médicos u odontólogos. Probablemente, debido a que las lesiones bucales premalignas y malignas no dan sintomatología en etapas tempranas por lo que su diagnóstico es clínico en inspecciones acuciosas. Por otra parte, es necesaria la utilización de exámenes de laboratorio, para establecer con seguridad el diagnóstico de la lesión.^{3,4}

Los controles de rutina beneficiarán a gran núcleo de la población para evitar mutilaciones e incluso la muerte.^{1,2,3,4}

Es importante señalar que el 5% de la totalidad de tumores malignos se presentan en niños, de ellos los más frecuentes son: leucemias, linfomas, seguidos de los sarcomas que son el 17% y de ellos el Rabdomiosarcoma representa el 60% del total de sarcoma y en cabeza y cuello es el 40% y en la cavidad oral son el 80%.^{2,3}

Cifras de la secretaría de salud estiman que anualmente se presentan 7 mil casos de niños con cáncer en nuestro país. De ellos sólo 1.500 reciben atención en instituciones de seguridad social, el resto busca apoyo en organizaciones civiles.^{3,4,5,6}

Comprendido entre los diferentes tipos de tumores malignos bucales encontramos al grupo de Sarcomas, y el Rabdomiosarcoma Embrionario se asocia a la incidencia de neoplasias que se desarrollan por medio de

mutaciones generadas por agentes teratógenos. La incidencia de esta lesión en la población pediátrica mexicana es del 20% en la cavidad oral 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11.

Es por ello que presentamos en esta tesis un caso clínico de Rabdomiosarcoma Embrionario Primario Intrabucal del cual se realiza un análisis a nivel histopatológico óptico, así mismo el grupo de investigación, diagnóstico y tratamiento de lesiones oncológicas, pretendemos mediante estos estudios proporcionar datos sobre la historia natural de esta neoplasia en una paciente pediátrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo, las características generales, clínicas, diagnósticas, histopatológicas y tratamiento del rabdomiosarcoma embrionario en población mexicana pediátrica en un caso clínico del Hospital de Oncología del CMN, en el año 2004?

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

El cáncer es una neoformación constituida por la acumulación anormal de células transformadas con capacidad de crecimiento anárquico e incoordinado con tendencia a la autonomía que genera invasión, diseminación y destrucción de otros tejidos^{5,12}.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL CÁNCER

El crecimiento neoplásico maligno, se define por cuatro características que describen a las células cancerosas, como aquellas que actúan de un modo distinto a las células normales de las que proceden^{6,13}. La primera característica es la autonomía, ya que estas células han escapado al control que en condiciones normales rigen el crecimiento celular. La segunda, es la clonalidad, ya que el cáncer se origina a partir de una única célula progenitora que prolifera y da lugar a un clon de células malignas. Las otras dos características restantes son la anaplasia, (ausencia de diferenciación normal y coordinada) y la metástasis o capacidad de crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo^{7,14}.

En ocasiones pueden producir alteraciones por obstrucción, compresión o desplazamiento de las estructuras vecinas, como sucede a veces en el cerebro^{5,6,7,8}.

MECANISMOS DE INVASIÓN Y DISEMINACIÓN

El principal atributo de los tumores malignos es su capacidad de diseminación fuera del lugar de origen. La invasión de los tejidos vecinos puede producirse por extensión o infiltración, a distancia, produciendo crecimientos secundarios conocidos como metástasis, y se lleva a cabo por vía sanguínea o linfática. La localización y mecanismos de propagación de las metástasis varían en función de los cánceres primarios:

- 1) Cuando un cáncer invade la superficie del órgano de origen, las células pueden propagarse desde su superficie a la cavidad vecina y a órganos adyacentes, donde pueden implantarse.
- 2) Las células tumorales pueden viajar en el interior de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos, o también en los vasos sanguíneos. En la corriente circulatoria, estas células se detienen en el punto en el que los vasos son demasiado estrechos para su diámetro y allí se establecen.

- 3) Muchos cánceres envían células a la corriente circulatoria de manera temprana, y mientras algunas de estas células mueren, otras pueden invadir y penetrar en el sistema vascular y en los tejidos. En ocasiones, solo se multiplica un pequeño número de veces produciendo un cúmulo de células que permanecen quiescentes en forma de micrometástasis. Este estadio latente puede perdurar varios años, y por razones desconocidas puede reactivarse y producir un cáncer recurrente^{5,6,7,8,14,15}.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Los grandes avances alcanzados en el campo de la biología molecular con la tecnología del DNA recombinante han demostrado que el cáncer es la consecuencia de una alteración genética. El desarrollo de tumores es un proceso que implica a más de un gen y que se comporta no sólo de la pérdida del control del crecimiento y diferenciación, sino la habilidad de la célula transformada para abandonar su morfología celular original, atravesar la matriz intercelular y la pared de los vasos, evadirse del sistema de defensa y encontrar puntos favorables donde seguir creciendo. Las células transformadas desarrollan muchas veces mecanismos de resistencia a quimioterapia y radiaciones^{15,16}.

ONCOGENES

Los oncogenes pueden ser genes celulares (proto-oncogenes) activados o genes de origen viral sin ninguna homología con genes eucariotas. Los dos tipos de oncogenes tienen en común la capacidad de iniciar la conversión de células normales en células tumorales o la progresión de un fenotipo poco maligno hacia otro de mayor malignidad^{14,15,17,18}.

Al activarse, el proto-oncogén experimenta un cambio en su secuencia o en su expresión que tiene un impacto significativo en la actividad biológica de la proteína que codifica. La activación puede producirse por mutaciones, deleciones, inserciones de promotores víricos cerca del proto-oncogén translocaciones que colocan al gen en la proximidad de potentes promotores o de otros genes y amplificaciones y aparición de múltiples copias del gen en el genoma^{15,19}.

Los productos o proteínas codificadas por los oncogenes son: factores de crecimiento (extracelulares), receptores de factores de crecimiento localizados en la membrana plasmática y con actividad tirosinquinasa, proteínas relacionadas con la familia de G-proteínas localizadas en la cara interna de la membrana plasmática, proteínas citoplasmáticas con actividad quinasa de serinas y treoninas y proteínas nucleares. Todas estas proteínas son eslabones de la cadena de transducción de señales que se dirigen desde la superficie celular al núcleo y dan lugar a un cambio de expresión génica. Este cambio modifica el crecimiento y la diferenciación de la célula que recibe la señal^{15,20}.

El oncogén mejor conocido, implicado en casi todos los tumores humanos, es el oncogén ras. Las mutaciones pueden convertir a p21 en una forma que persiste en su conformación activada: p21-GTP, lo que comporta una estimulación continua de los mecanismos de división celular. El grado de transformación celular es función de la cantidad de proteína mutada en la célula en tumores premalignos se ha detectado la presencia de genes ras mutados. Lo que sugiere que las mutaciones en este oncogén pueden ser un acontecimiento temprano en el desarrollo de un tumor, por otra parte el oncogén ras puede también ocurrir tardíamente e influir en la progresión del tumor^{12,13,14,17}.

GENES SUPRESORES

A diferencia de los oncogenes, los genes supresores actúan en condiciones normales suprimiendo la proliferación celular; si estos genes se alteran o se pierden, el resultado es el crecimiento incontrolado de las células^{14,21,22}.

Los genes supresores mejor conocidos son el gen RB, y el gen que codifica la proteína p53, igualmente implicado en una gran variedad de tumores^{14,20,21,22}.

Pueden encontrarse genes supresores alterados en células germinales, y pasar de padres a hijos. La adquisición hereditaria de un gen supresor mutado incrementa notablemente el riesgo de desarrollo de tumores.

Genes implicados en la producción de metástasis

La transformación producida por transfección de los oncogenes ras y myc tiene una elevada capacidad metastásica, propiedad que se considera dependiente del oncógen ras.

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad , clase 1, son glicoproteínas que actúan como la huellas bioquímicas del individuo y se correlacionan con la capacidad de un tumor para producir metástasis. Estos antígenos, codificados por los genes H2K y H2D están implicados en la interacción con las células T Killer. Una disminución de la relación H2K/H2D en las células tumorales incrementa la proporción de H2K o la transfección con el gen H2K, producen una disminución de las metástasis. Por transfección con el gen H2K se pueden eliminar las propiedades metastásicas^{7,8,13,15}.

El oncógen fos se expresa en los clones con poca o nula capacidad de metástasis , y el incremento en la expresión de H2K va precedido por la activación del oncógen fos, la transfección con fos hace que aumente la expresión de H2K y reduce la habilidad para producir metástasis. Un oncógen similar a fos que es c-myc, codifica un receptor del factor de crecimiento y ha sido también descrito como específico de clones metastásicos, éste estaría implicado en la capacidad de formación de nuevos tumores en los lugares de implantación de las metástasis^{12,13,14,17}.

Genes implicados en la resistencia al tratamiento

El oncógen ras ha sido implicado en el desarrollo de resistencia a la radioterapia. El mecanismo de creación de la resistencia a la quimioterapia depende de la producción de proteínas de membrana, que actúan expulsando las drogas fuera de las células. Se ha caracterizado una proteína (P-glicoproteína) de 1280 aminoácidos, con 12 regiones transmembrana, que está codificada por un gen que en las células transformadas se encuentra amplificado hasta 60 copias en algunos casos.

Este gen, muy conservado evolutivamente, se expresa normalmente en el riñón, cápsula suprarrenal, hígado y aparato intestinal, pero no en otras células que pueden, no obstante, adquirir resistencia a las drogas produciendo cantidades crecientes del mensajero de 4,5 Kb que codifica la P-glicoproteína¹³.

Interleuquinas y cáncer

Las interleuquinas son moléculas producidas por las células del sistema inmunitario con acciones autocrinas y paracrinas.

La interleuquina 2 (IL2) promueve el crecimiento de las células del sistema de defensa que presentan receptores específicos. La proliferación depende de la concentración de IL2, de la densidad de receptores y de la duración de la interacción IL2-receptor. Las células T y B seleccionadas por un determinado antígeno inician la síntesis de IL2 y receptor, lo que da lugar a su expansión clonal. Por este mecanismo, una célula tumoral detectada por el sistema de defensa es selectivamente destruida. Las células NK (Natural Killer), que constituyen un 10 por 100 del total de los linfocitos circulantes, participan en la vigilancia inmunológica contra el cáncer y virus. Estas células expresan de forma continua el receptor IL2 y se hallan siempre en estado de activación^{15,21}.

A partir de células aisladas de tumor, es posible, mediante estimulación con IL2, producir la proliferación de linfocitos específicos que se encuentran en el emplazamiento del tumor y destruir las células tumorales con estos linfocitos activados^{14,15}.

FACTORES DE RIESGO

Algunos factores son capaces de provocar un cáncer en un porcentaje de los individuos expuestos a ellos. Entre estos se encuentran la herencia, las infecciones, las radiaciones ionizantes, los productos químicos y las alteraciones del sistema inmunológico⁷. Estos agentes etiológicos pueden interactuar de una manera multifactorial y secuencial para producir tumores malignos⁹. El cáncer es, en esencia, un proceso genético alterado y con altas tasas mutacionales. Las alteraciones genéticas pueden ser heredadas, o producidas en alguna célula por un oncovirus o por una lesión provocada de manera externa en una serie de mutaciones secuenciales que conllevan a la malignización de una única célula que se multiplica como un solo clon, quizás por la ausencia de algún factor implicado en la diferenciación^{9,10,11}.

La presencia de proto-oncogenes que poseen la capacidad de transformarse, por medio de agentes cancerígenos en oncogenes activos dan lugar a neoplasias multifactoriales²¹, entre esos agentes y factores podemos mencionar los siguientes:

FACTORES HEREDITARIOS

Se calcula que de un 5 a un 10% de los cánceres tienen un origen hereditario. Algunas formas de cáncer son más frecuentes en algunas familias cuando está ausente un gen específico. Estos genes, denominados genes supresores tumorales o antioncogenes, previenen en condiciones normales la replicación celular. Su ausencia elimina el control normal de la multiplicación celular y entonces, algunas neoplasias como el Linfoma de Burkitt, pueden ser hereditarias. Los cromosomas asociados a la multiplicación celular maligna poseen una fragilidad intrínseca que aumentan el riesgo de desarrollar clones específicos malignos^{8,10,12,13}.

FACTORES BIOLÓGICOS

Entre ellos encontramos a los virus que son la causa de muchos cánceres como el cérvico uterino y en presencia de una enzima denominada transcriptasa inversa, el genoma viral induce a la célula infectada a producir copias en ADN de los genes del virus, que de esta manera se incorporan al genoma celular. Los virus del tipo ARN contienen un gen denominado oncogén viral capaz de transformar las células normales en células malignas. Los oncogenes virales tienen una contrapartida en las células humanas normales: es el proto-oncogén, u oncogén celular y los productos de los oncogenes, son factores de crecimiento (proteínas necesarias para la acción de tales factores de crecimiento), que estimulan la estabilización neoplásica y el crecimiento de las células tumorales^{9,10,12,13}.

RADIACIONES

La radiaciones ionizantes y ultravioletas producen cambios en el ADN, como roturas o transposiciones cromosómicas en las que las fracciones rotas de dos cromosomas pueden intercambiarse. La radiación actúa como un iniciador de la carcinogénesis, induciendo alteraciones que progresan hasta convertirse en cáncer después de un periodo de latencia de varios años. En este intervalo puede producirse una exposición a otros factores^{7,9,23,24}.

PRODUCTOS QUÍMICOS

El proceso por el que los productos químicos producen cáncer y actúan como iniciadores se fundamenta en el tipo de exposición, y sustancia y el cáncer no aparece hasta pasado un largo periodo de latencia y/o tras la exposición a otro agente denominado promotor. Los iniciadores producen cambios irreversibles en el ADN. Los promotores no producen alteraciones en el ADN pero sí un incremento de su síntesis y una estimulación de la expresión de los genes. Su acción sólo tiene efecto cuando ha actuado previamente un iniciador, o cuando actúan de forma repetida como la combustión o el humo del tabaco, el alcohol es también un importante promotor. Los carcinógenos químicos producen también roturas y translocaciones cromosómicas^{7,8,9,11,25}.

FACTORES INMUNES

Se cree que el sistema inmunológico es capaz de reconocer algunas formas de células malignas y producir células capaces de destruirlas. Algunas enfermedades o procesos que conducen a una situación de déficit del sistema inmunológico son la causa del desarrollo de algunos cánceres. Esto sucede en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en enfermedades deficitarias del sistema inmunológico congénitas, o cuando se administran fármacos inmunopresores, como la ciclosporina^{12,26}.

FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales son la causa del 80% de los cánceres. La relación causa-efecto más demostrada es la del humo del tabaco que inhalado de forma activa o pasiva; es responsable de cerca del 30 % de las muertes por cáncer. Los factores alimentarios pueden ser responsables de un 40%, pero la relación causal no está tan establecida, y no se conocen con exactitud los constituyentes de la dieta que son responsables. La obesidad es un factor de riesgo para algunos cánceres como los de mama, colón, útero y próstata. El alto contenido en grasa y el bajo contenido en fibra de la dieta se asocian con una alta incidencia de cáncer de colon. Al igual que ocurre con el alcohol, las grasas y la obesidad parecen actuar como promotores^{7,9,11}.

CÁNCER BUCAL

El 5% de los problemas oncológicos en el hombre y el 2% en la mujer se presentan en la boca²⁷.

El cáncer oral se describe como una lesión caracterizada por un aumento de volumen, pérdida de continuidad en la mucosa, indurada, indolora, de evolución lenta y que puede o no acompañarse de adenopatía²⁸.

Los primeros cambios tisulares se manifiestan clínicamente como un área ligeramente enrojecida, de cerca de un centímetro de diámetro, sin modificación ostensible de consistencia, indolora y con una mínima inflamación por lo que el paciente, si la ha percibido, no le presta ninguna importancia. En algunos casos se observan pequeñas zonas blanquecinas alrededor o dentro de la zona eritroplástica. Las modificaciones en la textura de la lesión, tales como rugosidad o granulación, aumentan las posibilidades de que la lesión sea más agresiva. Además si se suman hábitos como el de tabaquismo, alcoholismo y exposición exagerada a los rayos solares en el caso de lesiones labiales se activan mecanismos de desdiferenciación celular y se establece de forma activa la lesión después de la fase de iniciación y de progresión, fase denominada dentro de la oncología como de estabilización^{28,31,32,33}.

La irritación de traumatismos resultantes de prótesis mal ajustadas, obturaciones defectuosas, caries, fractura dental, etc. coadyuvan en ocasiones a desencadenar el padecimiento^{29,30,31,32}.

El sistema internacional para clasificar lesiones malignas en la cavidad bucal se basa en el estado del tumor, de los nódulos linfáticos y de las posibles metástasis; se denomina clasificación "TNM" (Tumor Nódulo, Metástasis) y es la siguiente:

T0: Negativo

Tis: Carcinoma *in situ*.

T1: Tumor de hasta 2 cm.

T2: Tumor hasta de 4 cm.

T3: Tumor mayor de 4 cm.

T4: Tumor con invasión de estructuras profundas.

N0: Sin nódulos linfáticos afectados.

N1: Nódulo unilateral único hasta de 3 cm.

N2a: Nódulo unilateral único hasta de 6 cm.

N2b: Nódulo unilateral múltiple hasta de 6 cm.

N3: Nódulos bilaterales.

M0: Metástasis negativa.

M1: Metástasis positiva³⁴.

El pronóstico y la supervivencia varían de acuerdo con las características clínicas del paciente, entre ellas las condiciones generales de salud, la edad, los sitios de las metástasis y las posibilidades de tratamiento^{28,31}.

Existen básicamente 3 tipos de tratamiento que de manera única o combinada se prescriben para estos pacientes, que son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia³⁰.

La selección del tratamiento se basa en los siguientes criterios: extensión del carcinoma; sitio en que se desarrolla; grado de diferenciación celular que resulta en mayor o menor malignidad; problemas de rehabilitación, y por ende de calidad de vida futura; tiempo aproximado de supervivencia; y aceptación o rechazo del paciente a determinado procedimiento²⁸.

Los carcinomas bucales, se presentan como carcinoma epidermoide, basocelular, espinocelular, mucoepidermoide, adenocarcinomas y melanoma. Los linfomas, son otro tipo celular de neoplasias, que se presentan, generalmente asociados a inmunodeficiencias. Existe otro tipo de tumores derivados de estructuras mesenquimales como son los sarcomas^{32,33}. Estos tumores forman también un grupo heterogéneo. El mioma benigno y rhabdomioma son muy raros en la infancia y se pueden presentar en la lengua, alrededor de la boca y la mandíbula junto con el mioblastoma granular y el tumor maligno metastatizante. Entre todos los sarcomas de tejidos blandos los más importantes son los que surgen de las células musculares embrionarias: como son los rhabdomyosarcomas. Es también el tipo celular más común en la infancia, ya que comprende cerca del 70% de todos los sarcomas de tejidos blandos en los niños, de los que se detallará más adelante^{35,36}.

Además en estos tumores los tipos celulares contienen tejido específico y pueden dar mezclas formadas por elementos musculares, grasos, reticulares y angiomatosos y están constituidos por diversos elementos de origen mesenquimatoso. Stout (1958) designó a estos tumores mesodérmico-mixtos como mesenquimomas malignos^{37,38}.

SARCOMAS

El término sarcoma indica un tumor "caroso" y se considera que cerca del 25% de la totalidad de los tumores de tejidos blandos son sarcomas, que en general, son neoplasias malignas de origen conectivo extraesqueléticos que soportan y conectan estructuras vitales, además envuelven estructuras anatómicas separadas entre sí. Tienen un comportamiento altamente agresivo, y se pueden presentar como fibrosarcomas, condrosarcomas, osteosarcomas, liposarcomas, miosarcomas, leiomyosarcomas y rhabdomyosarcomas. Son un grupo de neoplasias del cual se conocen poco sus características celulares y moleculares.

El linaje celular del cual provienen son células pluripotenciales mesenquimatosas que tienden a desdiferenciarse para formar unidades con matrices que estimulan la proliferación celular bloqueando la senescencia celular. Es importante señalar que cuando se inicia la transformación maligna en este tipo de lesiones, a diferencia de los carcinomas, poseen implicados mecanismos de mutagénesis, siendo un modelo muy importante de investigación dentro de la biología celular y la molecular^{32,36,39,40,41,42,43,44}.

No existe predisposición genética demostrada para el desarrollo de sarcomas de partes blandas, aunque algunos autores, señalan la aparición de este tipo de lesiones en líneas familiares, por ejemplo, en niños hijos de madres que presentaron cáncer de mama. Este tipo de tumores, presentan la tendencia a crecer y diseminarse asociados a enfermedades de transmisión genética como el síndrome de nevo de células basales, neurofibromatosis múltiple, esclerosis tuberosa, síndrome de Werner, poliposis intestinal y síndrome de Gardner, o bien posteriormente a trauma^{42,43,44,45}.

Los carcinógenos químicos como el 3-metilcolantreno, la exposición ambiental el ácido fenoxiacético (herbicida), los clorofenoles (conservadores de madera), y los oncovirus (oncogenes y proto-oncogenes) pueden estar asociados a la presencia de sarcomas de partes blandas^{46,47}.

Rabdomiosarcoma

El término de rabdomiosarcoma (Rb) se acuñó por Webner, quien lo describe en 1854, como un tumor sarcomatoso derivado del mesénquima formador de tejido muscular.⁵⁵

Dentro de los tumores de tejidos blandos el Rabdomiosarcoma, es una neoplasia maligna derivada de tejido muscular estriado indiferenciado y sus mecanismos de maduración celular pueden originar el tumor en personas adultas entre 25 y 40 años en la región de cabeza y cuello y estómago. El desarrollo normal del tejido muscular es a través de los mioblastos, que son células pequeñas y redondas que posteriormente se diferencian en miocitos, que son células multinucleadas en forma de fibras, que dan lugar a estriaciones longitudinales, en el caso del músculo esquelético, y estriación transversa en estadios avanzados de diferenciación celular. Todo ello inicia entre la 7ª y la 9ª de vida intrauterina y hacia la 12ª, ya existen fibras musculares multinucleadas.

Los estudios de histopatología con métodos de histoquímica muestran que en estas etapas se puede dar el inicio de alteraciones no neoplásicas como atrofia, distrofia y miositis, cuya etiología se presenta asociada a enfermedades metabólicas hormonales y nutricionales, o a procesos infecciosos que conllevan la "denudación" y "denervación" fibrilar y que en ocasiones por respuesta inflamatoria presentan fibromatosis o fascitis^{38,39,43,46,48}

El rhabdomyosarcoma representa 10% de todos los tumores sólidos de los niños. Es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente por debajo de los 15 años, con una incidencia anual de 5 por millón de niños blancos y de 1.3 por millón de niños negros. La supervivencia de los niños con rhabdomyosarcoma, ha mejorado mucho desde la incorporación de la quimioterapia a los protocolos terapéuticos. Con los tratamientos multidisciplinarios habituales, la supervivencia global a dos años es, aproximadamente, de un 70%.^{49,50,51}

El rhabdomyosarcoma puede aparecer en lactantes, niños o adolescentes y, su forma de presentación es variada. La extensión del tumor (estadio) en el momento del diagnóstico, su histología y su localización inicial son factores pronósticos importantes que deben integrarse en el plan de tratamiento. En la última década, centenares de enfermos han sido incluidos en estudios multiinstitucionales organizados como Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), y gran parte de los conocimientos de que disponemos con respecto a su evolución natural, anatomía patológica y tratamiento del rhabdomyosarcoma se derivan de estos estudios. El primer grupo comprende entre 2 y 6 años, y el segundo durante la adolescencia, entre 14 y 18 años. El primer grupo marca la incidencia de tumores de cabeza y cuello, y el segundo abdomen y extremidades.^{37,38,52,53,54}

El Rb se describe asociado a una gran incidencia de malformaciones congénitas de los sistemas nervioso central, genitourinario, gastrointestinal y cardiovascular^{44,55}. Puede presentarse en pacientes con neurofibrosis, Síndrome de Rubinstein-Taybi, Síndrome de Gorlin, Síndrome Alcohol-fetal y Malformación Quística pulmonar⁵⁵.

Puede asociarse a mutaciones de homocigocidad en un alelo del cromosoma 11, es decir, si hay alteraciones cromosomales y además existen factores de riesgo, entonces se lleva a cabo con mayor fuerza la alteración genética, por ejemplo en los hijos de padres fumadores, o la ingestión de dioxinas presentes en alimentos y a la exposición de productos químicos en la industria química y textil, también se puede presentar posterior a radioterapia o trauma.^{49,56,57,58}

Los Rhabdomyosarcomas se subdividen en los tipos: Pleomórfico (Rb-PI), Alveolar (Rb-AI) y Embrionario (Rb-Em). El Rb-PI, es el más diferenciado, posee células en banda u fusiformes con estrías transversas. El Rb-AI, se presenta con células redondas en un patrón estromal compartimentalizado y el Rb-Em, consta de células redondas primitivas (embrionarias), indiferenciadas, que raras veces presentan estrías.^{44,55,56}

La característica clínica es la presencia de una masa tumoral asintomática, submucosa, bien definida infiltrativa de crecimiento rápido que se vuelve dolorosa, y parece un agrandamiento no depresible, bien circunscrito con superficie lisa que puede ulcerarse, los tumores de cabeza pueden producir deformaciones⁴⁴.

Este grupo de tumores es casi privativo de la infancia; surge de tejido embrionario antes de que éste emprenda su diferenciación a tejido maduro adulto. El estroma es mucoide, con células similares a las del mesénquima primitivo. Probablemente se originen a partir del miotoma y algunas células pueden diferenciarse y dar tejido muscular estriado, o bien puede haber ausencia del músculo estriado. Se originan a partir de localizaciones específicas pero su conducta es la misma y su aspecto químico similar. Cuando están relacionados con una membrana mucosa tienden a formar tumores polipoides cubiertos de epitelio. El otro tipo celular es el Sarcoma botroides, cuyo origen embrionario es común al RbEm, pero es más frecuente en genitales. Los rabiomioblastos pueden ser un componente de los tumores localizados en diversas partes del cuerpo como los teratomas y el tumor de Wilms que son neoplasias de fuerte origen embrionario y se presentan en sitios donde hay células germinales como el ovario o en el riñón, sin embargo, el sarcoma embrionario tiende a presentarse en localizaciones específicas cerca de áreas de tejido conjuntivo. Estos tumores forman masas blandas, prominentes, a veces de color rojizo, que comprimen los tejidos adyacentes o bien se infiltran. Metastatan a nódulos linfáticos y a través del torrente sanguíneo y se asientan en pulmones, hígado, huesos y, en los estadios terminales, en muchos órganos.^{42,49,53,57,59,60,62,63,64,65}

En la cabeza y el cuello, que son las localizaciones primarias más frecuentes, se localizan casi el 38% de los rabiomiomas , siendo la órbita el sitio solitario más habitual. Otras localizaciones no tan frecuentes son el tracto genitourinario(21%), las extremidades (18%), el tronco (7%) y el retroperitoneo(7%). La localización primaria depende de la edad , aunque el subtipo histológico más habitual de rabiomioma varía según la edad y la ubicación: cara (45%), piel cabelluda (25%), cuello (23%) y otros sitios entre los que se encuentra la cavidad oral (6%).⁴⁶

Desde la descripción de Stout, en 1946, del rabiomioma como tumor del músculo esquelético, se han efectuado importantes avances en la clasificación histopatológica de este tumor y su relación con la clínica y el pronóstico. En primer lugar , se han reconocido tres subtipos generales de rabiomioma embrionario , alveolar y pleomorfo. El subtipo histológico embrionario representa el 60 % de los rabiomiomas de la infancia, y se caracteriza por un número variable de mioblastos acidófilos grandes y un buen número de células primitivas redondas y fusiformes con poca diferenciación mioblástica. El estroma del tumor es laxo y edematoso, en comparación con el tejido fetal, la variante embrionaria del rabiomioma, se parece al músculo en desarrollo en el feto de 7-10 semanas , aunque las estriaciones transversales pueden facilitar el diagnóstico, a menudo, estas estriaciones, no son visibles al microscopio óptico. El sarcoma botroide , a pesar de que es fácil de diferenciar por su aspecto polipoide, edematoso y mixioide, tiene semejanzas histológicas con el rabiomioma.⁶⁶

El rhabdomyosarcoma alveolar , segundo subtipo más frecuente, se caracteriza por un patrón hístico único que recuerda los alveolos pulmonares .

El rhabdomyosarcoma pleomórfico es poco frecuente en niños , ya que suele aparecer entre los 30 y 50 años de edad, se trata de un tumor más diferenciado, compuesto por células fusiformes con una ordenación compacta. Recientemente, el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) ha desarrollado una nueva clasificación histológica , esta clasificación divide los tumores en histologías favorables y desfavorables , definidas por características citológicas más que por patrones hísticos. Existen dos categorías histológicas desfavorables , la primera , denominada anaplásica, se parece a la descrita para el tumor de Wilms y se caracteriza por la presencia de figuras mitóticas agrandadas y extrañas con hiper cromatismo nuclear difuso y pleomorfismo, pudiendo encontrarse focalizadas o difusas en el tumor, la segunda llamada monomórfica , se caracteriza por presentar células redondas de tamaño uniforme con especificaciones citológicas constantes. Los tumores que no presentan características anaplásicas ni monomórficas se clasifican como la histología favorable.⁴⁶

Características Clínicas

El rhabdomyosarcoma puede aparecer en cualquier parte del cuerpo en donde haya músculo esquelético o su esbozo mesenquimatoso. En los enfermos más jóvenes, la presentación más frecuente consiste en una masa neoplásica en la zona de cabeza y cuello o en el tracto genitourinario. En los adolescentes el rhabdomyosarcoma suele parecer como una tumoración dolorosa en el tronco o en una extremidad , puede haber metástasis a los ganglios linfáticos infraabdominales, hecho que ocurre en un 40% de los enfermos con rhabdomyosarcoma y se manifiesta por un abultamiento abdominal.⁴⁶

El rhabdomyosarcoma puede aparecer como una elevación tisular o ser descubierto, accidentalmente , durante la investigación de síntomas clínicos específicos.⁴⁴

Los tumores de nasofaringe pueden tener una presentación sutil, con obstrucción de vías aéreas, sinusitis, epistaxis, dolor local y disfagia. La gran abundancia de linfáticos de la nasofaringe contribuye tanto a la diseminación por contigüidad como a distancia. El lugar más frecuente de invasión del rhabdomyosarcoma nasofaríngeo es el sistema nervioso central.⁶⁷

El rhabdomiosarcoma se extiende por invasión directa a las estructuras vecinas, como es el caso de la invasión parameningea del sistema nervioso central, o por metástasis linfáticas o hematógenas. Los márgenes del tumor inicial no suelen estar bien definidos (debido a su pseudocápsula) y son difíciles de identificar tanto en la exploración física como en el quirófano. En la mayoría de los estudios, la incidencia de metástasis, en ganglios linfáticos varía según la localización inicial. No obstante, existe una incidencia especialmente elevada de afectación ganglionar asociada a las lesiones primarias.⁶⁸

METÁSTASIS

Los lugares de mayor frecuencia de diseminación hematógena son pulmón, hueso, médula ósea e hígado. Debido a que en el momento del diagnóstico esto ha ocurrido en un 10-20% de los enfermos, la valoración previa al tratamiento debe incluir no sólo la extensión de la lesión inicial, sino el estudio de las zonas de posibles metástasis. Además de los estudios radiográficos de la lesión inicial, a los enfermos se les debe realizar gammagrafía ósea, TAC de tórax, biopsias óseas bilaterales y aspirados. En los enfermos cuya localización primaria esté en cabeza y cuello, se realizará una TAC craneal y un análisis de líquido cefalorraquídeo.^{69,70,71,72}

Clasificación por estadios

Ninguno de los sistemas de clasificación utilizados habitualmente Intergroup Rhabdomyosarcoma Study y Memorial Sloan-Kettering Institute , es enteramente óptimo. Ambos esquemas de clasificación fundamentan los criterios en base a la extirpación quirúrgica, y, por lo tanto, dependen en gran manera de la destreza del cirujano. Además, ambos presuponen la superioridad de la resección quirúrgica primaria, ya que las lesiones no extirpadas se colocan en estadios más avanzados, sin importar su tamaño inicial ni su localización. Esto es importante al comparar enfermos clasificados por distintos cirujanos, o en diferentes centros, introduciendo una variable de confusión al distinguir los resultados del tratamiento en enfermos con un tumor localizado.³⁷

Aunque el sistema clínico TNM de Jones y Campbell, elimina bastantes de estos problemas, no proporciona una solución verdadera. En concreto, los criterios arbitrarios de tamaño absoluto empleados por este sistema de clasificación no son adecuados para niños , cuyos diferentes tamaños y pesos corporales invalidan el uso de las dimensiones absolutas del tumor. Así pues al analizar los resultados y planear los tratamientos para el futuro, hay que tener muy en cuenta las limitaciones de los sistemas actuales de clasificación.^{34,73,74,75}

Tratamiento : plan general

El tratamiento de los enfermos con rhabdomiosarcoma está determinado por la localización inicial, su histología y el grupo clínico. Para algunas localizaciones iniciales, tales como la órbita, la zona parameningea, el tratamiento más adecuado consiste en una biopsia inicial seguida por irradiación primaria y quimioterapia complementaria.

La utilización primaria de la quimioterapia (reducción farmacológica), continuada con irradiación limitada y cirugía , está valorándose para el tratamiento de los tumores primarios.⁷⁶

Debido a que el pronóstico y el tipo de tratamiento cambian según la localización inicial del tumor, los principios generales de tratamiento se aplicarán a zonas específicas, que dependen del grado de avance tumoral^{77,78}.

Sistemas de clasificación empleados con más frecuencia en los Rb

Sistemas de estadios del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)

- Grupo I** Enfermedad localizada. Resecada por completo
Sin afectación de los ganglios regionales
a) Confinada al músculo u órgano de origen
b) Afectación por contigüidad, infiltración fuera del músculo u órgano de origen, como a través de las encías.
- Grupo II** Enfermedad regional
a) Tumor macroscópico resecado, con enfermedad residual microscópica . sin pruebas de enfermedad residual visible. sin pruebas clínicas ni microscópicas de afectación ganglionar regional.
b) Enfermedad regional resecada por completo, (los ganglios afectados han sido resecados por completos sin residuos).
c) Enfermedad regional sin ganglios afectados persistentes a simple vista tras su resección, aunque con pruebas microscópicas de invasión residual.
- Grupo III** Resección incompleta o biopsia en presencia de enfermedad residual macroscópica.
- Grupo IV** Metástasis presentes de entrada.

Clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

- Estadio I** Tumor localizado, extirpado en su totalidad, ganglios regionales no afectados

IA: márgenes microscópicamente limpios
IB: márgenes microscópicamente no limpios
- Estadio II** El tumor invade estructuras adyacentes, no totalmente extirpado, ganglios regionales no afectados
- Estadio III** El tumor invade estructuras adyacentes, no totalmente extirpado, ganglios regionales afectados
- Estadio IV** Metástasis a distancia.^{19,34,56,79,80}

Sistema de estadios de Jones y Campbell

- T₁ Tumor de menos de 1 cm en su mayor dimensión, sin prueba radiológica
De afectación ósea por el tumor
- T₂ Tumor entre 5 y 10 cm en su diámetro mayor, o prueba radiológica de
Invasión ósea por el tumor o ambas cosas
- T₃ Tumor que contamina la cavidad serosa contigua o cuyo diámetro mayor
Supera 10 cm
- N₀ Ausencia de afectación ganglionar
- N₁ Ganglios de la primera estación de drenaje histológicamente afectados
- N₂ Ganglios de la segunda estación afectados histológica o radiológicamente
- M₀ Ausencia de metástasis extraganglionares
- M₁ Metástasis pulmonares
- M₂ Metástasis extrapulmonares (esqueleto, hígado, médula ósea, etc.)^{81,82,83,84}

Consideraciones quirúrgicas generales

La eficacia de la radioterapia y la quimioterapia ha causado impacto en el tratamiento quirúrgico del rhabdomiosarcoma que hasta el momento era el recomendado. En el presente se realizan las intervenciones lo más limitadas posibles, por lo tanto, los tiempos y extensión de estos procedimientos son muy importantes, tanto para la función, como para una mejor supervivencia.⁸⁵

La cirugía cambia según la localización, el tamaño, y extensión del tumor. La extirpación está indicada cuando no implica una alteración funcional importante o la extirpación del tumor primario elimina la necesidad de la irradiación postoperatoria debido a que se ha escindido todo el tumor; o cuando permite disminuir la dosis de radioterapia, sin aumentar el defecto funcional, por la eliminación de toda la tumoración macroscópica.^{76,86}

Sin embargo, la extirpación total, cuando se precisa una intervención muy agresiva, aunque se complete con quimioterapia complementaria no necesariamente mejora el resultado. Debido a la existencia de micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico o debido a la resistencia de los fármacos producida por una masa importante de tumor residual en el momento de la intervención.⁸⁷

Si solo se puede efectuar la extirpación parcial y, en concreto cuando los intentos de exéresis puedan producir a largo plazo, una disfunción, la cirugía debe limitarse a una biopsia. Es importante definir dosis y volumen de irradiación necesarios para el control local, ya que la toxicidad de la radioterapia a grandes dosis, junto a la quimioterapia, puede ser significativa en niños en desarrollo (en concreto con respecto a retrasos de crecimiento y el aumento de las posibilidades de aparición de oncogénesis secundaria).⁸⁸

- 1.- Más de 5,000 rads si quedan restos macroscópicos de lesión.
- 2.- Más de 4,500 rads si quedan restos microscópicos de lesión.²⁴
- 3.- La dosificación se determina o se establece en base a la localización, tamaño o histología y no en base a la edad.
- 4.- El tratamiento de los ganglios linfáticos regionales no biopsiados, pero aparentemente negativos, es motivo de controversia.⁸⁹

Al igual que en otros tumores pediátricos, el tratamiento radioterápico precisa simulación y el empleo de técnicas rotacionales y de campos múltiples, utilizando bloques diseñados individualmente y protectores tallados según el haz de rayos, para aminorar las lesiones de tejido normal. La utilización de radioterapia intersticial o intraoperatoria consigue aumento importante en el control local con disminución significativa de la morbilidad para los tejidos normales.⁹⁰

Quimioterapia

Para el rhabdomiosarcoma se han descrito varios terapicos capaces de actuar aislados, aunque los protocolos más habituales incluyen combinaciones de Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida.

1.- La quimioterapia complementaria (con Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida oral [VAC]) elimina la necesidad de utilizar la radioterapia postoperatoria en los enfermos cuyos tumores han sido totalmente extirpados con márgenes adecuados y sin pruebas microscópicas de enfermedad residual.(grupo I).

2.- El tratamiento con dos fármacos (vincristina+actinomicina D) es tan efectivo como con tres (VAC) en los enfermos con extirpación adecuada, pero con restos microscópicos (grupo II).

3.- La adriamicina, al ser añadida al VAC , en los enfermos con restos microscópicos (grupo III) o en los que se presenta la enfermedad diseminada (grupo IV) ofrece resultados de control de la lesión tumoral⁶⁷.

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO

El Rabdomiosarcoma Embrionario (Rb-Em) es un tumor complejo de gran malignidad entre niños y adolescentes. Se origina a partir del mesénquima embrionario que va a dar origen al músculo esquelético. Crece bajo una mucosa. Se caracteriza por poseer un crecimiento local rápido y persistente, con diseminación metastásica rápida temprana por vía linfática y hematogena.^{52,55,56,91}

Se presenta en el grupo de edad más joven. Es un tumor muy maligno, y su histología es confusa debido a su parecido superficial con las células del linfosarcoma o del neuroblastoma. La localización de las lesiones facilita el diagnóstico; las siguientes son las de mayor frecuencia.⁹² La localización primaria es por lo general en la nasofaringe, pero puede haber afectación del paladar, oído medio, senos y órbita. Generalmente es difícil definir el origen exacto. El crecimiento es rápido. La tumefacción de la cara y la nariz son considerables y pueden presentarse en la forma botroide como tumor nasal visible de la boca o del oído; puede haber afectación de los pares craneales y evidente parálisis nerviosa. Hay obstrucción nasal con hemorragias. La órbita puede estar afectada primariamente. En este caso su tasa de crecimiento es rápido , pero la diseminación extraorbital es lenta tanto en los tejidos adyacentes como en los nódulos linfáticos. Al mismo tiempo que la mayoría se presentan antes de la edad de 5 años, afecta también en edades hasta los 15 años a ambos sexos por igual.^{34,79,93,94} El rabdomiosarcoma orbitario puede presentarse como un tumor fungoso hemorrágico, pero el pronóstico tras la extirpación radical es bueno. En los tumores nasofaríngeos el pronóstico es grave, la muerte sobreviene por no poder controlar la afectación local, por las metástasis hepáticas, pulmonares y los nódulos linfáticos.^{46,95}

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El Rb-Em es el tumor de partes blandas más frecuente en niños y adolescentes. Presenta una incidencia anual de 4 por millón de habitantes menores de 15 años y constituye el 10% todos de los tumores sólidos infantiles y el 6% de todas las neoplasias malignas del niño.^{11,29}

Es más frecuente en varones, con una proporción de niño/niña de 1,41:1,0 . La mayor incidencia se encuentra entre los 2 y 6 años y otro al inicio de la pubertad.²⁹

El 40% de los pacientes que presentan el Rb-Em de forma primaria ubican la lesión en cabeza y cuello, son tumores que se presentan en tejidos blandos . En cavidad oral, los sitios de más frecuencia son piso de boca, paladar duro, vestíbulo, lengua y mucosa bucal.^{28,55,94}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BUCALES

El Rb-Em es un tumor que se comporta con gran agresividad tanto a nivel local como en localizaciones metastásicas. Localmente presenta un crecimiento rápido que da lugar a una invasión directa de estructuras y por contigüidad se disemina a través de fascias y planos musculares . La afectación ganglionar es variable, dependiente de la localización del tumor primario.^{22,96}

Las características clínicas son la presencia de una masa tumoral asintomática, submucosa, bien definida. Bucalmente, el tipo embrionario se presenta comúnmente en zona vestibular superior e inferior, de crecimiento muy rápido que inicia con una masa tumoral dolorosa, que conduce a parestesia.^{32,44,55}

HISTOPATOLOGÍA

Existen variantes histológicas de tipo celular bien diferenciado e indiferenciado , con una mezcla de células redondas y alargadas con núcleo excéntrico en forma raqueteoide. Histológicamente, es comparable con el músculo en formación durante la 7ª y la 12ª semana de gestación. Son difíciles de clasificar y sólo con técnicas específicas de inmunocitoquímica y microscopía electrónica se pueden diagnosticar y marcar el grado de diferenciación.^{15,49,56,57,97}

TRATAMIENTO

Inicialmente las exploraciones enfocadas al tratamiento deben de orientarse de acuerdo a la localización bajo normas específicas marcadas por la Unión Internacional de Lucha Contra el Cáncer(UICC), ya que el Rb-Em primario es altamente maligno con gran velocidad de crecimiento, procurando no retrasar el inicio del tratamiento más allá de cuatro a cinco días.^{44,55,56,97}

La terapéutica a seguir es la combinación de resección quirúrgica amplia combinada con quimioterapia y radioterapia, de manera multidisciplinaria y que va a depender del tipo celular, extensión tumoral local y a distancia (basado en el estudio anatomohistopatológico), y grado de diferenciación. Todo ello determina el enfoque terapéutico y su pronóstico.^{55,68,98,99,100}

Diagnóstico Diferencial

El rhabdomiosarcoma embrionario se diferencia con el tumor melanótico de la infancia, con el neuroblastoma, el linfoma y otros tumores bucales como son el granuloma central de células gigantes y tumores metastásicos.^{4,5,20,63}

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características generales del rhabdomiosarcoma pediátrico y presentación de un caso clínico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desarrollar una revisión de Rhabdomiosarcomas
- Presentar los aspectos generales del rhabdomiosarcoma, su comportamiento clínico y terapia
- Integrar y presentar un caso clínico de Rb-Em, describiendo sus características a nivel celular

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS

Diseño Metodológico:

Se realizará una revisión documental extensa sobre cáncer bucal en general y pediátrico, para integrar datos de frontera de su patofisiología y se presentará un caso clínico sobre rhabdomiosarcoma embrionario primario intrabucal.

Tipo de Estudio: Descriptivo, modalidad de caso clínico (n=1)

En esta tesis se presenta un caso clínico real, y proviene de una paciente pediátrica, que, inicialmente llegó a mi consultorio dental privado y que es remitido al Servicio de Oncología de Cabeza y Cuello para su diagnóstico y tratamiento, donde estuve en contacto directo y estrecho con la paciente y con el equipo médico que la atendió, y con el consentimiento de los padres de la niña, para acompañar a la paciente.

RECURSOS

HUMANOS

1 Pasante

1 Director de tesis

Apoyo técnico en patología y estudios histopatológicos para tener el caso clínico bien diagnosticado, integrado y completo.

El caso clínico que se presenta en esta tesis proviene de una paciente pediátrica que, inicialmente llegó a un consultorio dental privado y es remitida al servicio de Oncología de Cabeza y Cuello y tratamiento donde estuve en contacto directo y estrecho con la paciente y con el equipo médico que la atendió. Se contó con el consentimiento y aprobación de los padres para revisar y acompañar a la paciente

FÍSICOS

Biblioteca de la FES Zaragoza, UNAM

Biblioteca Central de la UNAM

Biblioteca del Centro Médico Nacional, IMSS

Internet, Medline

Servicio de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional, IMSS

Unidad de Patología del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional, IMSS

MATERIALES

5 lápices, 4 plumas, 1 goma, 1 sacapuntas, 5 cuadernos.

600 hojas blancas, 1 computadora, 1 impresora.

6 cartuchos de impresión de tinta, 1 laptop personal.

El costo de toda la investigación y desarrollo de esta tesis fue aportado de forma personal por el pasante.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre: TCR

Ocupación: Estudiante

Edad: 10 años

Lugar de nacimiento: Cd. Juárez, Chih.

Sexo: Fem

Lugar de residencia: Ecatepec, Edo. de Méx.

MOTIVO DE LA CONSULTA:

La paciente acude a consulta odontológica por presentar "abultamiento" facial en hemicara derecha e intraoral.

PADECIMIENTO ACTUAL:

La lesión inicia hace un mes con aumento de volumen en la región que comprende del incisivo lateral superior derecho hasta segundo molar temporal superior derecho, de crecimiento rápido y asintomático.

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES:

Padre de 30 años aparentemente sano, madre de 28 años aparentemente sana

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:

Proviene de estrato socio-económico bajo. Casa habitación de abuelos con servicios intradomiciliarios limitados. Con hábitos higiénicos regulares, baño cada tercer día con cambio de ropa, hábitos dietéticos : desayuno leche y pan, comida: pasta o arroz, carne una vez a la semana, refresco de cola, cena: leche y pan .

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

La madre de la paciente refiere que presenta cuadros de faringoamigdalitis dos veces al año, y cuadros de diarrea tres veces al año. Esquema de inmunizaciones incompleta.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

No refiere datos de importancia .

EXAMEN INTRABUCAL:

Se observa aumento de volumen en zona del reborde alveolar que va desde el incisivo lateral superior derecho hasta segundo molar superior derecho temporal con caries de primer grado en el segundo molar temporal derecho, y caries de segundo grado en el segundo molar temporal izquierdo, con giroversión de central izquierdo, higiene oral pobre con placa dentobacteriana. Llama la atención linfadenopatía cervical unilateral del lado de la lesión.

EXÁMENES RADIOGRÁFICOS:

En la ortopantomografía se muestra una zona lítica extensa que expande y destruye la cortical desplazando las piezas dentales con ausencia de gérmenes de segunda dentición y fisura ósea en el área central de tumor.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente que se presenta a consulta dental privada con un aumento de volumen en la hemicara derecha, la madre refiere que "ha crecido" muy rápido, por lo que se procede a la exploración física; encontrándose una masa tumoral intrabucal asintomática pero que desplaza las piezas dentales y llama la atención su velocidad de crecimiento. A la toma de radiografías se observan zonas líticas extensas. De inmediato se envía al servicio de cabeza y cuello del hospital de oncología del centro médico nacional, IMSS para ser valorada en interconsulta; donde es atendida y diagnosticada 2 días después de su ingreso. Inicia el protocolo de tratamiento con cirugía con márgenes libres combinada con terapia adyuvante. No hubo tumor residual aparentemente post-cirugía pero como el diagnóstico histopatológico fué de rhabdomyosarcoma embrionario IV T₃ M₂, se decidió administrar quimioterapia y radioterapia. La QT consistió en combinaciones de Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida oral (VAC) y posterior administración de Adriamicina por presentar enfermedad diseminada. La radioterapia consistió en sesiones de 4500 rads.

Al tiempo de supervivencia de que llegó a consulta y se le aplicó toda la terapia oncológica combinada, fue de 6 meses y fallece debido a metástasis locales y distantes.

CASO CLÍNICO

Nombre: TCR

Edad: 10 años

Sexo : femenino



FOTO EXTRAORAL

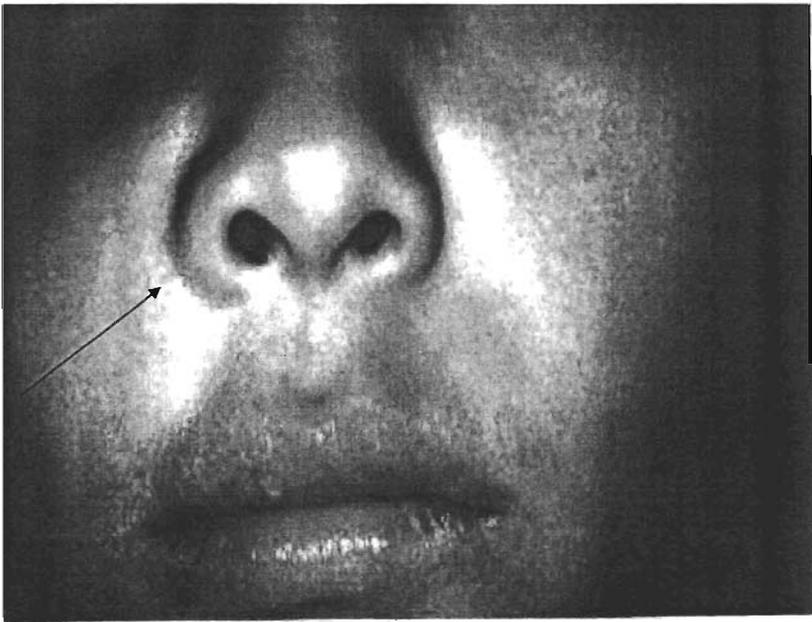
Fotografía extraoral que muestra la lesión expansiva que involucra la hemicara derecha de tipo deformante



LESIÓN LOCALIZADA EN MAXILAR SUPERIOR DERECHO



En una vista angular se aprecia que el tumor tiende a comprimir estructuras orbitarias, además obsérvese que existen cadenas ganglionares implicadas



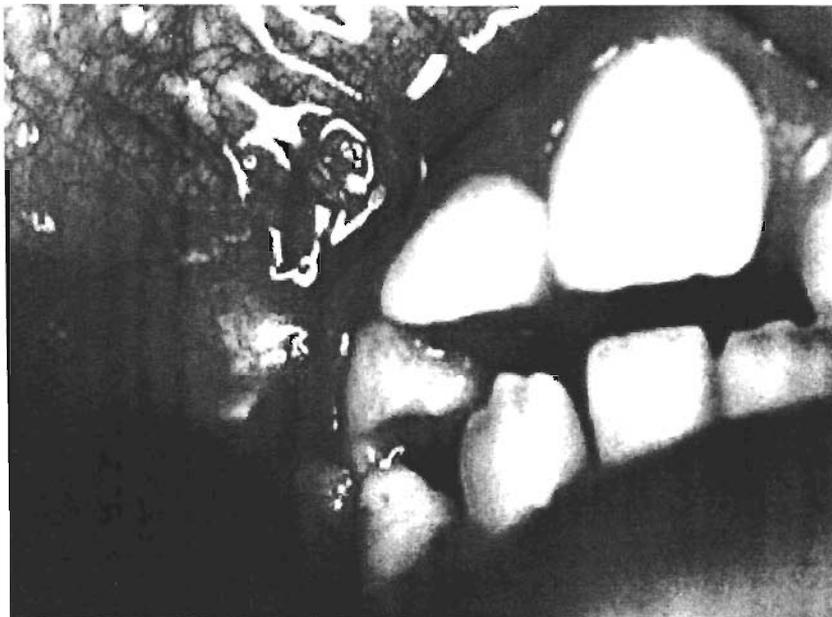
En esta vista del segundo tercio facial, se aprecia a mayor detalle la lesión que involucra parte de la narina



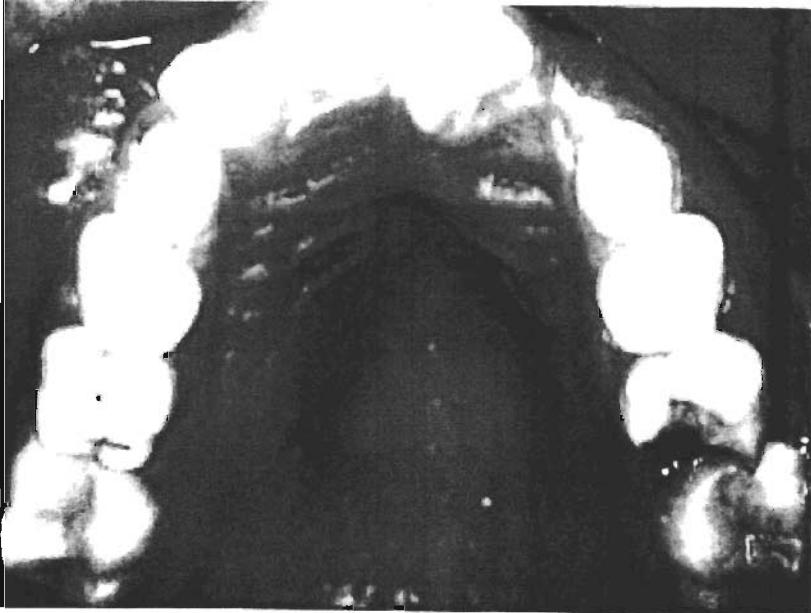
En esta fotografía lateral se aprecia desde otra toma, las características de la lesión que presentaba crecimiento rápido

FOTOGRAFÍAS EXTRAORALES

**Lesión lobulada de tamaño aproximado de 3.5 x 4 cm
de color violácea**



FOTOGRAFÍA INTRORAL



El crecimiento tumoral abarca zonas intraóseas y de tejidos blandos

ESTUDIO RADIOGRÁFICO

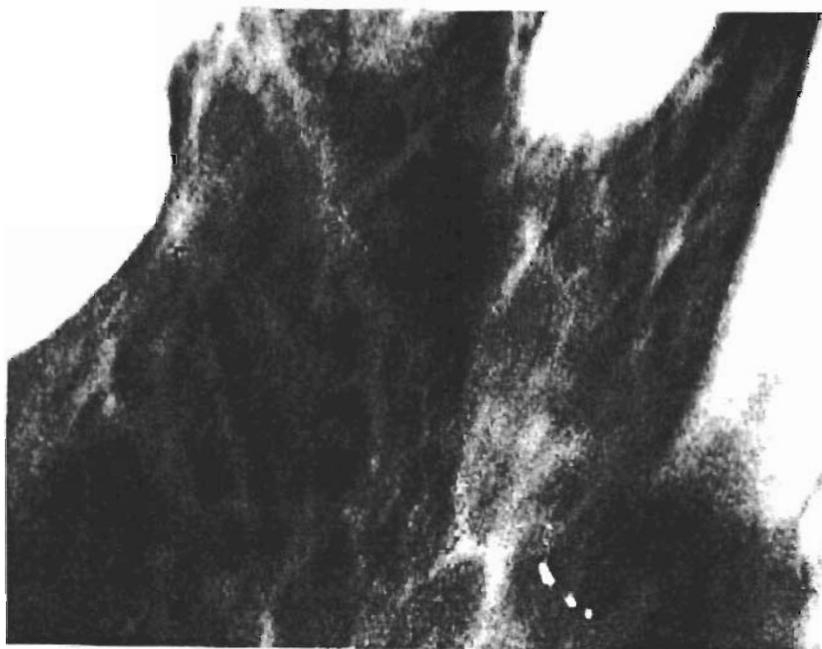
Zona extensa y lítica de la lesión



Área de pérdida ostensible del trabeculado



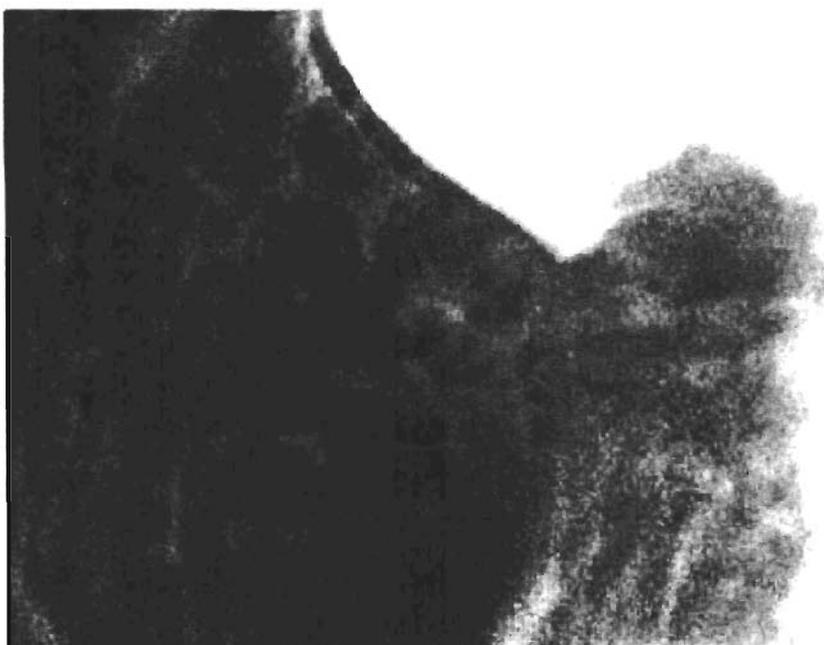
Dstrucción ósea debido al crecimiento tumoral



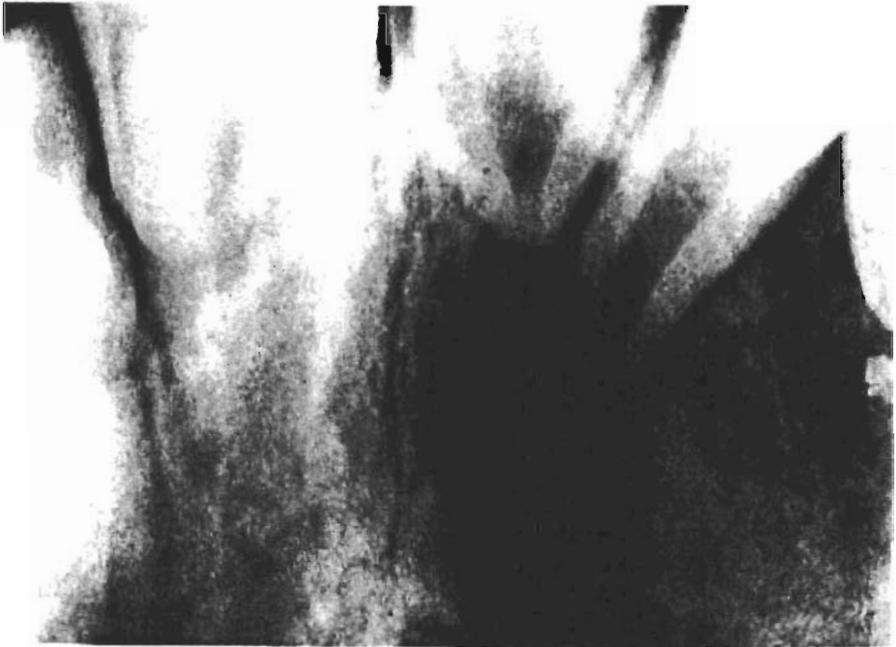
Desplazamiento de piezas dentales



Ausencia de gérmenes de segunda dentición

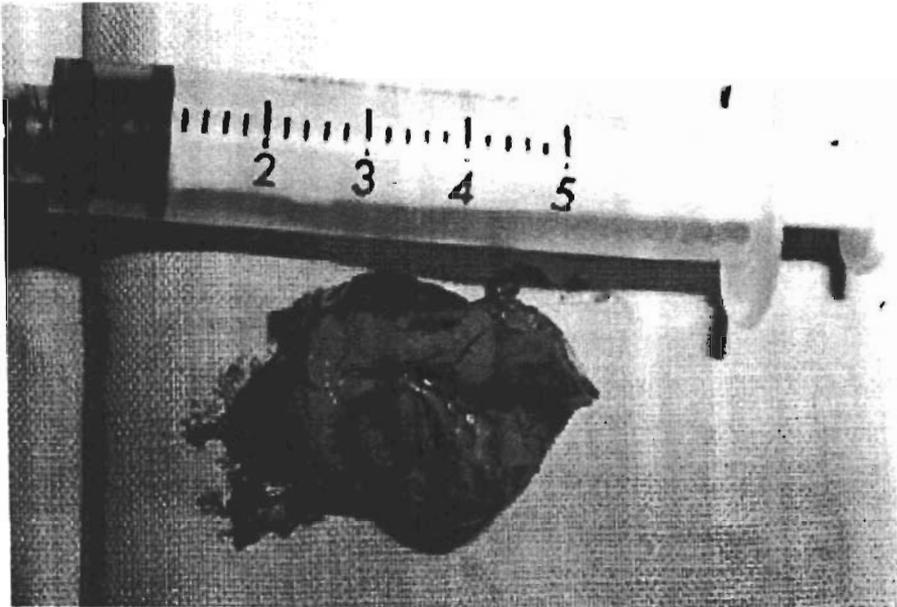


Fisura ósea en el área central del tumor



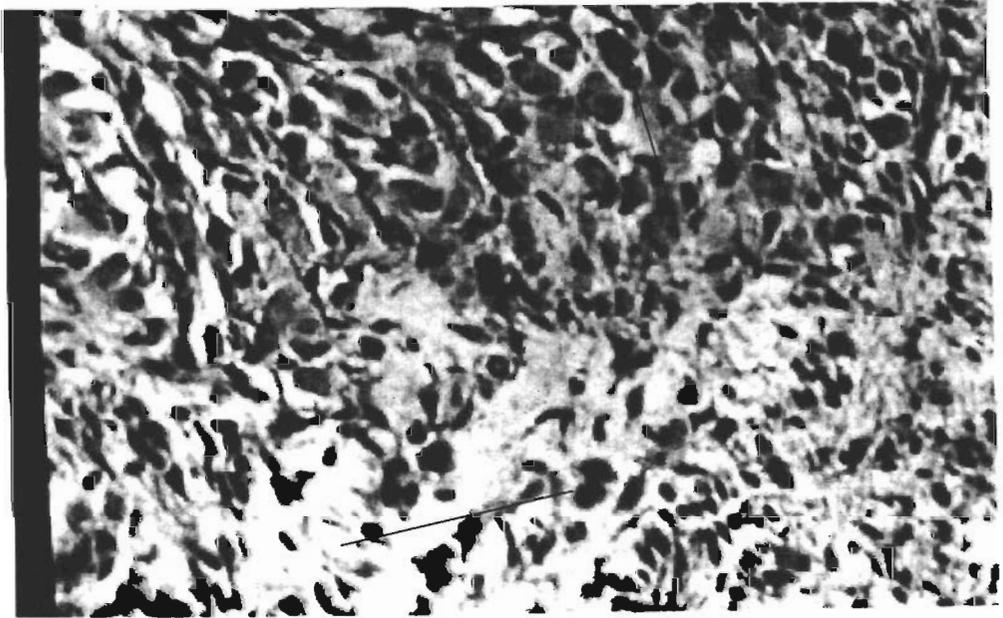
Rabdomiosarcoma

Pieza quirúrgica anatomía patológica de la lesión



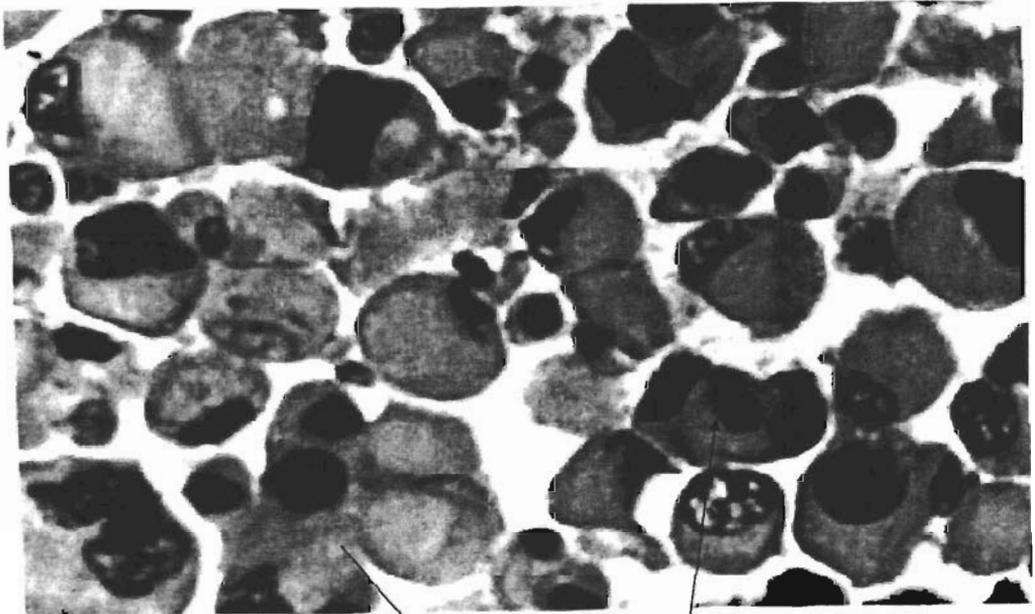
Lesión de tamaño aproximado de 3.5 x 5 cm, de color rosa claro, de aspecto "carnoso" de consistencia blanda que al corte se aprecia con zonas blanco-amarillentas. Se incluyen varias porciones para su estudio histopatológico

Corte histológico de la lesión donde se observan bandas fibrosas acelulares separando vasos capilares y células tumorales, las células tumorales son: rbdomioblastos embrionarios con citoplasma bipolar eosinófilo y marcado pleomorfismo nuclear.



(H-E x 140)

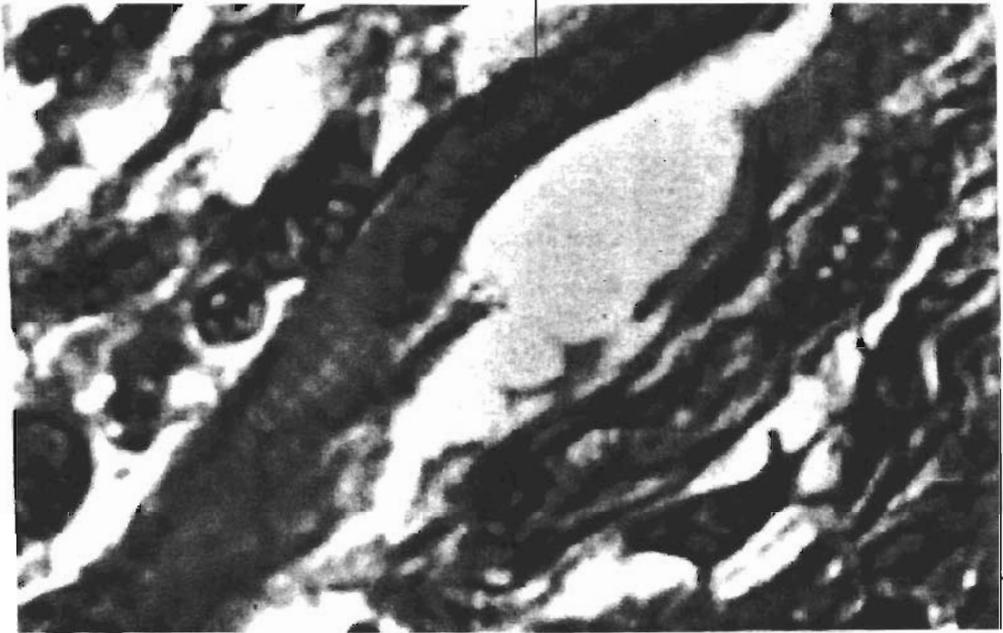
Se observan células ovas mesenquimatosas indiferenciadas en franca transformación neoplásica. presentan núcleo vesicular prominente excéntrico con citoplasma granular. formación de pseudo rosetas unidas que desplazan y destruyen las fibras musculares



(H-Ex 350)

rosetas

Las células poligonales alargadas de con tinción tricrómica marcan estrías propias de las células musculares con gran cantidad de mitosis en una trama reticular



DISCUSIÓN

De acuerdo con Mahour, Van Unnik y Mchet, existen tres tipos histopatológicos de Rbdomiosarcoma que son: Embrionario, Alveolar y Pleomórfico. El subtipo embrionario es el que con mayor frecuencia observamos que el 50% del total de Rbdomiosarcomas en niños y adolescentes.^{20,37,38,44,46}

Los signos y síntomas varían, dependiendo de la localización y se puede asociar a otitis media, obstrucción nasal, sinusitis y pérdida de la visión, debido a su rareza, a la diversidad de tipos histológicos y a la ausencia de criterios histológicos uniformes para su clasificación y estadificación es muy debatible su tratamiento y pronóstico.⁵⁰

La Union Internacional de Lucha Contra el Cáncer³⁴, establece que la presencia de cualquier masa tumoral intrabucal deberá de ser biopsiada para llevar a cabo el diagnóstico. Sarnat, recomienda⁷³, que una vez establecido, se deberá de remitir a un centro hospitalario donde se revisará el tamaño de la lesión, involucramiento de estructuras vecinas, erosión ósea, extensión hacia el sistema nervioso central para diferenciar y establecer su terapia multimodal y Brennan⁶⁹, recomienda el empleo de cirugía radical, radiación y quimioterapia sistémica, que ha demostrado supervivencia en niños con Rbdomiosarcoma Embrionario.^{34,46,69,73}

En experiencia de Lawrence y col.⁷⁴, los multiagentes neoadyacentes reducen significativamente la población maligna celular de los tumores primarios. Tiery y col.⁷⁶, establecen que es más importante, los controles de quimioterapia en las micro-metástasis y recurrencias a distancia. Respecto a la radioterapia, incluye la lesión tumoral y las diseminaciones ganglionares al cuello y asociado a la quimioterapia proporciona 5 años de supervivencia. Gold y col.⁷⁸, nos recomiendan el uso de la inmunoterapia, que no se menciona en el texto, pero que pudiera ser una forma novedosa de control tumoral, aunque no ha demostrado resultados relevantes en sobrevida.^{74,75,76}

En el caso clínico que aquí presentamos, a pesar de la multiterapia agresiva, la paciente, no llegó a sobrevivir, debido a la etapa clínica, y características histopatológicas y grado de indiferenciación celular.

Lo que nos lleva a resaltar la necesidad de planificar acciones informativas y preventivas diagnósticas en equipos multidisciplinarios e intrdisciplinarios en la detección y tratamiento de estas lesiones.

CONCLUSIONES

- El Rbdomiosarcoma Embrionario es un tumor complejo de gran malignidad, se presenta en niños y adolescentes, se origina del mesénquima embrionario llama la atención, la falta de conocimiento del gremio odontológico en este tipo de lesiones y por tanto el retraso en su terapia.
- El Rbdomiosarcoma Embrionario posee un crecimiento local rápido y expansivo y alto potencial de diseminación temprana por vía linfática metastásica y hematógica por lo que es recomendable su diagnóstico temprano.
- Las características bucales incluyen un comportamiento de gran agresividad localmente y en localizaciones metastásicas, estos términos se refieren al tipo de ubicación y a su diseminación en el sitio de la lesión o su migración celular maligna a otros órganos, lejos de la zona donde inició el tumor. Con presencia de masa tumoral asintomática y submucosa, pero que puede confundirse con otro tipo de alteraciones bucales.
- El tratamiento es la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la braquiterapia y la inmunoterapia.
- Los sitios de recurrencia y metástasis son hígado, pulmón y cerebro.
- Su pronóstico varía dependiendo de los bordes tumorales, enucleación quirúrgica, características histopatológicas, ubicación, grado de metástasis, tipo de terapia y tamaño de la lesión.
- El llevar a cabo un diagnóstico preciso y temprano en alteraciones tumorales de este tipo, es de gran importancia, ya que evitará invasividad a tejidos adyacentes y a distancia disminuyendo la agresión terapéutica y oncoespecífica al paciente.
- Por lo anteriormente expuesto en el presente trabajo se amplía el conocimiento sobre Rbdomiosarcoma Embrionario y proporciona un marco general sobre su diagnóstico, manejo y tratamiento de este paciente.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
AÑO 2004**

ACTIVIDADES	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPT.
Búsqueda bibliográfica del tema	Xxxxxx			
Revisión de datos histopatológicos en microscopía óptica		xxxxxxxx		
Elaboración de documento final tesis			xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx

RECOMENDACIONES

El Rbdomiosarcoma Embrionario tiene una frecuencia baja dentro de los tumores bucales y puede ser fácilmente confundido por el Cirujano Dentista de práctica general, con otras alteraciones bucales, es por ello que es de gran relevancia el establecer un diagnóstico diferencial haciendo énfasis en los siguientes planteamientos:

- Realizar una Historia Clínica completa y exhaustiva con un examen clínico detallado que incluya exámenes de gabinete, así como radiografías, con la finalidad de detectar alteraciones bucales, fortaleciendo la responsabilidad, y ética profesional.
- El Odontólogo debe de poseer conocimiento profundo de las patologías más frecuentes que afectan la cavidad bucal para realizar un diagnóstico preciso y adecuado de los pacientes.
- Fomentar la Educación Continua en el gremio odontológico a fin de integrar conocimientos teóricos-prácticos en un ambiente inter y multidisciplinario.
- No olvidar que los tumores malignos también se presentan en niños, por lo que, sugerimos el ampliar en los programas académicos de la carrera un rubro que abarque este tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Dirección General de Epidemiología , SSA , 2000.
- 2.- Frías M.M. Epidemiología Descriptiva del Cáncer de Cavidad Bucal en el Instituto Nacional de Cancerología. México, 1999.
- 3.- Asociación Mexicana de Hospitales, Asociación Mexicana de Lucha Contra el Cáncer , OPS : Organización Panamericana de la Salud.
http://www.hgm.salud.gob.mx/servmed/nom_017_ssa2_1999.pdf.
- 4.- Fuentes G.M., Detección Temprana de Cáncer Oral, ADM, 1999. Vol.XLIX, No 3,p143. mayo-junio
- 5.- Golden A. Pathology, understanding human disease. Baltimore, USA. Ed. William and Wilking. 1992,p:667-683.
- 6.- Causon R.A, Mc Craken A W, Marcus P.B. Pathologic Mechanisms and Human Disease. London UK. Ed. Mosby Company.1992.p:30-45.
- 7.- Cortinas C. Cáncer: Herencia y Ambiente. México, Ed. SEP. Fondo de Cultura Económica. 2ª. Ed. 1998.
- 8.- Goustin A.S, Leof G.D, Shipley H.L. Growth factors and cancer. Cancer Res. 1986;46:1015-1029.
- 9.- Ames B N. Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors. Environ Mutag. 1989,13:1-12.
- 10.- Bishop J.M. The molecular genetics of cancer. Science 1987,235:305-311.
- 11.- Farber E. Possible etiologic mechanisms in chemical carcinogenesis. Environ Health Perspect 1989,81:45-54.
- 12.- Salamanca F. Citogénica. y Cáncer. Gac.Med.Mex. 1992, 128:110-117.
- 13.- Salamanca F. Aspecto. Genéticos del Cáncer. Gac.Med.Mex. 1996;132:397-405.
- 14.- Carnevale A. Genética y Cáncer. Aspectos Clínicos. Gac.Med.Mex. 1992;138:107-109.
- 15.- Bishop J.M, Weinberg R.A. Molecular Oncology. New York, USA. Ed. Scientific American.p:13-25, 1996.
- 16.- Meneses G.A, Mohar B.A. Principales Neoplasias Malignas en México. Ed Manual Moderno. 1999. México,D.F p:17-25.
- 17.- Guizar J.J. Genética Clínica Diagnóstica y Manejo de las Enfermedades Hereditarias. 3ª Ed. Ed Manual Moderno . 2001. México D.F. p-653-667.
- 18.- Triche T.I., Molecular Biological Aspects of soft tissue Tumors, Curr.Top. Pathol. 1995 ,89:47-72
- 19.- Linch M.A., Brightman V.I. Greenberg M. Medicina Bucal de Burket. 9ª Ed. Ed. Mc Graw-Hill.- Interamericana México, D.F. p:203-239. 1996.
- 20.- Mahour G.H., Soule E. H., Mills S.D. Rhabdomyosarcoma in infants and children. Jour. Ped Surg.1967, 2:402.
- 21.- Tzen Cy, Esterling D.N, Mino M. Differentiation, cancer and anticancer activity. Biochem Cell Biol. 1988, 66:478-489.
- 22.- Pollock R.E., Lang A., Lou I., et al Soft tissue sarcoma metastasis from clonal expansion op p53 mutated tumour cells. Oncogene. 1996;2,12:9:2053-2059
- 23.- Bloeche C, Peiper M, Schwarz R, et al . Post-irradiation tissue Sarcoma . Eur. I. Cáncer . 1995, 31 A ; 1: 31-4

- 24.- Brady M.S, Gaynor J.J. Brennan M.F. Radiation Associated Sarcoma of Bone and soft tissue. Arch Surg. 1992,127;12:1379-1385
- 25.- Leep D.L, Bal G. Dietary Strategies for Cancer Prevention. Cancer Suppl.1993;72:1005-1010.
- 26.- Brooks G.I., Batel J.S, Morse S.A. Microbiología Médica de Jawetz, Thelnick y Adelberg. 16ª Ed . Ed Manual Moderno p:661-686,1999.
- 27.- Castellanos J, Díaz L. Gay O. Medicina en Odontología. México. Ed. Manual Moderno, p:11-12.1996.
- 28.- Fossion E, Coster D.D, Ehlinger P. Le cancer buccal: epidemiologie et prognostic. Rev. Belge. Med. Dent. 1994,49;4:9-22.
- 29.- Malacara H. Bases de la Investigación Biomédica. México. Ed. Limusa, 1986,20-40.
- 30.- Bates B. Propedeútica Médica. México.Ed.Interamericana.1992,p:50-55.
- 31.- Raubenheimer E.J, Villiers P.I. Clinical manifestations of oral precancer and cancer. Jour.Dent.Assoc. 1989,1:111-114.
- 32.- Lucas R.B. Pathology of Tumours of the Oral Cavity. Edinburg. 4th Ed. Churchill-Livingstone, 1984,p:136-142.
- 33.- Pindborg J.J. Cáncer y Precáncer Bucal. Buenos Aires Arg. Ed. Panamericana, 1991,p:26-33.
- 34.- International Union Against Cancer
<http://www.uicc.ch/>
- 35.- Wang Y., Shi D., Shen Z. A Study of Proliferative Activity of Soft Tissue Sarcomas.Cancer,1996;78;1:123-126.
- 36.- Hollowood K., Fletcher C.D. Soft Tissue Sarcoma . that mimic begin lesions. Sem. Diag. Pathol. 1995, 12;1 : 87-97
- 37.- Van-Unnik I.A. Classification and grading of soft Tissue Sarcoma. Hematol-Oncol-Clin-North-Am. 1995,9;3: 677-700.
- 38.- Machet M.C., Delluret A. Brie I., Et al. Histological Classification of Sarcomas. Rev. Stomatol Chir. Maxillofacial . 1995, 96; 3:142-147.
- 39.- Storm H.H., Cancers of Soft Tissue , Cancer Surv. 1994, 19-20: 197-217
- 40.- Fletcher J.A.,Cytogenesis and Molecular Biology of Soft and tissue Tumors.Minorg.Pathol.1996;38:37-64
- 41.- Fizazi K, Cojean I, Lecione A. Et al. Soft Tissue Sarcoma : General Review. Bucal Cancer . Paris. 1994, 81; 10: 835-852
- 42.- Lewis J.I. Brennan M.F. Soft tissue sarcomas. Curr.Probl.Surg. 1996, 33;10:817-872
- 43.- Gebhardt M.C., Molecular biology of sarcomas, Orthop.Clin.North.Am 1996;27;3:421-429
- 44.- Weber R, Benjamin R. Soft tissue sarcoma of head and neck in adolescents and adults. Amer. Jour. Surg.1996,1:152-186.
- 45.- Dijkstra M.D., Balm A.J, Gregor R.T, et al Soft Tissue Sarcoma of the head and neck associated with surgical trauma . Jour . Laryngol-Otol . 1995, 109 ; 2: 126- 129
- 46.- Lyos A.T., Gepferth; Luna M.A., et al. Soft tissue sarcoma of the head and neck in children and adolescents. Cancer 1996;77;1:193-200
- 47.- Li CW.,Kuesel A.C., Padau C.; Shaller K.A., et al. Metabolic. Characterization of humans . Soft tissue sarcoma in vitro. Cancer Rev 1996; 56; 32964-2972

- 48.- Calin J.E.- E, Fletcher C.D. Immunohistochemistry and DNA Flow Citometry and Soft Tissue Sarcoma. *Hematol-Oncol-North-Am.* 1995; 9:3: 657-675
- 49.- Barr FG. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Jour. of Ped. Hem.Oncol.* 1997, 19;6:483-491
- 50.- Liebner, E.J.:Embryonal rhabdomyosarcoma of head and neck in children . *Cancer* 1976,37:2777.
- 51.- Weichert, K.A., Bove K.C., Aron, B.S.,and Lampkin, B.; Rhabdomyosarcoma in children, *Am, J, Clin. Pathol.*1976,66:692.
- 52.- Nelson A.J. Embrional Rhadomyosarcoma . *Cáncer* 1968,22:64.
- 53.- Li, F.P., and Fraumeni, J. F.: Rhabdomyosarcoma in children: Epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J.Natl. Cancer Inst.* 1969, 43:1365
- 54.- Stobbe, G.D., and Dargeon , H.W., Embryonal rhabdomyosarcoma of head and neck in children and adolescents.*Cancer*, 1950, 3:826.
- 55.- Corio R, Lewis D. Intraoral rhabdomyosarcomas. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 1979;48:525-531.
- 56.- Geiger S, Czernobilsky B, Marshak G. Embrional rhabdomyosarcoma: immune histochemical characterization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985, 60:157-163.
- 57.- Kelly K.M. Womer RB. Sorenson PH, et al. Common and variant gene fusions predict distinc clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *Jour of Clin. Oncol.* 1997, 15;5:1831-1836.
- 58.- Bonetta A.,Gelli M.C., Zini G., Lotti C, et al. Postradiation sarcoma of Head and neck. *Tumor .* 1996;82;3:270-272
- 59.- Fletcher C.D. Histological Characteristics of local recurrences in soft tissue sarcomas . *Rec.Res.Can.Res.* 1995,138:91-94.
- 60.- Odell P.F. Head and Neck Sarcomas: a review. *J. Otolaryngol.*1996.; 25,1:7-13
- 61.- Sutow, W,W., Sullivan , M,P., Ried, H,L., Taylor, H, G., and Griffith, K.M.: Prognosis in chilhood rhabdomyosarcoma, *Cancer* 1970, 25: 1348-1356
- 62.- Mahour, G,H., Soule, E, H., Mills, S. D., and Lynn, H. B., Rhabdomyosarcoma in infants and children, *J. Pediatr. Surg.* 1967, 2:402.
- 63.- Conrad E. U., Bradford L;Chansky H.A., Pediatric soft tissue sarcomas, *Orthop.Clin.North.Am.* 1996. 27;3:664-665
- 64.- Skinner K.A. Eilber F.R. soft tissue sarcoma nodal metastasis: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1996 5;1:121-127
- 65.- Bale P.M. ,and Reye , R.D. K.: Rhabdomyosarcoma in childhood. *Pathology* 1975,7:101.
- 66.- Fisher C., Soft tissue sarcomas: diagnosis, classification and prognostic factors. *Br.Juar.Plast.Surg.* 1996.49;1:27-33
- 67.- European Organization for Research and Treatment of Cancer
<http://www.eortc.be/>
- 68.- Nordmark m., Hoyer M. Heller I. Et al The relationship between tumor oxygenation and cell proliferation in human. *Soft tissue sarcomas. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;1;35;4:701-708
- 69.- Brennan M.F., Managementn of soft tissue sarcoma. *Br. Jour. Surg.* 1996;83;5:577-579
- 70.- infomed.s/d.cu/revistas/est/vol.38_1_01/est06101htm.

- 71.- www.imc-la.com/cbr/lic-m2.html
- 72.- www.nlm.nih.gov/medlineplus/.../2558.htm
- 73.- Sarnat, H., DeMello, D.E., and Siddiqui, S, Y.; Diagnostic value of histochemistry in embryonalrhabdomyosarcoma, Am, J. Surg. Pathol, 1979,3:177
- 74.- Lawrence W, Hays D.M., Heyn R, Beltangady M, Maurer HM. Surgical Lessons from the intergroups Rhabdomyosarcoma Study (IRS) pertaining to extremity tumors. World J Surg 1988; 12:676-684
- 75.- European Journal of Cancer care
<http://www.Blackwell-synergy.com/journals/toc.asp?issueid=2040>
- 76.- Tierney I.F., Mosserie V., Stewart L.A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Soft –Tissue Sarcoma. Brit. Jour.Can. 1995, 72:2:469-475
- 77.- Healy G.B., Upton J, Black P.M., Ferraro N. The role of surgery in rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1185-1188
- 78.- Gold E, Masters T. R, et al . Activated Memory as Adoptive cellular Therapy of human Soft Tissue Sarcoma. Jour. Surg. Oncol. 1995, 58; 4: 212-221
- 79.- International Association of Cancer Registries
<http://www.dep.iarc.fr/iarc.htm>
- 80.- International Oncology Study Group
<http://www.iosq.org/>
- 81.- Journal of Clinical Oncology
<http://www.intl.jco.org/>
- 82.- Oncolink
<http://www.oncolink.openn.edu/>
- 83.- Oncology.com
<http://oncology.com/v2splash>
- 84.- World Oncology Network
<http://www.worldoncology.net/>
- 85.- Patricio M.B., Trindade M.C., Santos F. Etal. Trie Role of Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma. Acta Med Part. 1994. 7 suppl. 1:525-529.
- 86.- Goodlad J.R.;Fletcher C.D., Smith M.A.Surgical resertion of primary soft tissue sarcoma. Incidence of residual tumour in 95 patients. J.Bone Jount Surg.Br. 1996;78;4:658-661
- 87.- Coustal B; Barthelemyl , Michelet V, et al. Treatment of primary soft tissue sarcoma of the head and neck, Rev. Stomatol.Chir.Maxillofacial. 1994, 95;6:423-426
- 88.- Carraw R.L.,Segan L, Muss D.W. Et al. Role of Skull Base Surgery for Local Control of Sarcoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinus. Eur.Arch.Othorhinolaryngol. 1994, 251;6:350-356
- 89.- Ghavimi,F.Exelby, P.R.,D'Angio,G.J., Cham,W.,Lieberman,P.H., Tan, C.,and Murphy, L.; Multidisciplinary treatment of embryonal rhabdomyosarcoma in children. Cancer 1975,35 :677,681
- 90.- Cheng E.Y., DusenberkK.E., Winterstar Soft Tissue sarcoma :preoperatic versus postoperative radiotherapy- Joer. Surg.Oncol. 1996,61 ;2:90-99
- 91.- Masson, J.K., and Soule, E. H.:Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck . A, J. Surg .1965; 110:585.
- 92.- Freedman A.M., Reiman H.M., Wood J.E., Soft tissue sarcomas of the head and neck. Am J Surg 1989; 114:564-569

- 93.- Nelson A, J., Embryonal rhabdomyosarcoma . Cáncer 1968,22:64
- 94.- Federation Latinoamericana de sociedades de cancerología
<http://www.flasca.org/>
- 95.- The leukemia and lymphoma society
<http://www.leukemia.org/htm>
- 96.- Karakousis C.P., Proimakis C., Rau-U et al, Local Recurrence and Survival in Soft tissue sarcoma. Ann.Surg.Oncol. 1996.3;3:255-260
- 97.- Donaldson, S,S., Castro, J,R., Wilburn, J,R., and Jesse, R,H., Rhabdomyosarcoma of head and neck in children . Combination treatment by surgery, irradiation and chemotherapy, Cancer 1973,31:26
- 98.- Exelby, P,R., Management of embrional rhabdomyosarcoma in children , Surg, Clin, North, Am. 1984,53:849
- 99.- Wiklund T., Huuhtanen R, Blonqvist C; et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. Eur. Jour.Canc. 1996;32A(2):269-273
- 100.- Journal of Surgical Oncology
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc?Type=DD&1D=72516755>