



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: BIOLOGÍA BUCAL
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**TITULO
AVANCES EN LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL
TRATAMIENTO DEL RABDOMIOSARCOMA**

**MODALIDAD:
ENSAYO CRÍTICO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS.**

P R E S E N T A:

C.D. Especialista DULCE DINORA URIBE ROSALES

**TUTORA:
DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

MÉXICO, D.F. JUNIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCIÓN	2
BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER	4
- <i>Carcinogénesis</i>	5
- <i>Epigenética</i>	6
- Evasión de la muerte celular.	
o Inmortalidad en células neoplásicas	
a. Telómeros y Telomerasa	9
b. Ciclo celular y Genes supresores de tumores	11
- Generalidades de mecanismos de muerte celular	
a. <i>Apoptosis (Muerte celular programada)</i>	14
o <i>Vía extrínseca</i>	15
o <i>Vía intrínseca</i>	16
b. <i>Radicales libres y especies reactivas de oxígeno</i>	18
c. Apoptosis y su reducida sensibilidad	19
- Vacunas contra el cáncer	19
ESTADÍSTICAS SOBRE EL CÁNCER INFANTIL	21
RABDOMIOSARCOMA	
<i>Generalidades y Etiología</i>	25
<i>Localización</i>	25
<i>Patrones de Diseminación</i>	26
<i>Clasificación histológica.</i>	27
<i>Evidencia genética</i>	28
<i>Evasión de la muerte celular en rhabdomiosarcomas.</i>	31
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CONTRA EL RABDOMIOSARCOMA	33
NUEVAS PROPUESTAS EN EL TRATAMIENTO DEL RABDOMIOSARCOMA	35
EL RABDOMIOSARCOMA EN CENTROAMÉRICA	39
REFLEXIÓN: CONCIENTIZAR LA MEJOR ARMA PARA PREVENIR.	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

INTRODUCCIÓN

La población de la República Mexicana es de 112 millones de habitantes, de acuerdo al último censo del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) De esta población, 29.3% tiene menos de 19 años de edad. La prevalencia de cáncer infantil en menores de 15 años es del 5% (INEGI, 2010).

Mundialmente, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad. Es resultado de la interacción de diversos factores tanto genéticos como externos (físicos, químicos y biológicos) que producen mutaciones a nivel molecular dentro de las células, originando lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos. Dichos tumores suelen estar localizados, pero eventualmente pueden diseminarse a otros órganos en un proceso conocido como metástasis (Martínez et al, 2003).

En México la incidencia anual de cáncer es de 122 casos por millón de habitantes (3,900 casos aproximadamente), siendo el cáncer infantil la segunda causa de muerte, únicamente antecedida por accidentes en menores de 19 años, esto constituye un problema de salud y obliga a las autoridades del Sector Salud a plantearse como un problema nacional el cáncer infantil (Rivera-Luna, 2005; Cárdenas-Cardos *et al*, 2005; Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, 2007).

La experiencia del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en 24 años es de 11,156 pacientes de primera vez con cáncer; tan solo en el 2010 ingresaron a consulta por tumores y/o neoplasias 948 casos, presentando una tendencia anual de un constante aumento. Este aumento de niños con cáncer se observó en todas aquellas instituciones mexicanas que atienden a estos pacientes. (Agenda estadística INP, 2012)

Probablemente estas cifras pueden aumentar, sobre todo si el problema de cáncer infantil no es abordado de una manera correcta, ya que en la actualidad existe poca información que llega al público en general, lo que trae como consecuencia un diagnóstico tardío; asociado a pobres esquemas de tratamiento debido a que no existe una total homologación en los procedimientos y los protocolos empleados en México que han sido superados por los estándares internacionales por lo que la oportunidad de supervivencia depende de un diagnóstico temprano.

Se calcula que el 15% de los niños con cáncer en México nunca reciben tratamiento especializado, de tal manera que la mortalidad de este grupo es absoluta, presentándose 7000 casos nuevos al año y una muerte cada 4 horas. (Rivera-Luna, 2005)

El 70% del cáncer es curable cuando se detecta a tiempo y se brinda el tratamiento adecuado, pero cerca del 40% de los niños que se curarán sufrirán secuelas importantes. Por desgracia aún las instituciones más reconocidas carecen del equipo adecuado para brindar un tratamiento de calidad. (Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, 2007).

En un análisis efectuado en 68 países, incluyendo la República Mexicana, se puede observar que las leucemias conforman el 35% de todas las neoplasias malignas. En términos generales, el cáncer afecta más frecuentemente a los niños que a las niñas. Aunque las leucemias, los linfomas y los tumores de origen neurológico encabezan la lista de cáncer en niños, los sarcomas infantiles presentan una alta tasa de incidencia y mortalidad en la población infantil.

Los sarcomas de tejido blando comprenden cerca del 7% de todas las neoplasias malignas en niños y adolescente menores de 20 años. (Ognjanovic et al., 2009) Datos recopilados del 2004 al 2008 publicados por el Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) del National Cancer Institute reportan un total de 12,814 casos de sarcomas de tejido blando. En esta serie de casos el rabdomiosarcoma infantil representa aproximadamente el 3,5% de los casos de cáncer en niños de 0 a 14 años de edad, y 2% entre adolescentes y adultos jóvenes entre 15 a 19 años de edad. (National Cancer Institut, 2013)

En el presente trabajo se abordarán las generalidades del cáncer, así como los mecanismos utilizados por las células neoplasias para evadir el control en el ciclo celular y en el proceso apoptótico. Más adelante se encontrarán estadísticas donde se podrá comparar la incidencia de cáncer infantil en Estados Unidos y México; para concluir con los aspectos más importantes del Rabdomiosarcoma, haciendo énfasis en el tratamiento utilizado, así como nuevas propuestas a nivel farmacológico y en aspectos de Ley General de Salud y servicios públicos de atención hospitalaria.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

Hablar en términos generales de cáncer es hablar de un tema que prácticamente se encuentra de “moda” en el mundo entero. Pero, ¿Qué es el cáncer? ¿Qué lo causa? ¿Cómo curarlo? y sobre todo la pregunta que se hace el enfermo con cáncer: **¿Por qué a mí?**

El cáncer es un crecimiento descontrolado de células que han perdido la capacidad de seguir “órdenes” explícitas sobre división y muerte celular. En la actualidad se conoce que el proceso por el cual las células normales se transforman progresivamente en malignas requiere de la adquisición secuencial de mutaciones que surgen como consecuencia directa en el genoma provocando un daño en el mismo. Este daño puede ser el resultado de proceso endógenos tales como errores en la replicación del ADN, inestabilidad química intrínseca de ciertas bases de ADN o el ataque directo de radicales libres generados durante el metabolismo. Dentro de los proceso exógenos que dañan al ADN resaltan procesos como la radiación ionizante, la radiación UV y agentes carcinógenos químicos. En condiciones normales las células han desarrollado mecanismos para reparar dichos daños, pero en ciertas circunstancias se producen errores y cambios permanentes en el genoma, provocando así mutaciones en el mismo. Dentro de las mutaciones más conocidas se encuentra la inactivación de genes responsables del mantenimiento de la integridad genómica, lo que permite el desarrollo de mutaciones adicionales. (Bertram, 2000)

Aunque el proceso que ocurre durante la tumorigénesis no se entiende completamente, está claro que la acumulación sucesiva de mutaciones en genes clave es el inicio de la enfermedad. Se considera que cada mutación sucesiva se piensa que brinda a la célula tumoral en desarrollo ciertas ventajas importantes que permite a su descendencia superar a las células vecinas normales; por lo que, podemos pensar que el desarrollo de tumores es como una evolución darwiniana en escala microscópica, donde cada generación sucesiva de células tumorales se encuentra más “adaptada”, superando las normas biológicas que regulan el crecimiento de las células normales, en un proceso denominado **evolución clonal**. (Martínez et al., 2003)

Normalmente una célula es capaz de responder a las demandas fisiológicas normales, manteniendo un estado estable denominado homeostasis. Si una célula es sometida a un estrés fisiológico intenso y estímulos patológicos la mayoría de las veces es capaz de adaptarse a estas demandas fisiológicas alcanzando nuevos (pero alterados) estados estables preservando su viabilidad y función que pueda responder a estos estímulos, pero si sobrepasa

los límites de la respuesta adaptativa la célula se encuentra en un punto de “no retorno” y sufre lesión celular irreversible lo que desencadena su propia muerte (Kumar et al., 2004).

- **Carcinogénesis**

La carcinogénesis es el proceso que conduce a mutaciones genéticas inducidas por agentes físicos o químicos. Los diferentes tipos de mutaciones que pueden ocurrir incluyen mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, translocaciones cromosómicas, y amplificaciones. Existen tres pasos importantes que inician el proceso carcinogénico, estos son: el metabolismo carcinógeno, reparación del ADN y proliferación celular; por otro lado, para que los agentes químicos sean cancerígenos estos deben ser metabólicamente activos. La mayoría de los carcinógenos, o sus metabolitos activos, son electrófilos fuertes y se unen al ADN formando uniones que deben ser eliminadas por mecanismos de reparación del ADN. Por lo tanto, la reparación del ADN es esencial para revertir la formación de dichas uniones y evitar daños en el ADN. Un error en la reparación de uniones, seguida de proliferación celular, da como resultado en alteraciones permanentes o mutaciones en el genoma que conducen a la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumor (Minamoto, Mai & Ronai, 1999).

Conceptualmente el término carcinogénesis se puede dividir en tres etapas distintas: **iniciación, promoción y progresión**. La **iniciación** implica un cambio genético irreversible, por lo general una mutación en un único gen. La **promoción** se asocia generalmente con un aumento de la proliferación de las células iniciadas estimuladas por agentes químicos, lo que aumenta su población. Típicamente, los agentes que promueven no son genotóxicos, es decir que son incapaces de formar uniones con el ADN o provocar daños en el ADN, pero son capaces de estimular la proliferación celular. La **progresión** es la acumulación de más mutaciones genéticas que conducen a la adquisición del fenotipo maligno o invasivo (Hennings et al., 1993). Muchos agentes iniciadores también pueden conducir a la progresión del tumor, dicho de otra forma se necesitan más mutaciones en las células para adquirir las características fenotípicas de las células tumorales malignas. Dentro de los agentes involucrados en la progresión tumoral se incluyen al benzo(a)pireno, -naftilamina, 2-acetilaminofluoreno, aflatoxina B1, dimetilnitrosamina, 2-amino-3- metilimidazo (4,5-f) quinolina (IQ), bencidina, cloruro de vinilo, y 4- (metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanona (NNK). Estos productos químicos se convierten en metabolitos con carga positiva que se unen a grupos cargados negativamente en moléculas

como proteínas y ácidos nucleicos, aunque también existen algunos agentes carcinógenos de acción directa que no requieren activación metabólica. Estos incluyen mostaza de nitrógeno, cloruro de dimetilcarbamilo y propiolactona (Shimada et al., 1996).

Como resultado final de estas mutaciones los tumores crecen, invaden el tejido circundante, y posteriormente dan metástasis (Minamoto, Mai & Ronai, 1999). Figura 1.

TUMOROGÉNESIS

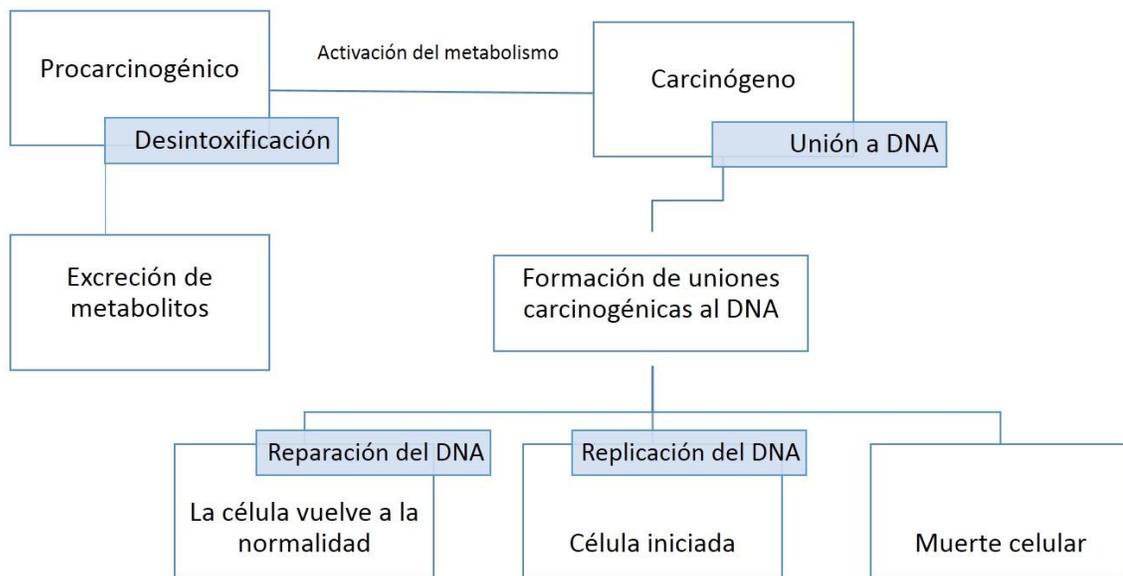


Figura 1. Posibles vías de activación metabólica en el proceso de tumorigénesis. Una vez que el carcinógeno es metabólicamente activo, este puede unirse al ADN. Estas uniones pueden generar mutaciones que al no ser reparadas. Si existe un proceso de reparación, la célula puede entrar a un proceso de apoptosis o de replicación celular, dando como resultado una célula iniciada. Tomado y modificado de Martínez et al., 2003.

- *Epigenética*

Existen diversos tipos de cáncer que se asocian a mutaciones puntuales de origen genético que parecen correlacionarse con el tipo de mutación adquirida por un gen específico. Estas mutaciones se denominan "hot spots" o "puntos calientes" que son regiones de genes que están frecuentemente mutados en comparación con otras regiones. Estos cambios pueden ser originados por alteraciones epigenéticas que incluyen cambios en el ARN, donde las alteraciones son resultado directo sobre el gen, mutando o eliminándolo lo que altera la expresión génica final (Martínez et al., 2003).

Los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica incluyen vías de transducción de señales, metilación del ADN, y remodelación de la cromatina. La metilación del ADN es una

adición bioquímica de un grupo metilo en la posición 5 del anillo de pirimidina de la citosina en la secuencia CG. Esta modificación ocurre de dos maneras: (1) a partir de un patrón preexistente en la cadena codificante o (2) mediante la adición de novo de un grupo metilo al ADN completamente metilado. Pequeñas regiones de ADN con la citosina metilada, llamadas "islas CpG", se han encontrado en la región 5 promotora de alrededor de la mitad de todos los genes humanos incluyendo la mayoría de los genes housekeeping o de limpieza (Yao, Des & Marais, 2014).

El ADN metilado es menos accesible a los factores de transcripción dando como resultado el silenciamiento de genes, por lo que; la expresión génica es inhibida por la metilación del ADN. Los patrones de metilación del ADN cambian dramáticamente en diferentes etapas de desarrollo y en la diferenciación celular, correlacionándose con los cambios en la expresión génica. Por ejemplo en el Sistema Nervioso Central se requiere que existan estos cambios para regular el metabolismo individual de las neuronas durante el crecimiento y aprendizaje, pero también para mantener la función de los circuitos neuronales y de su comportamiento (Rudenko & Tsai, 2014).

Otro ejemplo de desmetilación es en los primeros días de la embriogénesis donde se libera la expresión génica. Más tarde, la metilación de novo establece patrones adultos en la metilación de genes. En células diferenciadas, el estado de metilación es retenido por la actividad de la enzima Dnmt1. En los tejidos normales, la metilación del ADN está asociada con el silenciamiento de genes, la inactivación del cromosoma X (Goto & Monk, 1998), y la impresión génica (Barlow, 1995). Debido a que la metilación es un proceso normal, se ha propuesto que dicha metilación juega un papel en la defensa del genoma mediante la supresión de los efectos potencialmente nocivos de expresión en estos sitios.

Diversos estudios han demostrado que alteraciones epigenéticas pueden producir pérdida temprana del control del ciclo celular, regulación alterada de genes de factores de transcripción, disrupción en las interacciones célula-célula, y múltiples tipos de inestabilidad génica, todas ellas características de las células neoplasias; tomando en cuenta que las células neoplásicas se caracterizan por la hipometilación simultánea del ADN, la hipermetilación localizada que consiste en islas CpG y aumento de la actividad HDAC. Tales cambios también pueden contribuir al desarrollo de mutaciones en línea germinal en enfermedades hereditarias y mutaciones somáticas en las neoplasias. Por otra parte, una hipermetilación aberrante de la isla CpG en los sitios de inicio de transcripción de genes, resulta en el silenciamiento transcripcional de genes, lo que sugiere que desempeñan un papel importante como

mecanismo alternativo por el cual los genes supresores de tumores se inactivan en el cáncer (Baylin et al., 2001).

Los genes hipermetilados identificados en los cánceres incluyen los genes supresores de tumores que causan las formas familiares de cáncer cuando mutan en la línea germinal, así como genes supresores de tumores (Tabla 1.). Algunos de estos genes incluyen el APC, el gen de cáncer de mama BRCA-1, E-cadherina, gen de reparación de genes hMLH1, y el gen de Von Hippel-Lindau (Chen et al., 1998).

Tabla 1. Genes hipermetilados en Cáncer

Gen	Función	Tipo de tumor
Cáncer familiar		
APC	Traducción de señales	Cáncer de colón
BRCA1	Reparación del ADN	Cáncer de mama
E-Cadherina	Adhesión y metástasis	Múltiples tipos de cáncer
hMLH1	Errores en el proceso de reparación del ADN	Carcinoma de colon, gástrico y endometrial
p16/CDKN2A	Regulación del ciclo celular	Múltiples tipos de cáncer
RB1	Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma
VHL	Organización del citoesqueleto, inhibición de la angiogénesis	Carcinoma de células renales
Otros tipos de cáncer		
Receptor de andrógenos	Diferenciación y crecimiento	Cáncer prostático
c-ABL	Tirosina cinasa	Leucemia mieloide crónica
Receptor de endotelina B	Diferenciación y crecimiento	Cáncer prostático
Receptor de estrógenos A	Transcripción	Múltiples tipos de cáncer
FHIT	Desintoxicación	Cáncer prostático
GST	Transporte de fármacos	Cáncer prostático
MDR1	Transporte de fármacos	Leucemias agudas
O6-MGMT	Reparación del ADN	Múltiples tipos de cáncer
p14/ARF	Regulación del ciclo celular	Cáncer de colon
p15/CDKN2B	Regulación del ciclo celular	Enfermedades hematológicas malignas
Receptor de progesterona	Diferenciación y crecimiento	Cáncer de mama
Ácido retinoico y receptor B	Diferenciación y crecimiento	Carcinoma de colon y mama
THBS1	Inhibición de la angiogénesis	Carcinoma de colon, glioblastoma multiforme
TIMP3	Metástasis	Múltiples tipos de cáncer

Tomado y modificado de Martínez et al, 2003.

- **Evasión de la muerte celular.**
 - o **Inmortalidad en células neoplásicas**
 - c. Telómeros y Telomerasa**

Existen células en el cuerpo humano que tienen la capacidad de crecer y dividirse limitadamente como los fibroblastos. Estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que incluso en condiciones óptimas de crecimiento, estas células cesarán su división después de 50 a 60 duplicaciones para después envejecer y morir. Contrastando con las células neoplásicas se ha establecido en cultivo que dichas células proliferan indefinidamente y se dice que son inmortalizadas. La primera vez que se describió este límite o barrera entre la vida útil y la futura muerte celular fue en células normales en 1971 por Houck, Sharma y Hayflick, límite que en la actualidad lleva el nombre de Límite de Hayflick, intentando inmortalizar células de roedores (Houck et al., 1971).

Los cambios moleculares que tienen lugar durante el daño y/o adaptación celular han puesto de manifiesto, al menos, dos restricciones importantes que se deben superar para que las células se vuelven inmortales, y dichos cambios se producen en las células tumorales. Dentro de las restricciones para la inmortalización celular está la incapacidad de la maquinaria de replicación del ADN para replicar eficientemente los extremos 5' lineales, lo que conduce al acortamiento del cromosoma. En las bacterias, el problema se resuelve con una replicación circular. En las células humanas, los extremos de los cromosomas son secuencias de ADN repetitivas de 5-15 kb conocidas como telómeros. Los telómeros sirven para "cubrir" al ADN y son secuencias no codificante que se pierde durante la división celular normal sin consecuencia a la función normal de la célula. Sin embargo, debido a que la longitud del telómero se acorta con cada división celular, la proliferación indefinida es imposible porque, finalmente, la incapacidad de replica cromosómica termina en pérdida del ADN lo que es igual a pérdida de genes vitales. (Artandi & DePinho, 2010).

Los telómeros parecen estar alargados durante la gametogénesis como consecuencia de la actividad de una enzima llamada telomerasa (Figura 2). La actividad telomerasa se ha detectado en el tejido epitelial de ovario normal y se encuentra elevada en tejido tumoral, más no en tejido sano del mismo paciente. Esto implica que un mecanismo por el cual las células tumorales han superado el problema de acortamiento de los telómeros y han adquirido la capacidad de proliferar indefinidamente es a través de la regulación en la actividad telomerasa. El hallazgo de que la actividad de la telomerasa se encuentra casi exclusivamente en las

células tumorales es importante porque sugiere que esta enzima puede ser una diana terapéutica útil (Bearss, Hurley & Von Hoff, 2000; Armanios & Greider 2005).

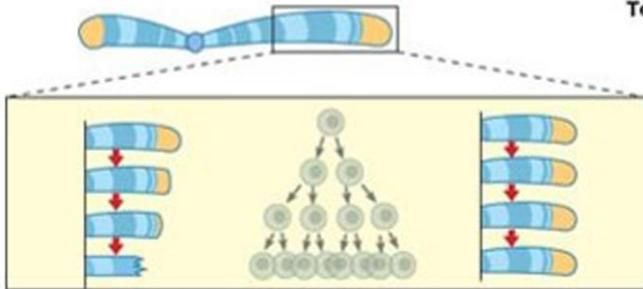
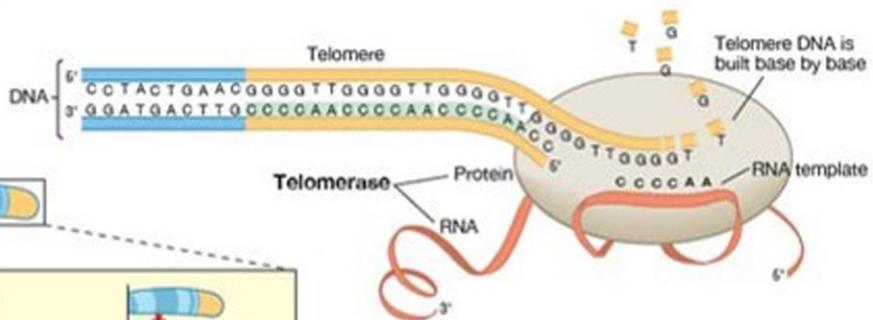
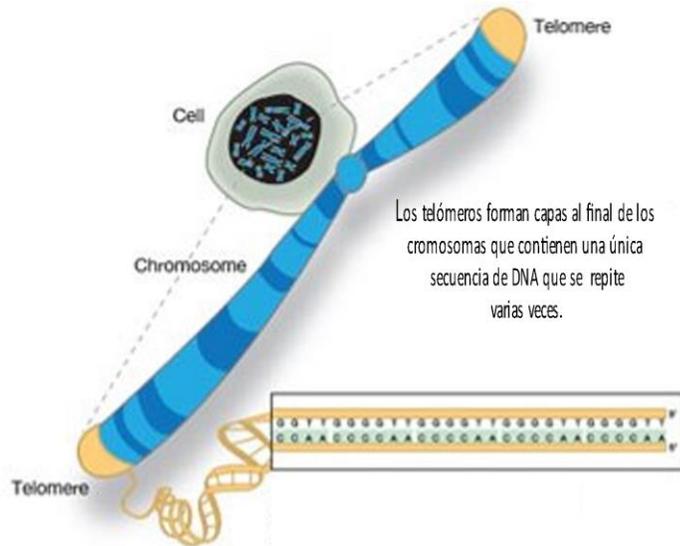
Terapias dirigidas a la supresión de la telomerasa eliminan una característica esencial para la supervivencia de las células tumorales y serían selectivas.

TELOMEROS Y TELOMERASA

1. Telómero= Del griego *telos* que significa "final" y *meros* "parte".

2. Los telómeros protegen al ADN en los cromosomas.

3. La telomerasa es una enzima encargada de proteger a los Telomeroso



Sin la telomerasa presente, los cromosomas se acortan en cada división celular. Finalmente el telomeros se pierde y el cromosoma presenta un severo daño.

La telomerasa mantiene la integridad de los telomeros. Esto hace posible que durante cada replicación se copie por completo a el cromosoma.

© The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2009
 Illustration: Annika Rohl

Figura 2. Función de la telomerasa

Tomado y modificado de http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/press.html

d. Ciclo celular y Genes supresores de tumores

Una segunda característica en la inmortalización celular es la pérdida del control en el crecimiento por eliminación de la actividad supresora de tumores. En general existen dos clases de genes que están frecuentemente mutados en cáncer: los oncogenes y los genes supresores de tumores. Los oncogenes son una variante oncogénica de los protooncogenes normales que han adquirido una ganancia de función, como resultado de mutaciones puntuales, reordenamientos cromosómicos, o la amplificación de las secuencias de protooncogen (Guo et al., 2014).

A pesar de la importancia de los oncogenes en la génesis de tumores, muchas de las propiedades alteradas de las células cancerosas también se atribuyen a la inactivación o pérdida de genes reguladores normales, conocidos como genes supresores de tumores. Estos genes juegan un papel importante en la supresión de la proliferación incontrolada, inmortalidad y capacidad tumoral. Tales propiedades supresoras de tumores se demostraron por primera vez en la década de los 60's, cuando Henry Harris regreso a células tumorales provenientes de ascitis de ratón altamente malignas a un estado no tumoral mediante la fusión de la célula maligna con un fibroblasto normal. Los resultados de este estudio indicaron que los factores presentes en las células normales podrían inhibir (o suprimir) la tumorigenicidad de células malignas. Aunque controvertido en el momento, la observación Henry Harris sugirió la existencia de ciertos factores celulares intrínsecos que podrían suprimir el desarrollo del tumor de una manera dominante (Harris et al., 1969).

El primer gen supresor de tumores que se identificó y caracterizó fue el gen de susceptibilidad de Retinoblastoma (Broadus, Topham & Singh, 2009).

Aunque inicialmente el gen p53 fue caracterizado erróneamente como un oncogén débil; más tarde se confirmó que era un supresor tumoral (Finlay, Hinds & Levine, 1989). A comienzos de 1990, p53 fue ampliamente reconocido como el gen supresor de tumor más frecuentemente mutado en los cánceres humanos. En el cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, y cáncer de cabeza y cuello, los alelos mutantes de p53 o la supresión de alelos de p53 se encuentran en el 40-50% de los casos (Hollstein, 1991).

La evidencia reciente sugiere que la inactivación de mutaciones en ambos genes supresores de tumores Rb y p53 produce inestabilidad del genoma. En consecuencia, la pérdida de la función supresora de tumores también parece ser un evento crítico en la inmortalización.

Para entender en qué punto las células neoplásicas pierden el control en lo que se refiere a proliferación y muerte celular, es necesario entender el ciclo celular.

El corazón de la proliferación es el ciclo celular, que se compone de muchos procesos que se deben completar de una manera específica, a tiempo y secuencial. En consecuencia, la regulación de los eventos del ciclo celular es un asunto multifacético y consiste en una serie de controles y equilibrios que monitorean el estado nutricional, el tamaño celular, la presencia o ausencia de factores de crecimiento, y la integridad del genoma. Estas vías de regulación del ciclo celular y las vías de transducción de señal que se comunican con ellos se complementan con los oncogenes y genes supresores de tumores.

La división celular se divide en cuatro fases: G1, S, G2 y M. Para las células eucariotas, el ciclo celular se ha definido como el intervalo entre la terminación de la mitosis en una célula y la finalización de la mitosis por una o ambas de sus células hijas (Baserga & Wiebel, 1969; Meeran & Katiyar, 2008).

Todo el proceso está marcado por dos eventos muy importantes: la replicación del ADN durante la fase S y la segregación de cromosomas durante la mitosis o fase M. De las cuatro fases del ciclo celular, tres pueden ser asignados a la replicación de las células y sólo la fase G1, y una fase quiescente relacionada, G0, son no replicables en la naturaleza. Una vez que las células entran en la fase replicativa del ciclo celular, adquieren el compromiso irrevocable de completar la división celular. Por lo tanto, las condiciones que llevan a la salida de G1 y la entrada en S son estrictamente reguladas, proceso que pierde su regulación con frecuencia en las células neoplásicas que presentan proliferación incontrolada (Meeran & Katiyar, 2008).

La progresión de ciclo celular de una fase a la siguiente está regulada por la activación secuencial y la inactivación de muchos "puntos de control" o "checkpoints" (Figura 3) que supervisan el estado de la célula, así como las señales ambientales (Murray, 1994). Los puestos de control se definen como un producto génico o un subconjunto de productos del gen mutado, que confieren al ciclo la capacidad de terminar dicho evento (Meeran & Katiyar, 2008). A fin de garantizar la correcta progresión del ciclo celular, las células pasan a través de un sinnúmero de puntos de control internos para verificar la correcta ejecución de un paso antes de proceder a la siguiente etapa (Murray, 1994).

Este movimiento a través del ciclo celular está controlado por dos clases de proteínas, las ciclinas y cinasas dependientes de ciclina (CDKs), que se asocian para formar una proteína quinasa que conduce el ciclo celular hacia adelante (Martínez et al., 2013). Al menos 8 ciclinas

y CDKs 12 se han identificado en células de mamíferos. El nombre "ciclina" deriva de la característica de elevación y caída en la abundancia de la ciclina.

Los diferentes miembros de la familia de CDK, en asociación con diferentes ciclinas, representan interruptores de llave en varios puntos en el ciclo celular. Estos complejos ciclina-CDK están regulados por eventos de fosforilación y de interacción de proteínas que controlan estrechamente el calendario y el alcance de la activación de CDK. Por ejemplo, en la fase G1, factores de crecimiento u otros estímulos inducen la producción de ciclina D1, que tras la asociación con CDK4 o CDK6 forma una cinasa activa. Estas cinasas entran en el ciclo celular mediante la fosforilación de la proteína retinoblastoma (pRb), y pRb provoca la liberación de factores de transcripción E2F y su respectiva expresión de E2F, permitiendo de este modo la progresión de G1 a la fase S (Sherr & Roberts. 1999).

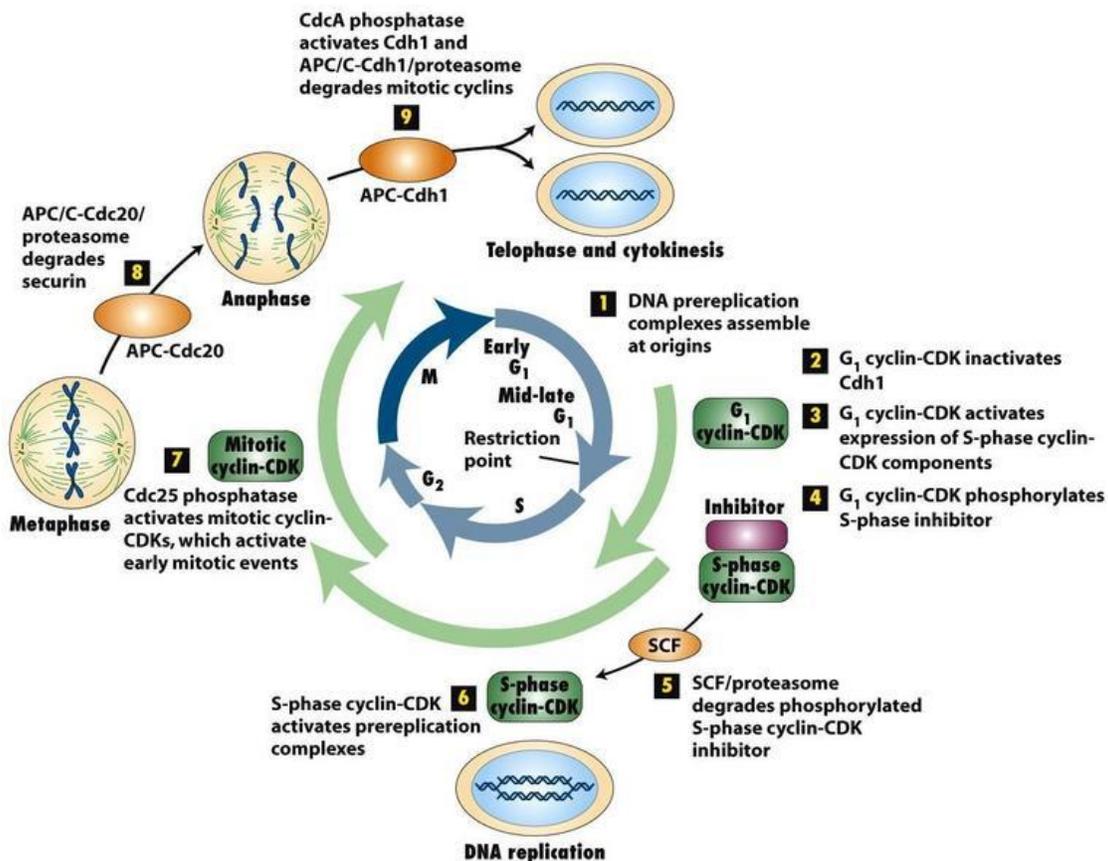


Figura 3. Ciclo celular y puntos de control. Ilustración que esquematiza los puntos de control que están involucrados en el daño al ADN. Cuando existe daño antes de entrar en la fase S, el encargado de regular este daño es ATR. La proteína p53 es activada por ATR y a su vez p53 activa a p21 conduciendo la detención de las células en la fase G1.

Tomado de *Molecular Cell Biology*, 6ª Edición. 2008

http://biolcell4350.wikispaces.com/file/view/Resumen_Todo_el_proceso.jpg/105605995/762x642/Resumen_Todo_el_proceso.jpg

La supresión de los puestos de control conduce a la inestabilidad genómica y una mayor frecuencia de mutación. Los mecanismos en la función de control revelan que un número de genes del punto de control están frecuentemente mutados en los cánceres humanos. Por ejemplo, las funciones supresoras de tumores p53 como un punto de control en el ciclo celular detiene la progresión del ciclo en G1 mediante la inducción en la expresión del gen p21WAF1 en presencia de ADN dañado. Debido a que p53 también promueve la apoptosis, la falta de p53 en estas células también las hace más resistentes a la apoptosis inducida por el daño de ADN (Shackelford, Kaufmann & Paules, 1999). Debido a que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos destruyen a las células a través de la apoptosis inducida por el daño de ADN, las células tumorales con p53 mutante también son más resistentes a las terapias convencionales (Lane, Cheek & Lain, 2010).

- **Generalidades de mecanismos de muerte celular**
a. Apoptosis (Muerte celular programada)

Existe un equilibrio entre la producción de células nuevas y la destrucción de células adultas. Esta destrucción ocurre durante la apoptosis.

El término apoptosis, del griego caída de las hojas de los árboles o los pétalos de las flores, es un término descrito por primera vez en 1972 por John F. Kerr, Andrew H. Wyllie y Alistair R. Currie utilizado para diferenciar la muerte que ocurre de forma natural o fisiológica durante el desarrollo de la muerte patológica por necrosis generada por un daño agudo. (Kerr, Wyllie & Currie, 1972, Lizarbe-Iracheta, 2007)

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada y de defensa contra células no deseadas o potencialmente dañinas, como células neoplásicas. (Lizarbe-Iracheta, 2007)

Morfología de las células apoptóticas.

Se han identificado diversos cambios morfológicos en microscopía óptica y de luz que ocurren durante la apoptosis, entre ellos se encuentran grupos de pequeñas de células, contracción e involución celular, picnosis y cariorexis, membrana celular intacta, cuerpos apoptóticos y no existe proceso inflamatorio. Debido a que la célula se fragmenta en pequeños cuerpos apoptóticos, los macrófagos fagocitan estos restos celulares y los degradan, lo que asegura que el contenido de los cuerpos apoptóticos no sea liberados en los espacios tisulares, evitando una respuesta inflamatoria. (Elmore, 2007)

Vías de la apoptosis.

Los mecanismos celulares y moleculares involucrados en el inicio y desarrollo de la apoptosis son variados, y dependen del estímulo inicial, lo que origina que existan dos vías principales que conducen a la apoptosis, la vía extrínseca y la vía intrínseca.

- *Vía extrínseca*

Se inicia por la estimulación de los receptores de muerte transmembranales como el receptor de Fas y el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1). Esta activación se da por la unión del receptor de muerte a su ligando Fas (FasL) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Posterior a esta activación, la molécula adaptadora asociada al dominio de muerte de Fas (FADD) y la procaspasa 8, son reclutadas para formar un complejo señalador de muerte (DISC). La procaspasa-8 sufre una escisión y pasa a su forma activada como caspasa 8, la cual es capaz de activar directamente a la procaspasa 3, romperla a su forma activa caspasa 3 e iniciar así la degradación celular.

Alternativamente la caspasa 8 rompe, y por lo tanto activa a Bid en tBid que llega a la mitocondria e inicia la vía de apoptosis mitocondrial o vía intrínseca. (Fulda, 2012) (Figura 4)

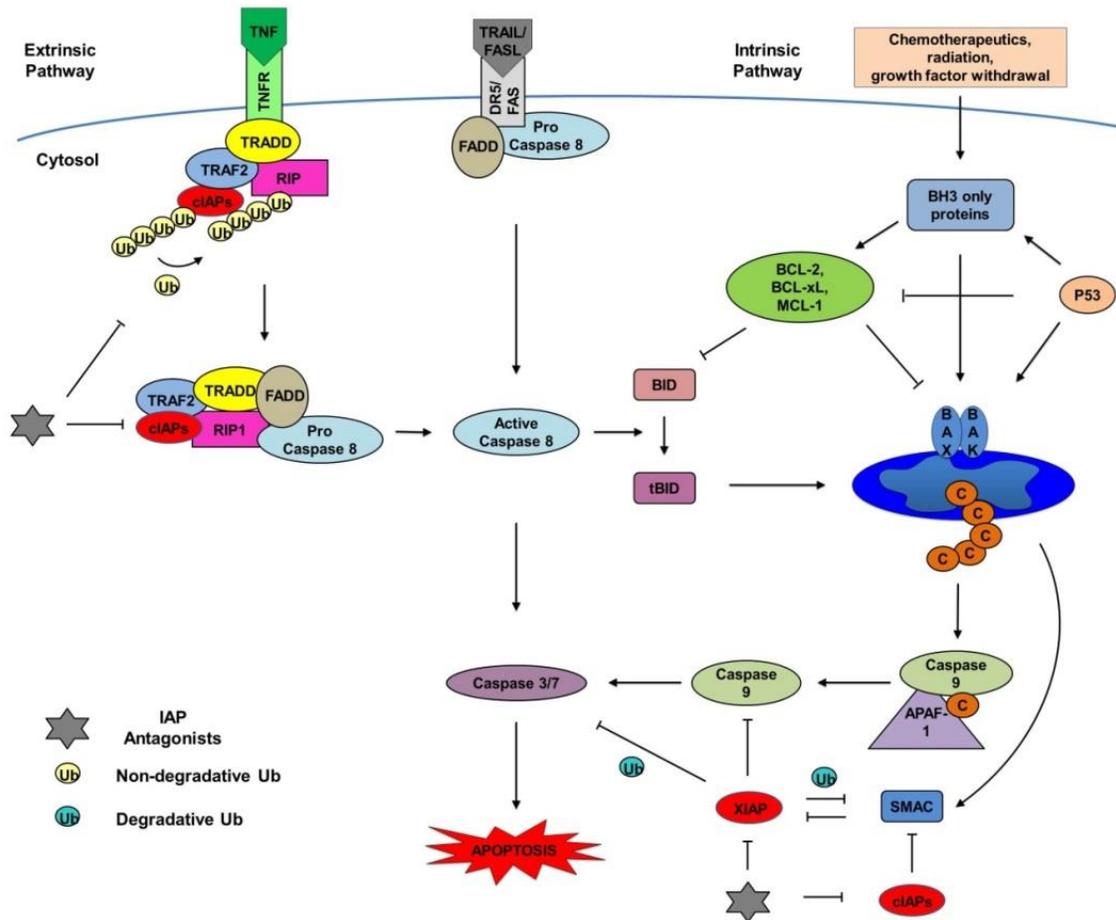


Figura 4. Vías Extrínseca e Intrínseca de la apoptosis.
Tomado de Márquez et al., 2013

○ *Vía intrínseca / Familia Bcl-2*

Esta vía se activa por estrés celular, especialmente por estrés mitocondrial causado por factores como daño nuclear o agentes químicos.

En esta vía se encuentran involucrados los miembros de la familia Bcl-2, que deben su nombre al primer miembro que fue aislado como un gen en el linfoma de células B (*B-cell lymphoma – Bcl-*), homólogo del represor de la apoptosis *ced-9* de *C. elegans*. (Figura 5) Esta familia consta de 19 miembros que se ha clasificado en tres grupos basándose en similitudes estructurales y funcionales. Cada miembro posee al menos uno de los cuatro dominios de homología con Bcl-2 (Bcl-2 homology domains, BH): BH1-BH4. (Adams & Cory, 2007)

Los miembros del grupo I, Bcl-2 y Bcl-X L, poseen actividad antiapoptótica y se caracterizan por tener los cuatro dominios BH (BH1-BH4). Además poseen una cola hidrofóbica en el C-terminal

que localiza la proteína en la membrana externa de la mitocondria. El grupo II consta de miembros de la familia de Bcl-2 con actividad proapoptótica, como por ejemplo Bax y Bak que tienen estructura similar a las del grupo I pero carecen del dominio BH4. Estudios de estructura y función sugieren que la actividad anti y proapoptótica está determinada por una región relativamente larga que incluye dos hélices que participan en el anclaje a la membrana. Los miembros del grupo III también tienen actividad proapoptótica. Todos ellos se caracterizan por la presencia de un único dominio BH3, además pueden o no tener región transmembrana. Los miembros más característicos son Bid, Bad, Bim, Bik. (Adams & Cory, 2007)

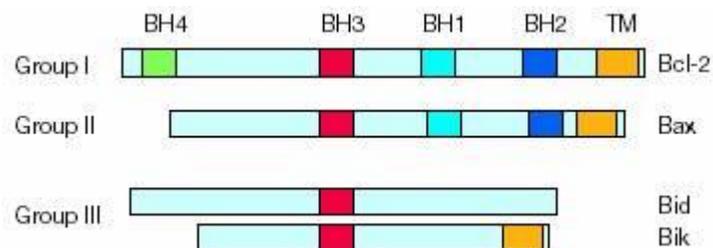


Figura 5. Familia Bcl-2
 Tomada de Díaz-Martín, 2013

La función de los miembros de la familia de Bcl-2 es regular la liberación de factores proapoptóticos, en particular el citocromo C, desde el compartimento intermembranal de la mitocondria hasta el citosol (Adams JM, 1998; Antonsson B, 2000).

En la vía intrínseca se lleva a cabo la oligomerización y traslocación del heterodímero Bak/Bax desde el citoplasma hacia la membrana mitocondrial externa, resultando en la formación de poros en la mitocondria. Este proceso desencadena una serie de eventos que paulatinamente llevarán a la muerte celular como la despolimerización de la membrana mitocondrial interna, permitiendo que se libere el citocromo C al citosol y después unirse a la molécula Apaf-1 (factor activador de la proteasa apoptótica) y a la caspasa 9, formando un complejo heptamérico llamado apoptosoma (Caspasa 9/Apaf-1/Cit C). Una vez formado el apoptosoma, en el citosol se activan las caspasas 3, 6 y 7, las cuales son moléculas efectoras de la apoptosis. Se ha observado que el aumento de especies reactivas de oxígeno, es capaz de alterar el estado basal de la mitocondria, sometiénola a estrés oxidativo, un evento que desencadena la vía intrínseca de la apoptosis. (Elmore, 2007) (Figura 2)

b. Radicales libres y especies reactivas de oxígeno

Definición y clasificación

Otro mecanismo que está involucrado en el control y regulación de la muerte celular incluyendo a la apoptosis y la autofagia, es el sistema redox. El sistema redox en la célula está determinado por el balance entre el rango de producción y la producción de oxígeno reactivo y/o especies de nitrógeno (EROS/RNS), incluyendo radicales libres como el ion superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo ($HO\cdot$), y los no radicales capaces de generar radicales libres (ej. H_2O_2). (Trejo-Solis, 2012)

Las ERO son necesarias para mantener la homeostasis celular. Estas especies normalmente existen en todas las células aeróbicas, en un balance con los antioxidantes bioquímicos exógenos y endógenos. (Dorado-Martínez et al., 2003)

Los radicales libres (RL) son moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón no apareado, pueden existir de forma independiente y debido a la inestabilidad de su configuración electrónica, son generalmente muy reactivos. Esta reactividad es la base de su toxicidad y de su vida media. En los sistemas vivos se generan muchos tipos de radicales libres, siendo las más conocidas las ERO, que incluyen a las especies radicales y a las no radicales. Las ERO pueden inducir apoptosis mediante la activación de caspasas, de genes apoptóticos y de enzimas líticas entre otras. (Dorado-Martínez et al., 2003)

Daño producido por los radicales libres

Cuando en un organismo existe un exceso de RL, prácticamente cualquier estructura biológica que lo integra (ADN, RNA, proteínas, lípidos, carbohidratos), puede convertirse en diana de la acción de éstas especies reactivas y resultar dañada. El daño causado por el ataque de las ERO puede originar lesiones en el ADN, pérdida de función de enzimas, incremento de la permeabilidad celular, disrupción de la señalización de la célula e incluso muerte celular por necrosis o apoptosis.

De este modo, el aumento en la concentración de ERO puede producir peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en los organelos y la membrana plasmática, oxidación de enzimas que contiene grupos sulfhidrilos, carbonilación y polimerización de proteínas, despolimerización de polisacáridos, hidroxilación de purinas o pirimidinas, y cortes de cadena sencilla o doble del ADN (Southorn & Powis 1988).

e. Apoptosis y su reducida sensibilidad

Debido a que la apoptosis sirve para eliminar a las células con un alto potencial neoplásico, las células cancerosas han evolucionado para evadir la apoptosis principalmente a través de dos mecanismos. En el primero de éstos, Bcl-2 que suprime la apoptosis, se sobreexpresa al ser colocado adyacente al promotor IgH. El oncogen Bcl-2 actúa como un punto de quiebre en translocaciones cromosómicas que con frecuencia se produce en los linfocitos B de células tumorales humanas. La clonación de este gen y la sobreexpresión en células B reduce la sensibilidad de estas células a la apoptosis y les permite sobrevivir bajo condiciones que normalmente causan la muerte celular (Kelly & Strasser, 2011). El segundo mecanismo que proporciona a las células cancerosas resistencia a la apoptosis es la supresión del receptor Fas. Al igual que con otros receptores, las mutaciones pueden ocurrir ya sea en el dominio de unión a ligando o en el dominio intracelular interfiriendo con la activación de la vía de señalización de muerte. Más recientemente un nuevo mecanismo para la supresión en la activación del receptor de Fas-receptor ha sido identificado, con el cuál las células cancerosas sintetizan receptores señuelo a la que se pueden unir ligandos que son incapaces de inducir la apoptosis (Ashkenazi & Dixit, 1999; Ashkenazi & Herbst, 2008).

- Vacunas contra el cáncer

Con el paso de los años ha ido evolucionando el conocimiento, o mejor dicho, “desinformación” de esta enfermedad. En un inicio el cáncer era poco común y asociado a personas mayores, pero cómo la tasa de mortalidad en población de mediana edad era elevada, pocos eran los casos reportados. Conforme el avance de la medicina y la terapéutica moderna fueron tomando mayor fuerza, la expectativa de vida creció en la población mundial, lo que hizo evidente enfermedades degenerativas como la diabetes y el cáncer, por lo que ahora surgía una interrogante ¿qué causa el cáncer? Aunque avancemos en tecnología con el paso de los años, poco sabemos del cáncer, sabemos que es una enfermedad multifactorial que incluye factores inductores y promotores los cuales ya han sido mencionado anteriormente como exposición a la radiación, una dieta inadecuada, virus y bacterias, entre otros, y hasta la fecha no existe un tratamiento, ni vacuna específica contra él, de momento solo se encuentran vacunas que están diseñadas a reforzar la capacidad natural del individuo para defenderse de células dañadas o

mutadas, a través de su sistema inmunológico, sin atacar directamente a estas células tumorales (National Cancer Institute, 2010).

Las vacunas contra el cáncer son medicamentos que pertenecen a una clase de sustancias conocidas como modificadores de la respuesta biológica. Los modificadores de la respuesta biológica trabajan al estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones y enfermedades. Hay dos tipos generales de vacunas contra el cáncer:

- a. ***Vacunas preventivas (o profilácticas)***, cuya finalidad es impedir que se forme el cáncer en personas sanas, ejemplo de ellas es la vacuna contra el VPH, virus relacionado al carcinoma cervicouterino; y
- b. ***Vacunas de tratamiento (o terapéuticas)***, cuya finalidad es tratar los cánceres ya existentes al reforzar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer. Una vacuna ya aprobada es la vacuna sipuleucel-T (Provenge®), para su uso en algunos hombres con cáncer metastático de próstata. Está diseñada para estimular una respuesta inmunitaria a la fosfatasa ácida prostática (*PAP*) antígeno que se encuentra en la mayoría de las células cancerosas de próstata. (Lollin et al, 2006).

ESTADÍSTICAS SOBRE EL CÁNCER INFANTIL

Aunque también en algunos casos el cáncer se presenta asociado a factores como el alcoholismo, drogadicción y tabaquismo ¿por qué entonces existe el cáncer infantil?

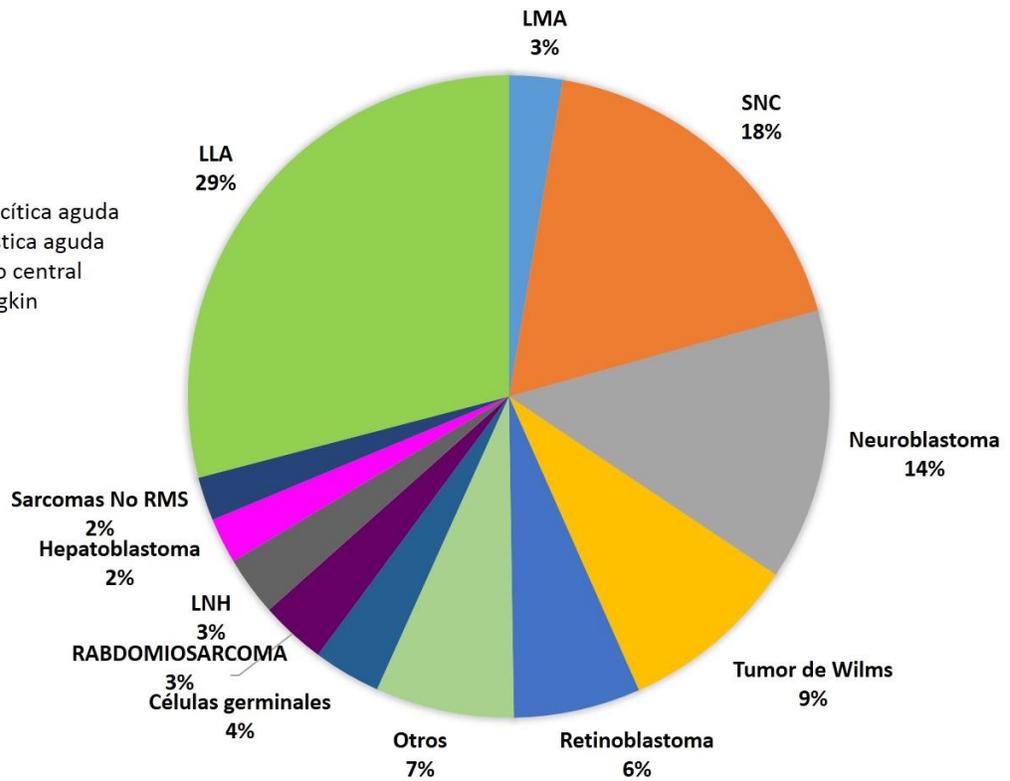
Podemos asegurar que el cáncer infantil se ha convertido en un fenómeno mundial que ha afectado a menores en todos los rincones del planeta, pero en estos casos la aparición de este se debe por lo general a variaciones genéticas antes del nacimiento del niño, o en sus primeros años de vida, en el momento en que sus células aún no están totalmente diferenciadas. En este momento las cifras de cáncer infantil no son muy altas, aunque representen la segunda causa de muerte en niños entre 3 y 14 años de edad, únicamente precedida por los accidentes, pero se estima que desafortunadamente con el paso del tiempo dicho número subirá considerablemente (American Childhood Cancer Organization, 2014). Se estima que tan solo en Estados Unidos en el año 2014 se reportaron 10,450 nuevos casos de cáncer y 1350 muertes por esta enfermedad en niños cuya edad iba desde el nacimiento hasta los 14 años, sumando 5330 casos nuevos y 610 muertes por cáncer en adolescentes (15-19 años). Si sumáramos el total de casos se representaría el 1% de todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en Estados Unidos (Ward et al 2014).

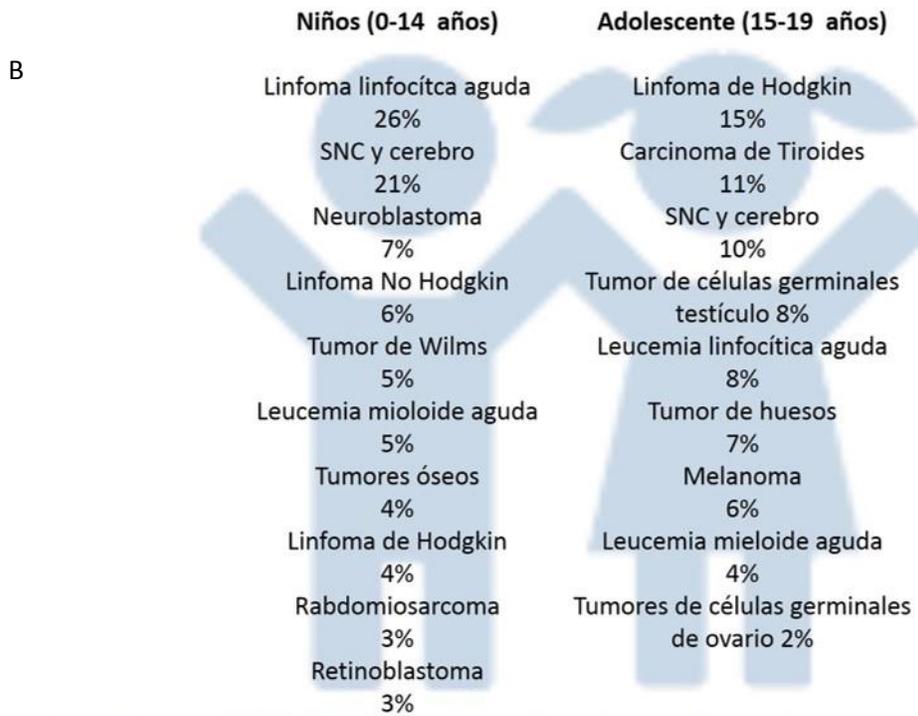
El cáncer infantil que presenta una mayor tasa de prevalencia es la leucemia linfoblástica (ALL) (26%), seguido de los tumores del Sistema Nervioso Central y cerebro (SNC) (21%), neuroblastoma (7%), y linfoma no Hodgkin (NHL) (6%). Por otro lado los tumores de tejido blando abarcan cerca del 9% de todas las neoplasias malignas en niños y adolescentes menores de 20 años, siendo el Rabdomyosarcoma el que presenta mayor prevalencia con un 3.5% del total de los sarcomas en niños y adolescentes (Figura 6 a y b) (Cancer in children: Incidence and mortality Federal Statistical Office, 2013; Merlino & Helman, 1999).

A

TIPOS DE CANCER MÁS FRECUENTES EN POBLACIÓN INFANTIL SEER 1986-1995

LMA: Leucemia miocítica aguda
LLA: Linfoma linfoblástica aguda
SNC: Sistema nervioso central
LNH: Linfoma no Hodgkin





Porcentaje de morbilidad hospitalaria de la población menor de 20 años, por principales tumores malignos según sexo 2011

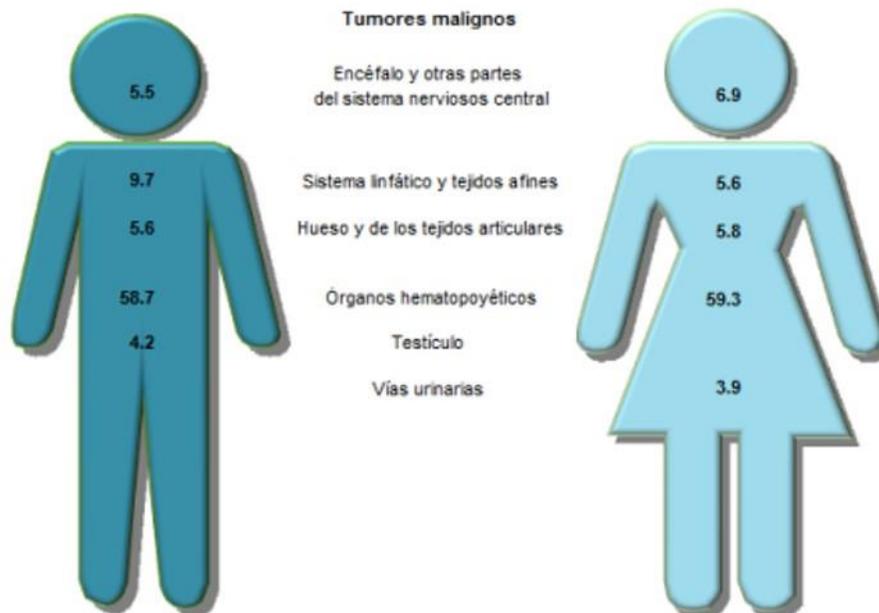


Figura 6. A. Distribución de neoplasias malignas en población infantil, donde se observa que el Rabdomiosarcoma representa el 3% de los subtipos de cáncer reportados en niños. B. Casos nuevos estimados de Cáncer en niños y adolescentes en Estados Unidos en el 2014 (parte superior) y en México (2011). Tomados y modificados de: INEGI 2011, OMS 2013 y Ward et al 2014.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) refiere que el Cáncer Infantil representa el cinco por ciento de todas las neoplasias malignas y cada año se incorporan 10 millones de casos nuevos, siendo la tasa de incidencia mayor entre los cuatro y nueve años de edad (OPS, 2012).

En México se estima que existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. La sobrevivencia estimada en México es del 56% después del diagnóstico (Secretaría de Salud, 2014; INEGI 2014).

El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED). México tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década (Secretaría de Salud, 2014).

De los casos en México, 45% son atendidos mediante seguridad social, 45% por la Secretaría de Salud (SSA) y 10% por el Instituto de Seguridad Social y de Servicios para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Actualmente México cuenta con 54 Unidades Médicas Acreditadas (UMA) para la atención de pacientes menores de 18 años con cáncer (Secretaría de Salud, 2013).

RABDOMIOSARCOMA

Generalidades y Etiología

El Rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor maligno de tejido blando. La primera descripción fue realizada por Weber en 1854. Sin embargo, su publicación "definitiva" es atribuida a Stout en 1946, 92 años después. (Weber, 1854; Stout, 1946).

Representan el 3.5% de todos los casos de cáncer en niños de 0 a 14 años y el 2% entre adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 20 años. En Estados Unidos se diagnostican cerca de 350 casos al año en niños menores de 21 años. (Arévalo-Casasola, 2008; Mercado-Celis, 2010) En México se calcula su incidencia anual promedio de 2.5 por millón y la proporción varón:mujer es de 2:1. En un estudio publicado en la Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social en dónde participaron seis hospitales de la ciudad México en un periodo comprendido entre 1980 y 1992 el Rabdomiosarcoma ocupó el décimo lugar con una incidencia de 205 casos (4.5%) con una población final reportada de 4595 casos, con un pico de edad entre los 2 y 3 años (Mejía-Aranguré et al 2005). Por otro lado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) ocupa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas (Rivera-Luna, 2002).

Se considera que su origen es a partir de células inmaduras que están destinadas a formar músculo esquelético estriado, algunos autores sugieren que los RMS comienzan a desarrollarse desde etapas tempranas en el feto, donde los rabdomioblastos también conocidos como mioblastos (células musculares primitivas) se encuentran en proceso de maduración y diferenciación, sin embargo estos tumores pueden originarse en lugares donde no se encuentra músculo esquelético como es el caso del tracto genitourinario donde el músculo esquelético normalmente no existe. Es probable que el tumor tenga un origen en las células mesenquimales progenitoras o células madre (*stem cell*) que poseen la capacidad de diferenciarse en un linaje muscular (evidencia demostrada con la fusión de los genes PAX-FOXO1). Más sin embargo, el RMS también se encuentra asociado con músculo esquelético presente en el tronco y/o extremidades (Saab R, et al., 2011; Fatih et al., 2013; Monroy-Prado et al., 2013; Wexler, Meyer & Helman, 2006; Prado López T et al., 2014). El hecho de que diferentes células sean capaces de generar un tumor sería la explicación de los diferentes subtipos de rabdomiosarcoma (Saab R, et al., 2011).

Localización.

Al RMS se le puede agrupar dentro de los tumores primarios de cabeza y cuello, que representan de un 35% a 40%; de este porcentaje 25% se desarrollan en órbita, 50% en sitios

para-menígeos y 25% en sitios no orbitarios para-manígeos, como el cuero cabelludo, cráneo, cara, mucosa bucal, orofaringe, laringe y cuello. Menos del 25% se origina en el tracto genitourinario y de éstos, son más frecuentes vejiga y próstata. En las extremidades se presenta un 20% y aproximadamente un 10% se presenta en tronco y otros sitios anatómicos. (Figura 7) (Maurer, Beltangady & Gehan, 1988; Maurer et al., 1993; Crist et al., 1995)

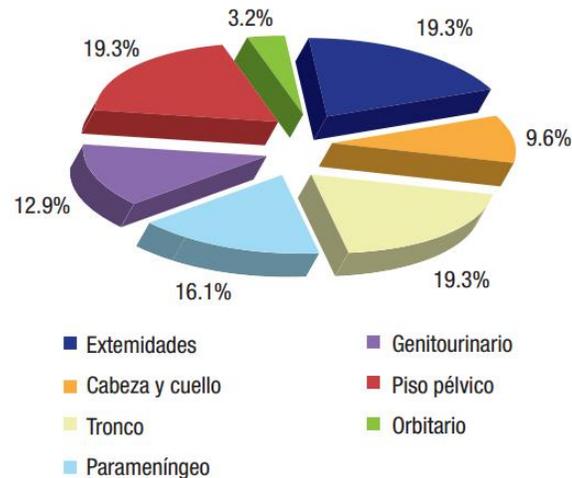


Figura 7. Localización anatómica del RMS. Modificado de Figueroa-Carbajal et al. 2010

Patrones de Diseminación

El RMS puede diseminarse de forma local, regional o a distancia.

- Extensión local.- El tumor infiltra o invade los tejidos situados en la inmediata vecindad del lugar en el que se originó.
- Extensión regional.- El tumor ha migrado a los ganglios linfáticos que drenan la zona en la que el tumor se originó. La probabilidad más alta de diseminación a los ganglios linfáticos se da en niños con tumores originados en las extremidades y en niños mayores (de 10 años de edad o más) con tumores paratesticulares.
- Diseminación a distancia.- El tumor migra a través de los vasos linfáticos y se aloja en otros sitios lejanos de la lesión (metástasis). Los lugares más habituales de diseminación a distancia del RM son los pulmones (39%), médula ósea (32%), los huesos (27%) y ganglios linfáticos (30%).

Es poco frecuente la diseminación del RMS al cerebro o a otros órganos como el hígado o el bazo. Alrededor de un 20% de los pacientes diagnosticados de novo tendrán metástasis a distancia en una o más localizaciones. (Wexler, Meyer & Helman, 2006)

Clasificación histológica.

El RMS está ubicado en la categoría de tumores de células pequeñas redondas y azules de la infancia, junto a otros tumores como el retinoblastoma, neuroblastoma, sarcoma sinovial, entre otros. Para poder diagnosticar por medio de su histología es necesario observar datos característicos de linaje miogénico esquelético como la presencia de rbdomioblastos o estriaciones de músculo esquelético por microscopía de luz. Es indispensable para clasificarlo por inmunohistoquímica proteínas de músculo esquelético como desmina, actina, mioglobina, proteína banda-Z, miosina y MyoD. (Figuroa-Carbajal et al., 2010)

De acuerdo a Horn y Enderline por sus características histológicas el RMS se ha clasificado en tres grupos: alveolar (RMSA), embrionario (RMSE) que incluye la variante botroide y el pleomorfo. (Figura 8) (Parham, 2001; Horn & Enterline, 1958)

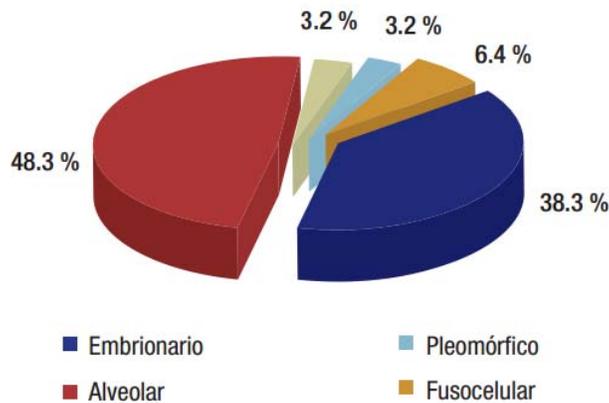


Figura 8. Variantes histológicas del RMS. Modificado de Figuroa-Carbajal et al. 2010

El RMSE es el más frecuente hasta en un 60-70% de los casos y es la principal variante en niños y adolescentes, con una edad promedio de 7.2 años y se asocia a un mejor pronóstico. (Arévalo-Casasola, 2008)

Clínicamente puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, incluyendo cerebro, hueso y corazón, pero es más común en cabeza y cuello (región orbital y parameningea) (35%), región

genitourinaria (región paratesticular) y extremidades. Puede presentar metástasis en un 10 a 20% de los pacientes (Pappo et al 1995, Egas-Bejar & Huh 2014).

Histológicamente se observa semejanza a varios estadios histológicos de la embriogénesis del músculo normal, pero este patrón es mucho más variable, alcanzando poca diferenciación. Las células que componen el tumor son fusiformes y pequeñas con un parecido a los mioblastos en desarrollo de un feto de 7 a 10 semanas y se encuentran agrupadas o dispersas en un patrón reticular y en ocasiones mixoide, siendo característico la presencia de mioblastos con posibilidad de observar figuras mitóticas. (Egas-Bejar & Huh 2014, Mercado-Celis, 2010)

Existe otra variante rara del RMSE, el RMS Fusiforme; que se presenta en un 3% de los casos y se localiza en la región paratesticular en pacientes pediátricos, es raro en cabeza y cuello, pero tiene un mejor pronóstico que el RMSE. (Arévalo-Casasola, 2008; Carroll & Nodit, 2013)

La neoplasia es firme y bien delimitada, con una pseudocápsula, y generalmente mide entre 4 y 6 cm. Histológicamente se compone por células fusiformes con un núcleo en forma de puro y nucléolos prominentes, citoplasma fibrilar eosinófilo con un borde celular distintivo parecido a un estadio tardío del mioblasto fetal. El estroma contiene una cantidad variable de fibras de colágena. (Carroll & Nodit, 2013)

El RMSA se presenta en pacientes adolescentes y adultos jóvenes, con una incidencia pico entre los 10 y 15 años de edad, con predilección por los tejidos blandos profundos de las extremidades (50% de los casos), pero se presenta en otros sitios con menor porcentaje como cabeza y cuello, tronco, pelvis y retroperitoneo. (Parham & Barr, 2013)

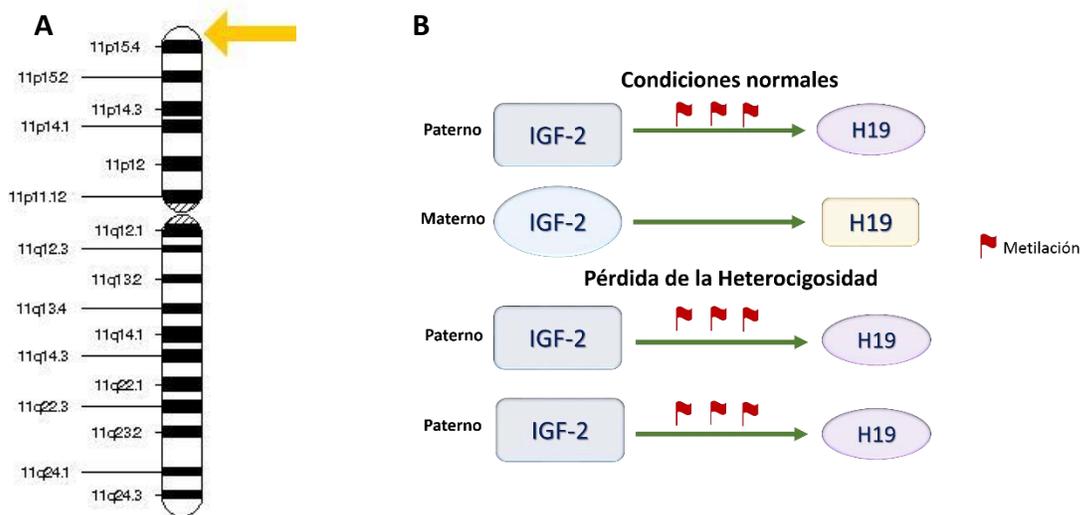
Clínicamente son más agresivos con mayor frecuencia de metástasis, recaídas tempranas y mala respuesta al tratamiento, quizá estas características sean dadas por las alteraciones genéticas que presentan, así como su capacidad invasiva como se verá más adelante (SEER, 2009).

Histológicamente está compuesto por células redonda u ovals, pequeñas y azules densamente compactadas, con o sin un patrón alveolar en un “espacio alveolar” similar a los alvéolos pulmonares fetales, caracterizado por la formación de septos fibrosos, en donde se puede observar mioblastos individuales. (Arévalo-Casasola, 2008; Mercado-Celis, 2010)

- *Evidencia genética.*
 - *RMS Embrionario*

Los casos de RMS embrionario muestran de forma característica evidencia de sobreexpresión del gen IGF-II localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Se cree que es el resultado de la pérdida del alelo materno y de la duplicación de alelo paterno. Parece ser que la expresión de las dos copias de este gen llevaría a un efecto de "sobredosis" en la que el exceso de IGF-II produciría una señal constante de inducción a la proliferación que permitiría a las células musculares preneoplásicas crecer de forma incontrolada, sin morir tras exponerse a condiciones ambientales de stress que en otra circunstancia serían letales. Este proceso es conocido como "pérdida de heterocigosidad". (Wexler, 2010, Minniti et al., 1994)

El fenómeno resulta en una "sobredosificación" de IGF-2* (Figura 9A). Normalmente solo una copia de este gen (habitualmente la del gen heredado del padre) es "activo", mientras que el otro permanece "silente" (se cree que una modificación química de la estructura del ADN próxima al gen, denominada "metilación", es la responsable de activar un gen y de desactivar otro gen supresor del crecimiento [H19] situado en su proximidad) (Figura 9B). En la mayoría de los RMS embrionarios, cualquiera de los dos genes está activado o bien se pierde la copia del gen materno y el paterno se duplica, siendo ambas copias "activas". Considerando que ello lleva a una señal de estímulo a la proliferación constante que induce a la célula a continuar creciendo y que evita su muerte en respuesta al stress ambiental al que en condiciones normales ha de enfrentarse.



* Figura 9. El IGF2 codifica para una proteína llamada "Factor de crecimiento insulínico tipo 2". Esta proteína juega un papel esencial en el desarrollo y crecimiento antes del nacimiento. Algunos estudios sugieren que esta proteína promueve el crecimiento y proliferación de las células en diferentes tejidos. Aunque el gen IGF2 se encuentra muy activo durante el desarrollo fetal, éste se encuentra menos activo en el cuerpo adulto. (Pavelic, Bukovic & Pavelic, 2002)

Existen otros tumores de tipo embrionario que comparten este fenómeno, como el tumor Wilms y el hepatoblastoma que mostraron la interrupción de genes en este locus. La interrupción puede ser causada por la pérdida de heterocigosidad (LOH) o pérdida de impresión (LOI). Si bien existen numerosos genes dentro de esta región, la mayor parte de la atención en esta región implica el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II). Otros genes supresores de tumores candidato, tales como H19 y p57 (CDKN1C), también se han localizado en 11p15 (Xia et al., 2002).

- *RMS Alveolar*

Muchos RMSA recuerdan microscópicamente a los alveolos pulmonares, aunque se ha descrito una variante sólida. Específicamente existe translocación en el 70-80% de los casos reportados. Esta translocación $t(2;13)(q35;q14)$ ocurre en un 60% de todos los RMSA, mientras que otra translocación $t(1;13)(p36;q14)$ ocurre en aproximadamente 20% de los casos

El mecanismo da cómo se genera esta translocación es cuando parte de uno de los genes PAX (con mayor frecuencia el gen PAX3 localizado en el cromosoma 2 y menos frecuentemente el gen PAX 7 situado en el cromosoma 1 se fusiona con una porción del gen "forkhead" (FKHR localizado en el cromosoma 13) creando un nuevo gen "híbrido" PAX-FKHR $t(2;13)(q53;q14)$ que activa genes de estimulación del crecimiento que en otras circunstancias permanecerían "silentes" e inactiva genes de inhibición del crecimiento habitualmente activos (Figura 10 a y b); ya que PAX-FKHR es una proteína pleiotrópica de fusión que estimula la proliferación, induce la angiogénesis, inhibe la apoptosis; activa el programa miogénico e inhibe simultáneamente la diferenciación terminal, esta fusión de genes juega un papel crucial como factor de riesgo para proliferación celular, invasión y metástasis (De Giovanni et al 2009).

Dado que este gen híbrido anormal se detecta únicamente en casos de RMSA, su identificación es de gran utilidad en el diagnóstico, pudiendo ser además utilizado en el futuro como diana potencial en inmunoterapia. (Mercado-Celis, 2010; Hu, Yuan & Wang, 2013; Ahn, 2013; Linardic, 2008)

Sin embargo existe evidencia que soportando la teoría de que los Rbdomiosarcomas se originan de los mioblastos, esto por presentar también una translocación $t(2;13)$ y $t(1;13)$ como los RMSA, en dónde PAX3 es requerido para la expresión de MyoD durante la embriogénesis del ratón y de manera semejante PAX7 es expresado en el desarrollo del dermamiotomo a partir del cual las células miogénicas son originarias (Saab et al, 2011).

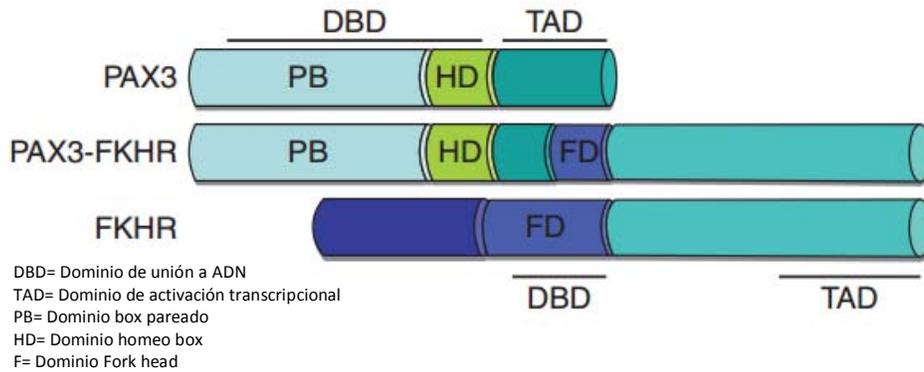


Figura 10a. Representación esquemática de las proteínas PAX3 y FKHR y sus productos de fusión t(2;13) en el RMSA. Existe una unión ADN amino terminal de PAX3 que se une a la porción carboxilo terminal de FOXO1 provocando activación transcripcional. Modificado de Saab R et al., 2011

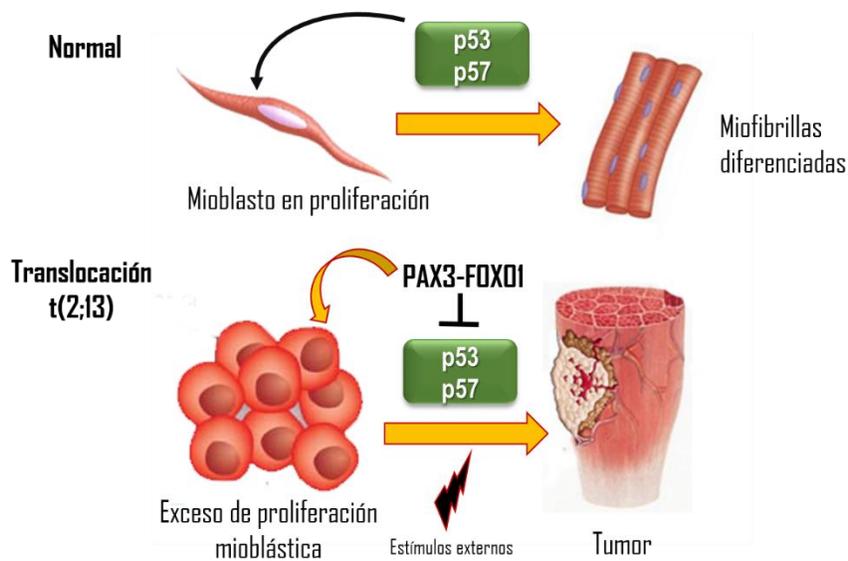


Figura 10b. Modelo en el cual la fusión PAX3-FOXO1 desencadena la tumorigénesis del RMSA. Modificado de Roeb W et al. 2007

o *Evasión de la muerte celular en rhabdomyosarcomas.*

Se han demostrado casos de resistencia a la activación de TRAIL en células de RMS, atribuidos a diferentes mecanismos. Por ejemplo altos niveles de proteínas antiapoptóticas como cFLIP o Bcl-2 se han ligado a su resistencia, así como las caseína serina/treonina cinasas

I y II que han sido reportadas como bloqueadores de TRAIL por interferir con el reclutamiento de FADD y procaspasa-8. (Fulda, 2012; Peteak et al., 2000)

Un estudio inmunohistoquímico reveló que la proteína anti apoptótica Bcl-2 se encontraba sobre expresada y que la proteína pro-apoptótica Bax se encontraba sub expresada y que aquellos pacientes que expresaban Bax estuvieron asociados con un incremento en la quimiosensibilidad de RMS a doxorubicina y actinomicina D. Los altos niveles expresados en Bcl-2 pueden conferir resistencia al tratamiento, esto se debería al bloqueo de la vía de activación mitocondrial apoptótica. (Fulda, 2012)

Se han encontrado otras alteraciones a nivel molecular en ambos tipos de RMS que involucran genes supresores de tumores como p53 y Rb1.

Estudios en células de RMS mediante cultivo celular muestran mutaciones en p53 (arriba del 60%). Otras mutaciones encontradas en el mismo estudio muestran que una mutación en CDKN2A[†] está presente en líneas celulares de RMS, encontrándose tan solo en un 25% en los tumores primarios (Iolascon et al 1996).

En cambio estudios en animales han demostrado que existe una proteína p53 deficiente cuando KRAS[‡] se encuentra sobreexpresada, esto en RMS de tipo pleomórfico (Rubin et al, 2011). Mientras que otro estudio sustenta que existe una relación directa entre el RMS de tipo embrionario y el pleomórfico, en donde variables mutantes de p53, Ptch1 o Rb1 en células satélites son los responsables de que exista una desdiferenciación dando origen a la neoplasia, sugiriendo así que el RMS embrionario se origina a partir de mioblastos que expresan estos marcadores propios de células satelitales (Tsumura et al 2006).

[†] **El inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina**, también denominado CDKN2A o p16 es una proteína supresora de tumores codificada en humanos por el gen CDKN2A. p16 tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular. Las mutaciones en p16 aumentan el riesgo de desarrollar diversos cánceres, especialmente melanomas. Información disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1029>

[‡] **El gen KRAS** elabora la proteína KRAS que participa en las vías de señalización celular, el crecimiento de las células y la apoptosis celular. Información disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=652256>

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CONTRA EL RABDOMIOSARCOMA

El tratamiento de los niños con RMS se centra en conseguir un "control local" y un "control sistémico". El control local hace referencia a la erradicación permanente del tumor primario. Esto se lleva a cabo mediante extirpación quirúrgica o irradiación del tumor o ambos, y de cualquier área cercana afectada, añadiendo además tratamiento quimioterápico. El control sistémico implica la eliminación permanente de las micrometástasis invisibles o de las metástasis visibles, mediante quimioterapia o cirugía o radioterapia.

Los tratamientos quimioterápicos del RMS se administran por vía intravenosa. La mayoría de los pacientes con RMS reciben tratamientos de 6 a 12 meses de duración (en algunas ocasiones puede prolongarse a 15 meses). La quimioterapia se administra por lo general en 2 a 5 o incluso 10 ciclos diarios cada 3-4 semanas. Algunos fármacos quimioterápicos pueden suministrarse semanalmente. (Crist et al., 2001)

De los esquemas terapéuticos para el manejo del RMS se incluyen con buena respuesta medicamentos como la vincristina (V), actinomicina (A) y ciclofosfamida (C) los cuales han continuado mostrando eficacia a través de los estudios realizados. Estos fármacos han sido combinados con otras drogas como adriamicina (ADR), cisplatino (CDDP), ifosfamida (IFOS), y Ectopósido (VP-16). En la actualidad la quimioterapia con VAC continua siendo la pauta recomendada por el IRSG como "gold standard" para niños con RMS. (Figueroa-Carbajal, 2010)

La vincristina es un fármaco antineoplásico suministrado a los niños con RMS perteneciente al grupo de los agentes dirigidos contra los microtúbulos derivados de los alcaloides de la Vinca, cuyo mecanismo de acción lo ejerce a través de alterar los microtúbulos que componen el aparato del huso mitótico, facilitando el arresto en metafase en las células en división. Debido a que los microtúbulos están involucrados en muchas funciones no mitóticas como la quimiotaxis, transporte intracelular, procesos secretores y transmisión de señales por receptores puede afectar a células neoplásicas y no neoplásicas en las fases G1 y S del ciclo celular además de la mitosis. Estos efectos secundarios involucran a neuropatías periféricas[§]. (INP, 2008)

La actinomicina D o dactinomicina es un antibiótico con efecto antitumoral derivado de *Streptomyces*. Su estructura constituida por un cromóforo de tres anillos adheridos a dos cadenas cortas de péptidos idénticas le permite intercalarse entre los pares de bases de ADN con preferencia por la guanina (Povik, 1991). Esta unión al ADN resulta en inhibición del ADN y la síntesis de proteínas (Cooper, 1977)

[§] *Neuropatía periférica*. Debilidad en las manos y en los nervios de los pies secundarios al tumor, habitualmente reversible.

La toxicidad de la actinomicina D puede ocasionar mielosupresión grave, principalmente afectando a los leucocitos (Frei, 1974). Náuseas, vómito, alopecia y mucositis son efectos comunes. La función hepática puede ser comprometida en uso prolongado de actinomicina D. Las reacciones en piel pueden manifestarse como edema, induración, comezón, dolor y eritema. (INP, 2008)

La ciclofosfamida pertenece a los agentes alquilantes del ADN subgrupo de las mostazas nitrogenadas, por lo general es suministrada en combinación con vincristina y dactinomicina, o vincristina y doxorubicina, o vincristina-actinomicina y con ifosfamida. La ciclofosfamida puede causar daño en la vejiga con efecto antidiurético similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y la presencia de sangre en la orina. (INP, 2008)

La toxicidad limitante es la mielosupresión que ocurre entre el día 9 y 15, con recuperación al día 21. La náusea y el vómito suelen presentarse 4 a 8 horas después de finalizada la administración. En los varones puede presentarse azospermia y oligospermia. (Grochow, 2001) Por otro lado la doxorubicina (adriamicina) puede producir lesión cardíaca, especialmente con dosis altas (acumulativas). (INP, 2008)

En términos generales los efectos secundarios más habituales que pueden aparecer (en mayor o menor grado) incluyen caída del pelo, náuseas y vómitos, pérdida del apetito, fatiga, úlceras orales y bajos recuentos de células sanguíneas. La disminución del recuento de células sanguíneas es el efecto secundario que limita en mayor medida la posibilidad de suministrar quimioterapia de forma continuada y prolongada (tal y como se trataría una infección) y es uno de los más peligrosos. (Koscielniak, 1999)

La hepatomegalia, aunque es un efecto secundario poco frecuente, resulta potencialmente fatal en especial en niños menores de 3 años. El cuadro se caracteriza por hiperbilirrubinemia, ascitis, coagulopatía e inversión del flujo portal en el estudio ecográfico con Doppler. El ajuste de las dosis de fármacos quimioterápicos según la edad del paciente parece reducir el riesgo de hepatopatía. (Arndt, 2004)

A pesar del tratamiento multidisciplinario la supervivencia post-recaída de la mayoría de los pacientes con recidiva de RMS es desalentador. El 95% de las recidivas tienen lugar dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico. Con la excepción de un pequeño grupo de aproximadamente el 20% de los pacientes con recidiva del tumor, la supervivencia a los 5 años se aproxima al 50%, la mitad de los pacientes con RMS recurrente fallecerán durante el primer año tras la aparición de la recidiva y el 90% en los 5 años posteriores a la recidiva. (Pappo, Andersen & Crist, 1999)

NUEVAS PROPUESTAS EN EL TRATAMIENTO DEL RABDOMIOSARCOMA

¿Qué hay de nuevo en las opciones terapéuticas en el esquema tradicional viejo para tratar al Rabdomiosarcoma? Para contestar esta pregunta debemos saber qué hace más de 500 años ya existía el concepto de tratamiento anticancerígeno con fármacos (antineoplásicos), sin embargo, el uso de fármacos como tratamiento sistémico para neoplasias malignas no se documentó sino hasta 1865, cuando Lissauer administró arseniato de potasio a pacientes con leucemia observando efectos positivos. (Bravo-Gómez, 1998)

Aunque en la actualidad se han identificado drogas para fines anticancerígenos y se conocen más de un centenar que poseen esa capacidad, no se ha podido establecer al 100% medicamentos que afecten solamente a aquellas células neoplásicas, ignorando a las células normales o presentando una menor agresividad contra ellas. Se ha demostrado que aunque la mayoría de estos fármacos no tienen la capacidad de suprimir por completo el cáncer, si la tienen para prolongar la vida del paciente por muchos años, lo cual en términos clínicos es una gran ventaja, pero como ya se mencionó antes, la calidad de vida de los pacientes por los efectos secundarios se ve mermada.

Los avances terapéuticos han logrado que diversas líneas de investigación se enfoquen en el descubrimiento, síntesis y caracterización de nuevos fármacos antineoplásicos, para obtener una mejor actividad para dicho fin, como son: a) selectividad del compuesto a neoplasias específicas, b) selectividad a grupos tumorales de estirpes celulares similares o en definitiva contra diferentes tipos de cáncer, c) reducir efectos secundarios tóxicos como alteraciones tisulares, celulares, daño subcelular o metabólico y reacciones de hipersensibilidad.

En el campo de la oncología pediátrica uno de los mayores retos en ensayos clínicos es tratar de identificar quiénes son los candidatos más fuertes para probar las nuevas drogas, esto asociado a que por si fuera poco existe un limitado número de pacientes pediátricos y además solo aquellos posibles fármacos que sean más prometedores en el tratamiento pueden ser evaluados en un ensayo clínico.

Es importante considerar que para llegar a un ensayo clínico pediátrico debe existir una justificación del por qué utilizar el nuevo fármaco, lo que debe incluir el mecanismo de acción propuesto y su eficacia en estudios previos tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, en ocasiones se partirá de ensayos clínicos que ya se encuentren disponibles en adultos lo que pudiera ayudar con datos como la dosificación y la farmacocinética de dicho fármaco, y si por ejemplo tuviéramos dos fármacos nuevos y uno de ellos contara con estos datos y el otro fuera

completamente desconocido, se daría prioridad para realizar un ensayo aquel fármaco que ya tuviera estudios previos.

Citando algunos ejemplos de estos ensayos clínicos encontramos reportes en donde se ha comparado la eficacia del tratamiento VAC y otros fármacos, obviamente tratando de aumentar el rango de supervivencia y disminuir los efectos adversos. El COG D9803** incluyó pacientes al azar con RMS de riesgo intermedio utilizando VAC versus VAC alternando con ciclofosfamida, vincristina y topotecan (VTC). De un total de 617 pacientes con una mediana de seguimiento de 4,3 años, la supervivencia libre de fracaso de 4 años fue del 73% con VAC y 68% con VAC / VTC. El resultado entre ambos protocolos fue similar a pesar de una disminución del 20% en la dosis total de ciclofosfamida en el protocolo VAC / VTC (30,8 frente a 25,1 g / m²) (Arndt *et al* 2009).

De manera simultánea con COG D9803, el COG D9602†† realizó un estudio en donde reducía el tratamiento en pacientes con RMS de bajo riesgo. En este estudio dividió a los pacientes en dos subgrupos; subgrupo A (pacientes de bajo riesgo con RMSEmbrionario, estadio 1 grupo I/IIA, estadio 1 grupo III orbitario, estadio 2 grupo I) quienes recibieron VAC y el subgrupo B (pacientes con RMSEmbrionario estadio 1 grupo IIB/C, estadio I grupo II no orbitario, estadio 2 grupo II, estadio 3 grupo I/II) quienes recibieron 13 ciclos de VAC pero con una dosis de ¼ ciclofosfamida (28.6 g/m²). El resultado del estudio arrojó que la eliminación de ciclofosfamida presentaba una supervivencia libre de fracaso del 81% en el subgrupo A, comparada con el 85% del subgrupo B quienes presentaron una supervivencia libre de fracaso a 5 años (Raney *et al* 2011).

En estudios semejantes realizados por The International Society of Pediatric Oncology (SIOP) y el grupo Malignant Mesenchymal Tumor (MMT) se comparó el tratamiento estándar (VAC) contra quimioterapia intensa en pacientes de alto riesgo no metastásicos utilizando ifosfamida, vincristina y dactinomicina (IVA). De este grupo de pacientes 385 fueron aleatorizados asignándoles IVA o IVA alternando con carboplatino, ectoposido y vincristina (CEV) e ifosfamida, vincristina y ectoposido (IVE), como era de esperarse al incrementar los agentes quimioterapéuticos aumento la toxicidad y por el contrario no mejoró la supervivencia de los pacientes (Oberlin *et al* 2012).

Como lo he mencionado la ciencia ha avanzado mucho en el transcurso de los años y mientras más investiguemos, menos sabemos; pero eso no implica que los conocimientos nuevos no

** Children's Oncology Group Study D9803

†† Children's Oncology Group Study D9602

sean utilizados para un fin benéfico, por ejemplo en estudios realizados en los pasados diez años se han asociado moléculas blanco para nuevos fármacos que, muchos de ellos se encuentran en fase experimental tanto *in vitro* como *in vivo*, prometiendo ser buenas opciones terapéuticas, tal es el caso del PDGFR-A^{††} receptor con actividad de tirosina cinasa que ha sido asociada en pacientes con RMS de tipo alveolar y que podría estar involucrado en la disminución de la sobrevida de estos pacientes (Blandford et al., 2006; Arndt & Crist, 1999) Estudios utilizando Imatinib (fármaco que inhibe directamente a Pdgfr-a) presentan una disminución significativa en el crecimiento del tumor en rabadomiosarcoma alveolar en vivo en modelos de ratón, teniendo el inconveniente que las pruebas son en modelos animales, por lo que los autores sugieren estudios posteriores en humanos para determinar su efecto sobre el tumor y los posibles efectos adversos (Taniguchi et al 2008).

Dentro de los grupos de investigación existe un auge por estudiar moléculas con actividad de tirosina cinasa, siendo la familia RTK's^{§§} una de las más estudiadas y con mayor relevancia clínica.

Los RTK's se compone de 4 miembros: EGFR (HER1, ErbB1), ErbB2 (HER2, neu), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4) y dentro de sus principales actividades se encuentra la proliferación celular, la motilidad, diferenciación y supervivencia (Yarden et al 2001); por lo que se han asociado con transformación oncogénica, crecimiento tumoral y migración en algunas neoplasias malignas muy conocidas como el cáncer de mama, sin dejar aún lado algunos subtipos histológicos de rabadomiosarcoma (Cen et al 2007; Rees et al 2006).

Aunque no existen grandes series de estudios que hablen del RMS y RTK's, se estima que la expresión de EGFR ha sido identificado en el 47% de los RMS pediátricos y que la activación en las mutaciones y/o la sobreexpresión del EGFR en las células tumorales promueve la angiogénesis, proliferación celular, motilidad celular, adhesión y capacidad metastásica del tumor, además de que se le ha asociado con una incremento en la resistencia a la quimioterapia y un peor pronóstico en diversos tumores (Ganti et al 2006; Armistead et al 2007).

En términos de priorización de objetivos en el estudio de RTK's, hay una necesidad de entender la base genética detrás de la activación de los mismos en específicas vías de señalización en las células de RMS. La investigación genética de mutaciones de los RTK's o el análisis de las vías de señalización rio abajo pueden ayudar a determinar qué candidatos

^{††} Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas-A

^{§§} Receptores Tirocina Cinasa (RTK por sus siglas en ingles)

terapéuticos podrían tener efectos mayores en las células de RMS. Es evidente que hay un gran camino por recorrer y que existen números RTK's que podrían utilizarse como blancos terapéuticos y que ameritan estudios posteriores ya sea como agentes únicos o en combinación con los ya actuales o con nuevos fármacos y, quizá a medida que vayamos ampliando nuestro conocimiento de vías de comunicación celular es cuando podríamos pensar en una terapia dirigida y personalizada que brinden opciones mejoradas en los pacientes con RMS inclusive en aquellos de grupos de alto riesgo.

EL RABDOMIOSARCOMA EN CENTROAMÉRICA

Desgraciadamente existe muy poca información acerca de esta neoplasia en países en vías de desarrollo o pocos desarrollados incluyendo a México y Centroamérica. De los pocos estudios relacionados al tema se encuentra un estudio que abarca centros de atención oncológica pediátrica miembros de la *Sociedad Americana de Hematología y Oncología Pediátrica* (ASPHO) como son: el Hospital Nacional Pediátrico de Costa Rica; El Hospital Nacional Infantil Benjamin Bloom de El Salvador; Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala; el Hospital Materno Infantil de Honduras; Hospital de Niños “La Mascota” de Nicaragua y el Hospital Infantil de Panamá. Datos del Hospital de Especialidades Pediátricas de Panamá también fueron incluidos en este estudio.

Dentro de este estudio encontramos que se diagnosticaron un total de 791 pacientes con sarcoma entre el 1º de Enero de 2000 al 31 de Diciembre de 2009 (seis pacientes fueron excluidos de este estudio debido a que el sarcoma fue un tumor secundario a otro primario) (Friedrich et al 2013).

De estos 785 pacientes, 240 fueron diagnosticados con RMS (30.57%) y al ser divididos en pacientes que vivían en países con bajos recursos y pacientes que vivían con recursos medios, una alta proporción (29%) de los de bajos recursos presentó enfermedad metastásica, contra un 18% de los que vivían en países de recursos medios. En este estudio también fue posible observar que existe una incidencia mayor de RMS de tipo Alveolar en Guatemala (48%) comparando con el resto de los países que integraron el estudio (17% El Salvador, 22% Nicaragua, 27% Costa Rica, 28% Honduras y 29% Panamá) y una mayor predilección por hombres con una media de edad de 5.9 ± 0.7 a 6.4 ± 0.3 , predominando en conjunto el patrón histológico Embrionario (Friedrich et al 2013).

Gracias a este tipo de estudios se obtiene una oportunidad excelente de examinar la interfaz entre la disponibilidad de recursos y los resultados estadísticos de la presencia de estos tumores pediátricos, aunque para ser sinceros los resultados de estos estudios muestran una diferencia significativa debido a los déficits de infraestructura y dificultades en la implementación de la atención multidisciplinaria.

El tratamiento del cáncer infantil requiere atención multidisciplinaria de alta complejidad; mejora de los resultados observados en las últimas décadas en los países de altos ingresos sólo pueden interpretarse bajo esta premisa, y los mismos principios deben guiar el desarrollo de programas de cáncer pediátrico en los países con recursos limitados. Por lo tanto, centros en

países de ingresos medios tienen que entender las características únicas, identificar los puntos fuertes y limitaciones, y desarrollar iniciativas por etapas para la creación de capacidad racional y mejora de los resultados (Friedrich et al 2014).

REFLEXIÓN: CONCIENTIZAR LA MEJOR ARMA PARA PREVENIR.

Esta situación no puede seguir así, por lo que todos nosotros debemos tomar partido y comenzar a hacer de nuestro país un lugar mejor para vivir, cada uno de nosotros tiene la obligación de crear un México más humanitario y solidario, en la que todos los ciudadanos tenemos los mismos derechos y deberes, y en donde nada está por encima de la integridad de cada persona.

Lo más importante que debemos tener en cuenta es que la salud es más importante que cualquier cantidad de dinero, y no se justifica que cientos de personas y especialmente niños mueran al año por falta de recursos. Actualmente cuando se supone que la sociedad esta tan avanzada no nos hemos dado cuenta que el futuro de la humanidad depende de los seres que hoy en día están muriendo a causa de una injusticia.

También es necesaria la concientización sobre todo de las madres, para que tengan cuidados especiales en el momento del desarrollo del feto; no consumir drogas o bebidas alcohólicas, comer bien, evitar el estrés, dormir, entre otros; estos factores pueden ser de gran utilidad en el momento de prevenir futuras enfermedades para el niño y por consiguiente lograr una buena calidad de vida para el menor.

Muchos de los errores que se cometen en el momento de enfrentar este tipo de circunstancias se deben a la gran desinformación que existe en varias de las regiones de nuestro país, así que por este motivo sería bueno dar a conocer todos los pormenores de dicha situación, no solo a las grandes ciudades sino a toda la comunidad, para lo cual por ejemplo, se podrían realizar campañas de curación y prevención del cáncer por vía televisiva, radial, periodística, etc; con el fin de lograr disminuir la tasa de mortalidad infantil por dicha causa, existente en este momento. Asimismo es primordial que la realización de este tipo de planes no solo se quede en palabras, por el contrario lo que se necesitan son acciones que lleven al mejoramiento de la situación actual.

Aunque VAC ha sido el tratamiento estándar del RMS por más de cuatro décadas hoy en día se está prestando cada vez más atención a la dosificación de acorde con la edad, esto debido a la toxicidad relacionada con la quimioterapia, ya que se sabe que pacientes menores de 1 año presentan un resultado desfavorable en términos de toxicidad con el tratamiento que aquellos pacientes en el rango de 1-10 años (Malempati *et al* 2011; Arndt *et al* 2004). En un estudio multicéntrico de 4567 pacientes se observó que aquellos pacientes menores de un año

presentaban mayor riesgo de presentar hepatotoxicidad provocada por VAC a pesar de disminuir la dosis (Langholz *et al* 2011).

Por otro lado el grupo de los adolescentes no se queda atrás, en un estudio de RMS de riesgo intermedio se observó que los adolescentes experimentan significativamente menor riesgo de presentar toxicidad hematológica comparando con niños más pequeños (Gupta *et al* 2012), lo que puede indicar que el menor grado de toxicidad hematológica es reflejo de la exposición sistémica más baja a la quimioterapia.

Otro punto que se ha relacionado con el tratamiento del RMS y su impacto en el paciente es el IMC, evidentemente en pacientes con IMC bajo (<5%) o en aquellos pacientes que pierden peso de manera significativa durante el tratamiento presentan mayor asociación con toxicidad, además que aquellos pacientes con IMC bajo presentan una tasa menor de supervivencia (Burke *et al* 2013).

A pesar del tratamiento multidisciplinario la supervivencia post-recaída de la mayoría de los pacientes con recidiva de RMS es desalentador. El 95% de las recidivas tienen lugar dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico. Con la excepción de un pequeño grupo de aproximadamente el 20% de los pacientes con recidiva del tumor, la supervivencia a los 5 años se aproxima al 50%, la mitad de los pacientes con RMS recurrente fallecerán durante el primer año tras la aparición de la recidiva y el 90% en los 5 años posteriores a la recidiva. (Pappo, Andersen & Crist, 1999)

No es de asombrarse que el cáncer infantil no se encuentre considerado como una prioridad en materia de salud a nivel global. A diferencia de muchos tumores malignos en adultos, la mayoría de los tumores que se presentan en niños no están asociados con factores de riesgo modificables y no son susceptibles de programas de prevención y detección. Por citar un ejemplo en términos absolutos de los 175,000 niños que son diagnosticados con cáncer anualmente, se estima que 150,000 viven en países de bajos y medianos ingresos, el restante vive en países con altos ingresos y en promedio el 80% de estos pacientes son curados, mientras que en aquellos países con bajos y medianos ingresos el cuidado de la salud se encuentra a la deriva sin ninguna estructura sólida en materia de salud o política global a pesar de la existencia de centros hospitalarios que poseen una infraestructura igual o semejante a la de los países de altos ingresos y que son construidos para este fin. Por lo que se hace evidente la ausencia de estrategias nacionales explícitas que den como resultado un acceso a la salud en aquellos niños que viven en países de bajo y mediano desarrollo (Gupta *et al* 2014).

Desgraciadamente el problema en mayor parte de estos centros es financiero y un niño con cáncer en países de bajo y mediano desarrollo requiere de este apoyo, no solo de la familia sino también del sector público o privado, debido a que los tratamientos son sumamente costosos (Flores-Hernández *et al* 2013).

En países desarrollados este apoyo proviene de los programas de salud previamente establecidos que incluyen también cáncer infantil. En México desde el 2006 en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos que forma parte del Sistema Social en Protección en Salud, llamado comúnmente “*Seguro Popular*” destinó una parte a la Leucemia Linfoblástica Aguda y en el 2008 se incluyeron todos los otros tumores malignos pediátricos como Neuroblastoma, Meduloblastoma y Osteosarcoma entre otros. Este financiamiento varía entre \$77,080 para Retinoblastoma a \$396,544 para Leucemia Mieloide Aguda (Knaul *et al* 2012; Pérez-Cuevas *et al* 2013).

En el pasado en México aquel paciente con cáncer debía pagar su tratamiento el cuál evidentemente era muy costoso y muy pocas veces se recibía ayuda para continuar su tratamiento lo que provocaba recaídas o abandono del mismo lo que traía como consecuencia altas tasas de mortalidad durante años. Con los protocolos obligatorios de tratamiento ha ido en descenso dichas cifras, pero aún es necesario implementar medidas como la creación de un comité cuya responsabilidad sea implementar las medidas nacionales específicas que se requieran contra el cáncer infantil. Este comité debería estar integrado por clínicos, epidemiólogos y responsables del gobierno, así como autoridades del sistema de Salud. Dentro de las responsabilidades de este comité estaría la acreditación de centros de tratamiento, desarrollo de estándares en salud a nivel nacional, actualización de las normas nacionales de atención, planificación de nueva infraestructura en las jurisdicciones con necesidad de capacitación laboral y apoyo, además de garantizar suministros de medicamentos y evaluar las políticas en curso.

No obstante a pesar de estas expectativas el problema radica que el gobierno cree y piensa que es demasiado costoso implementar estas estrategias y por otro lado los pocos recursos utilizados para tratar enfermedades malignas, en su mayoría son destinados a tratar problemas de los adultos (Gupta *et al* 2014).

Adicional a lo anterior algo que es determinante en la esperanza de vida en un paciente con RMS son los centros hospitalarios, estas instituciones responsable del cuidado y bienestar de la población deben (o deberían) incluir dentro de sus protocolos de atención exámenes minuciosos al feto en el momento del embarazo hasta exámenes de prevención al niño en sus

primeros años de vida, así pues, se esperaría que las cifras de cáncer infantil que se presentan hoy en día en nuestro país disminuyan de manera considerable garantizando el bienestar de la población infantil. Se debe recalcar que en el caso de que el menor ya posea la enfermedad, dichos centros de salud deberían estar en capacidad de prestar la ayuda necesaria para la pronta recuperación del niño, no solo física sino también psicológica pues los estragos emocionales son altos, un niño (y en su caso un adulto) no comprende porque está enfermo, porque está postrado a una cama, por qué se le cae el cabello y por qué no puede ser como sus amiguitos; dicha ayuda por supuesto, debe ser accesible para todas las personas, por lo cual sería bueno que se posean sedes a lo largo del país además de que incluyan precios justos para que todos tengan la posibilidad de iniciar sus tratamientos.

Afortunadamente en México existen centros especializados en la atención infantil como el Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y los Servicios de Pediatría del Hospital General y el C.M.N. Siglo XXI, que aunque son excelentes hospitales presentan un inconveniente, se encuentran en la Ciudad de México y ¿qué pasa con las entidades del interior de la república? Es sencillo, un importante número de enfermos y sus familias no podrán contar con los recursos suficientes que le implica trasladarse a la ciudad y en caso de hacerlo no tendrán o se terminaran los recursos necesarios para continuar con el tratamiento, lo que obviamente ya sabemos que terminará en un desenlace fatal para el paciente.

Para finalizar, debo resaltar especialmente que la vida es lo más valioso que poseemos los seres humanos y que ninguna restricción política, económica o social está por encima de ella; es un derecho fundamental e inviolable en donde la salud es un derecho primordial y no una cuestión de lucro.

REFERENCIAS

1. Ahn EH. Regulation of target genes of PAX3-FOXO1 in alveolar rhabdomyosarcoma. *Anticancer Res.* 2013; 33(5):2029-35.
2. Armanios M, Greider CW. Telomerase and cancer stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2005;70:205-8.
3. Armistead PM, Salganick J, Roh JS, Steinert DM, Patel S, Munsell M et al. Expression of receptor tyrosine kinases and apoptotic molecules in rhabdomyosarcoma: correlation with overall survival in 105 patients. *Cancer.* 2007;110(10):2293-303.
4. Artandi SE1, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis.* 2010 Jan;31(1):9-18.
5. American Childhood Cancer Organization
<http://www.acco.org/Information/AboutChildhoodCancer/ChildhoodCancerStatistics.aspx>
6. Arévalo Casasola Caridad Monteserrat. Rbdomiosarcoma, presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Tesis de licenciatura para obtener el título de Cirujano Dentista. México 74 págs. UNAM Facultad de Odontología, 2008.
7. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1999;341:342–52.
8. Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:1894-1901.
9. Arndt C, Stoner JA, Hawkins D, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CH, Parham DM, Teot LA, Wharam M, Breneman JC, Donaldson SS, Anderson S, Meyer WH. Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J. Clin Oncol.* 2009; 27(31):5182-8
10. Avi Ashkenazi, Roy S. Herbst, To kill a tumor cell: the potential of proapoptotic receptor agonists *J Clin Invest.* 2008 June 2; 118(6):
11. Avi Ashkenazi, Vishva M Dixit. Apoptosis control by death and decoy receptors *Current Opinion in Cell Biology* 1999, 11:255–260
12. Barlow DP1. Gametic imprinting in mammals. *Science.* 1995 Dec 8;270(5242):1610-3.
13. Baserga R, Wiebel F. The cell cycle of mammalian cells. *Int Rev Exp Pathol.* 1969;7:1–30.
14. Baylin SB1, Esteller M, Rountree MR, Bachman KE, Schuebel K, Herman JG. Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr;10(7):687-92.

15. Bearss DJ, Hurley LH, Von Hoff DD. Telomere maintenance mechanisms as a target for drug development. *Oncogene*. 2000;19(56):6632-41.
16. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med*. 2000 Dec;21(6):167-223.
17. Blandford MC, Barr FG, Lynch JC, Randall RL, Qualman SJ, Keller C. Rhabdomyosarcomas utilize developmental, myogenic growth factors for disease advantage: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:329-38.
18. Bravo Gómez Maria Elena. Evaluación antineoplásica de compuestos de coordinación de cobre (Casiopeinas) en modelo tumoral murino. Tesis para el obtener el grado de Química. México. UNAM Facultad de Química 1998
19. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):21-3
20. Burke ME, Lyden ER, Meza JL, et al. Does body mass index at diagnosis or weight change during therapy predict toxicity or survival in intermediate risk rhabdomyosarcoma? A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:748-753
21. Cancer in children: Incidence and mortality Federal Statistical Office, Neuchâtel 2013. Disponible en: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/en/index/themen/14/02/05/key/03.html>
22. Cárdenas-Cardos R, Olaya- Vargas A, Rodríguez-Jurado R, Rivera-Luna A, Calderón-Elvir R y Amador-Zarco J. Rabdomiosarcoma de extremidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Gamo* 2005; 4(3):30-33.
23. CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A [Homo sapiens (human) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1029>
24. Cen L, Arnoczky KJ, Hsieh FC, Lin HJ, Qualman SJ, Yu S et al. Phosphorylation profiles of protein kinases in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol*. 2007; 20(9):936-46.
25. Chen RZ, Pettersson U, Beard C, Jackson-Grusby L, Jaenisch R. DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. *Nature*. 1998 Sep 3;395(6697):89-93.
26. Cooper HL, Braverman R. The mechanism by which actinomycin D inhibits protein synthesis in animal cells. *Nature* 1977; 269: 527-9.
27. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:3091-3102.
28. De Giovanni C, Landuzzi L, Nicoletti G, Lollini PL, Nanni P. Molecular and cellular biology of rhabdomyosarcoma. *Future Oncol*. 2009;5(9):1449-1475.

29. Dorado Martínez C, Rugerio Vargas C, Rivas Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *G Rev Fac Med UNAM*. 2003; 46(6): 229-235.
30. Egas-Bejar D, Huh WW. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther*. 2014 Jun 17;5:115-25.
31. Fatih OM, Hicks J, Horowitz M. Uptodate. (internet) 2014. Disponible en: www.uptodate.com/contents/rhabdomyosarcoma-and-undifferentiated-sarcoma-in-childhood-and-adolescence-treatment
32. Figueroa-Carbajal JJ, Cárdenas-Cardós R, Rivera-Luna R, Castellanos-Toledo A. Rhabdomyosarcoma, 7 years experience at the National Institute of Pediatrics. *GAMO* 2010; 9(5): 198-207.
33. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*. 1989;57(7):1083-93
34. Flores-Hernández S, Frazier L, Rodríguez-Galindo C, Cortes-Gallo G, Chertorivski-Woldenberg S, Muñoz-Hernández O. Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: The case of Mexico. Pérez-Cuevas R, Doubova SV, Zapata-Tarres M, *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):196-203.
35. Frazer IH, Lowy DR, Schiller JT. Prevention of cancer through immunization: prospects and challenges for the 21st century. *European Journal of Immunology* 2007; 37(Suppl 1):S148-S155.
36. Frei E. The clinical use of actinomycin. *Cancer Chemther Rep* 1974; 58:49-54.
37. Friedrich P, Ortiz R, Fuentes S, Gamboa Y, Ah Chu-Sanchez MS, Arambú IC, Montero M, Báez F, Rodríguez-Galindo C, Antillón-Klussmann F; Central American Association of Pediatric Hematologists and Oncologists (AHOPCA). Barriers to effective treatment of pediatric solid tumors in middle-income countries: can we make sense of the spectrum of nonbiologic factors that influence outcomes? *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):112-25.
38. Friedrich P, Ortiz R, Strait K, Fuentes S, Gamboa Y, Arambú I, Ah-Chu-Sanchez M, London W, Rodríguez-Galindo C, Antillón-Klussmann F, Báez F; Central American Association of Pediatric Hematologists Oncologists AHOPCA. Pediatric sarcoma in Central America: outcomes, challenges, and plans for improvement. *Cancer*. 2013 Feb 15;119(4):871-9.
39. Fulda S. Cell death pathways as therapeutic targets in rhabdomyosarcoma. *Sarcoma* 2012, 2012: 326210
40. Ganti R, Skapek SX, Zhang J, Fuller CE, Wu J, Billups CA et al. Expression and genomic status of EGFR and ErbB-2 in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol*. 2006; 19(9):1213-20.
41. Gen KRAS. Diccionario del cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=652256>

42. Goto T1, Monk M. Regulation of X-chromosome inactivation in development in mice and humans. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Jun;62(2):362-78.
43. Grochow LB. Covalent DNA-binding drugs. En: Perry MC. *The chemotherapy source book.* 3a. edición, Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 195-196.
44. Guo, X. E., Ngo, B., Modrek, A. S., & Lee, W.-H. Targeting Tumor Suppressor Networks for Cancer Therapeutics. *Current Drug Targets,* 2014;15(1), 2–16.
45. Gupta AA, Anderson JR, Pappo AS, et al. Patterns of chemotherapy-induced toxicities in younger children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer* 2012; 118:1130–1137
46. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. *PLoS Med.* 2014 Jun 17;11(6)
47. Harris H, Miller OJ, Klein G, Worst P, Tachibana T. Suppression of malignancy by cell fusion. *Nature.* 1969;223(5204):363–8
48. Hennings H, Glick AB, Greenhalgh DA, Morgan DL, Strickland JE, Tennenbaum T, Yuspa SH. Critical aspects of initiation, promotion, and progression in multistage epidermal carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1993 Jan;202(1):1-8.
49. Hipócrates. *Sobre las enfermedades de las mujeres.* Tratados Hipocráticos Vol IV. Madrid: Ed. Gredos; 1988.
50. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science.* 1991;253(5015):49–53.
51. Horn RC Jr, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: A clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 1958;1: 181-99.
52. Hospital Infantil de México. Protocolo de Tratamiento para Rbdomiosarcoma adaptado del Estudio del Grupo Interdisciplinario para el Rbdomiosarcoma (IRSIV) (internet) 2008. Disponible en: <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/Rbdomiosarcoma.pdf>
53. Houck JC, Sharma VK, Hayflick L. Functional failures of cultured human diploid fibroblasts after continued population doublings. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971 May;137(1):331-3.
54. Hu Q, Yuan Y, Wang C. Structural and functional studies of FKHR-PAX3, a reciprocal fusion gene of the t(2;13) chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *PLoS One.* 2013; 8(6):e68065.
55. Instituto Nacional de Geografía y Estadística “Estadísticas a propósito de... día mundial contra el cáncer (4 de febrero)”, Aguascalientes 2014. Disponible en:

<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancer0.pdf>

56. Instituto Nacional de Pediatría, Agenda estadística 2012. Disponible en: http://www.pediatria.gob.mx/age_esta.pdf
57. Iolascon A, Faienza MF, Coppola B, et al. Analysis of cyclin-dependent kinase inhibitor genes (CDKN2A, CDKN2B, and CDKN2C) in childhood rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996;15(4):217–222.
58. Kelly, G., & Strasser, A. The essential role of evasion from cell death in cancer. *Advances in Cancer Research*, 2011; 111, 39–96
59. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-257
60. Knaul FM, Gonzalez-Pier E, Gomez-Dantes O, Garcia-Junco D, Arreola-Ornela H, et al. (2012) The quest for universal health coverage: achieving social protection for all in Mexico. *Lancet* 380: 1259–1279
61. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jurgens H, Gardner H, Herbst M et al. Results of Treatment for Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence: A Final Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17: 3706-3719, 1999
62. Kumar V, Abbas N, Fausto N. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional Ed. Elsevier, 8ª ed., 1464 págs., 2010
63. Lane, D. P., Cheok, C. F., & Lain, S. p53-based Cancer Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010;2(9)
64. Langholz B, Skolnik JM, Barrett JS, et al. Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: a retrospective study from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:252–257
65. Linardic CM. PAX3-FOXO1 fusion gene in rhabdomyosarcoma. *Cancer Lett*. 2008; 270(1):10-8.
66. Lizarbe Iracheta MA. VIII Programa de Promoción de la Cultura Científica y Tecnológica. El suicidio y la muerte celular. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat*. 2007; 101(2)
67. Lollini PL, Cavallo F, Nanni P, Forni G. Vaccines for tumour prevention. *Nature Reviews Cancer* 2006; 6(3):204–216.
68. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2011; 117:3493–3501.
69. Martínez J, Taylor M, Fultz et al. *Molecular Biology of Cancer*, Capítulo 1, pp (2-21) 2003. Disponible en:

http://www.uc.pt/en/fmuc/phdhs/Courses/molecularbiologycancercarcinogenesis/biologia_molecular_do_cancro_2003.pdf

70. Meeran, S. M., & Katiyar, S. K. Cell cycle control as a basis for cancer chemoprevention through dietary agents. *Frontiers in Bioscience: a Journal and Virtual Library*, 2008;13:2191–2202.
71. Mejía-Aranguré JM, Flores-Aguilar H, Juárez-Múñoz I, Vázquez-Langle J, Games-Eterod J, Pérez-Saldívar ML et al. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia *Rev Med IMSS* 2005; 43 (1): 25-37
72. Mercado Celis Gabriela. Identificación de genes regulados por PAX3-FKHR que presentan una expresión diferencial entre rhabdomyosarcomas alveolares y embrionarios. Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Médicas. México 110 págs. UNAM Facultad de Medicina. 2010
73. Merlino G, Helman LJ Rhabdomyosarcoma--working out the pathways. *Oncogene*.1999 Sep 20;18(38):5340-8.
74. Minamoto T, Mai M, Ronai Z. Environmental factors as regulators and effectors of multistep carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1999 Apr;20(4):519-27.
75. Minniti CP, Tsokos M, Newton WA Jr, Helman LJ Specific expression of insulin-like growth factor-II in rhabdomyosarcoma tumor cells. *Am J Clin Pathol*. 1994 Feb; 101(2):198-203.
76. Monroy Prado A, Toledo Bahena E, Valencia Herrera A, Ramírez Cortés E, Mena Cedillos C. Genitourinary rhabdomyosarcoma botryoides: Case report. *Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica*. 2013; 11(3):208-211
77. Murray A. Cell cycle checkpoints. *Curr Opin Cell Biol*. 1994;6:872–876
78. National Cancer Institute. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/rabdomiosarcomainfantil/HealthProfessional>
79. Oberlin O, Rey A, Sanchez de Toledo J, et al. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2457–2465
80. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, Ross JA. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer*. 2009 115(18):4218-26.
81. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Cáncer. 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
82. Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2013). El cáncer en las Américas. Disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=292%3Acancer&catid=1866%3Ahsd0201a-cancer-home&Itemid=3855&lang=es

83. Pappo AS, Anderson JR, Crist WM. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17:3487-3493.
84. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, Maurer HM. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 1995;13(8):2123–2139
85. Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol.* 2001;14(5):506-14
86. Perez-Cuevas R, Doubova SV, Zapata-Tarres M, Flores-Hernandez S, Frazier L, et al. (2013) Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 60: 196–203.
87. Petak I, Douglas L, Tillman DM, Vernes R, Houghton JA. Pediatric rhabdomyosarcoma cell lines are resistant to Fas-induced apoptosis and highly sensitive to TRAIL-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6(10):4119-27
88. Prado López T, García Beracieto L, Guerra Cruz G. Artículo de revisión. Rabdomyosarcoma y neurofibromatosis.. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol11_01_05/revisiones/r4_v11_0105.htm
89. Povik LF, Austin Mj. Genotoxicity of Bleomycin. *Mutat Res* 1991; 257:127-143
90. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:1312–1318
91. Rees H, Williamson D, Papanastasiou A, Jina N, Nabarro S, Shipley J, et al. The MET receptor tyrosine kinase contributes to invasive tumour growth in rhabdomyosarcomas. *Growth Factors.* 2006 Sep;24(3):197-208.
92. Rivera Luna R. Conceptos generales del cáncer infantil en México. La investigación en la oncología pediátrica. *Oncología Pediátrica.* 2002 pp 1-13.
93. Rivera-Luna A. La oncología pediátrica en el 2005 en México. *Gamo* 2005; 4(3):53.
94. Rubin BP, Nishijo K, Chen HI, et al. Evidence for an unanticipated relationship between undifferentiated pleomorphic sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell.* 2011;19(2):177–191
95. Rudenko A, Tsai LH. Epigenetic modifications in the nervous system and their impact upon cognitive impairments. *Neuropharmacology.* 2014;80:70-82.

96. Saab R, Spunt SL, Skapek SX. Myogenesis and rhabdomyosarcoma the Jekyll and Hyde of skeletal muscle. *Curr Top Dev Biol.* 2011;94:197-234.
97. Salaverry, O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev. Perú. Med. Exp. salud pública* 2013;30(1) pp. 137-141.
98. Secretaría de Salud [SSA], Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud [SPPS]. (2013). Los 5 tipos de cáncer que más afectan a mexicanos. Disponible en: <http://www.spps.salud.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>
99. SEER cancer statistics review 1975-2008. EEUU 2009. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_merged/sect_35_soft_tissue_sarcomas.pdf
100. Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS. Cell cycle control, checkpoint mechanisms, and genotoxic stress *Environ Health Perspect.* 1999 February; 107(Suppl 1): 5–24.
101. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999;13:1501–1512.
102. Shimada T, Hayes CL, Yamazaki H, Amin S, Hecht SS, Guengerich FP, Sutter TR. Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P-450 1B1. *Cancer Res.* 1996 Jul 1;56(13):2979-84.
103. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.* 1988 Apr;63(4):381-9.
104. Stout AP: Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles, *Ann Surg* 1946; 123: 447-472.
105. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud programa de acción específico 2007-2012. Prevención de la mortalidad infantil. México 2007. Disponible en: <http://web.ssaver.gob.mx/saludpublica/files/2011/10/PRONAREMI.pdf>
106. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol.* 2009; 10;27(20):3391-7
107. Taniguchi E, Nishijo K, McCleish AT, Michalek JE, Grayson MH, Infante AJ, Abboud HE, Legallo RD, Qualman SJ, Rubin BP, Keller C. PDGFR-A is a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene.* 2008 Nov 20;27(51):6550-60. doi: 10.1038/onc.2008.255
108. Trejo-Solís C, Jimenez-Farfan D, Rodriguez-Enriquez S, Fernandez-Valverde F, Cruz-Salgado A, Ruiz-Azuara L, Sotelo J. Copper compound induces autophagy and apoptosis of glioma cells by reactive oxygen species and jnk activation. *BMC Cancer.* 2012;12(1):156.
109. Tsumura H, Yoshida T, Saito H, Imanaka-Yoshida K, Suzuki N. Cooperation of oncogenic K-ras and p53 deficiency in pleomorphic rhabdomyosarcoma development in adult mice. *Oncogene.* 2006;25(59):7673–7679

110. Vacunas en cáncer Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/prevencion/vacunas>
111. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 *Ca cancerJ Clin* 2014 Mar-Apr;64(2):83-103
112. Weber, CO. Anatomische Untersuchung Einer Hypertrophischen Zunge nebst Bemerkungen über die Neubildung querquestreifter Muskelfasern, *Virchow Arch. Pathol Anat.* 1854; 7:115,
113. Wexler LH. Liddy Shriver Sarcoma Initiative (internet) 2010. Disponible en: <http://sarcomahelp.org/translate/es-rabdomiosarcoma.html>
114. Wexler LH, Meyer WH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, Eds. *Principles & Practice of pediatric oncology*. 5th Ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 972-1001
115. Yao Y1, Des Marais TL1, Costa M2. Chromatin Memory in the Development of Human Cancers. *Gene Technol.* 2014 Aug 11;3(2):114.
116. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 Feb; 2(2):127-37