



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**COMPORTAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE TEJIDOS
BLANDOS NO RABDOMIOSARCOMATOSOS EN
NIÑOS ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION DE
TERCER NIVEL. RESULTADOS PRELIMINARES.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA**

DR. JESUS ERNESTO GALEANA DE LA ROSA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A**



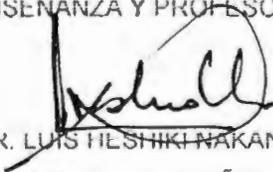
MEXICO. D. F.

MARZO 2000

COMPORTAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS NO
RABDOMIOSARCOMATOSOS EN NIÑOS ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION
DE TERCER NIVEL. RESULTADOS PRELIMINARES.



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HILSHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

COMPORTAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS NO RABDOMIOSARCOMATOSOS EN NIÑOS ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION DE TERCER NIVEL. RESULTADOS PRELIMINARES.

* Rocío Cárdenas Cardós, ** Jesús Ernesto Galeana de la Rosa, *** Pedro Gutiérrez Castellón, *** Cecilia Ridaura Sanz

* Departamento de Oncología, ** Residente de Pediatría, *** División de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

Antecedentes: Los sarcomas de tejidos blandos (STB) en pediatría son un grupo de tumores malignos no epiteliales, extraesqueléticos, que ocurren en los tejidos blandos no viscerales. Por convención se incluyen los del sistema nervioso periférico, a excepción de estos la mayoría se originan del mesodermo y constituyen el 7% de todos los tumores de la niñez. Los sarcomas de tejidos blandos no rabdomiosarcomatosos (STBNR), a su vez, constituyen el 3% de esta población. Los STBNR son más comunes en los adultos que en los niños, sin embargo los STBNR en pediatría se asocian a menudo con mejor pronóstico.

Objetivos: 1) Describir el comportamiento de los STBNR en niños mexicanos (características demográficas, cuadro clínico, localización del sitio primario, tipo histológico y estadificación del tumor al diagnóstico), 2) Correlacionar la modalidad de tratamiento con la evolución del paciente y 3) Describir las principales causas de muerte.

Tipo de estudio: Estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal.

Material y Métodos: Se incluirán los expedientes de los pacientes diagnosticados con STBNR desde 1971 a Diciembre de 1999. Se corroborará el diagnóstico a través de la nueva revisión del material de laminillas existente en el Departamento de Patología. Una vez corroborado el diagnóstico se buscará en los expedientes, la edad, sexo, sitio de procedencia, cuadro clínico, fecha de diagnóstico, sitio primario, histología, etapa, tratamiento y estado actual del paciente. Se aplicaran las técnicas actuales de inmunohistoquímica para la clasificación de la histogénesis y se analizará la histología referida para definir la extensión de la necrosis, número de mitosis y celularidad. Desde el punto de vista estadístico se describirán las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana y mediante medianas (Md) y valores mínimo-máximo y/o porcentajes para variables sesgadas y/o con distribución categórica.

Resultados: Se revisaron los expedientes de 49 pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcomatoso, registrados entre 1971 y 1999 en el Instituto Nacional de Pediatría de México. Se presentan los resultados preliminares al estudio inmunohistoquímico, histológico y al análisis estadístico. La edad promedio fue de 9.66 años. La masa ocupó el 63.26% de frecuencia como sintomatología inicial. El tipo histológico más común fue el sarcoma sinovial (26.53%), seguido por el schwannoma maligno y el fibrohistiocitoma (8.16% respectivamente). El sitio más frecuente del tumor primario fue en las extremidades (55.1%). El 51.02% de los casos se diagnosticaron en estadio III y IV. La combinación de cirugía/radioterapia/quimioterapia presentó mayor porcentaje de supervivencia al momento de la última consulta en comparación con cirugía, cirugía/radioterapia y cirugía/quimioterapia. La actividad tumoral y la infección fueron las principales causas de muerte (46.15% respectivamente). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años del diagnóstico fue del 18%.

Conclusiones: Los STBNR son más frecuentes en mayores de 2 años de edad, con discreto predominio en el sexo masculino. La presencia de masa en extremidades es la manifestación clínica que se presenta en más del 60% de los pacientes al momento del diagnóstico. El sarcoma sinovial es la variedad histológica más frecuente ocupando el 26.53% de los STBNR. Existe una diferencia porcentual pequeña a favor de los estadios avanzados al momento del diagnóstico. La combinación de cirugía/radioterapia/quimioterapia ofrece el mayor beneficio para estos tumores. La actividad tumoral e infección son las principales causas de muerte.

ANTECEDENTES

Los STB en pediatría son un grupo de tumores malignos no epiteliales, extraesqueléticos, que ocurren en los tejidos blandos no viscerales. Por convención se incluyen los del sistema nervioso periférico, a excepción de estos la mayoría se originan del mesodermo y constituyen el 7% de todos los tumores de la niñez.(2) Los rhabdomyosarcomas, tumores del músculo estriado, constituyen más de la mitad de todos los casos de STB en los niños. El resto de los STBNR constituyen aproximadamente el 3% de todos los tumores infantiles.(3) Este grupo heterogéneo de tumores incluye neoplasias del músculo liso (leiomyosarcoma), tejido conectivo (fibroso y adiposo), tejido vascular (vasos sanguíneos y linfáticos) y del sistema nervioso periférico.(4) Estos tumores son clasificados histológicamente de acuerdo al tejido adulto al que más se asemejan y los sarcomas sinoviales, fibrosarcomas y neurofibrosarcomas predominan en los pacientes pediátricos. Los STBNR son más comunes en los adultos (aproximadamente 5,700 casos nuevos por año)(4) que en los niños; de ahí que mucha de la información sobre el tratamiento e historia natural de los niños con estas lesiones se ha basado en los hallazgos de los estudios en adultos. Sin embargo los STBNR en pediatría se asocian a menudo con mejor pronóstico. Esta diferencia es más notoria en niños menores de 4 años de edad con fibrosarcoma, cuyos tumores son agresivos localmente pero no metastásicos; estos pacientes tienen un pronóstico excelente cuando se manejan sólo con cirugía.(3,4,7) Los STB en niños mayores y adolescentes a menudo se comportan de manera similar a aquellos en pacientes adultos.(3,4) A pesar de que pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, los STBNR se originan más comúnmente en el tronco y en las extremidades.(5,6) Estas neoplasias pueden presentarse inicialmente como una masa sólida asintomática o pueden ser sintomáticas debido a invasión local de estructuras anatómicas adyacentes. Son raros los síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y diaforésis nocturna. Se han reportado hipoglicemia y ricketsia hipofosfatémica en casos de hemangiopericitoma, mientras que la hiperglicemia ha sido encontrada en pacientes con fibrosarcoma pulmonar.(4)

Los factores genéticos y ambientales influyen en el desarrollo de los STBNR. Los cambios hereditarios en el gen supresor de tumores p53 pueden ocurrir en familias con Síndrome de Li- Fraumeni.(8) Los miembros de estas familias tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores de tejidos blandos, sarcomas óseos, cáncer de mama, tumores cerebrales y leucemia aguda.(3) Aproximadamente el 4% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 desarrollan tumores malignos de los nervios periféricos, que usualmente se desarrollan después de una latencia larga; algunos pacientes desarrollan múltiples lesiones.(4,9) Algunos STBNR (particularmente los histiocitomas fibrosos malignos) pueden desarrollarse en un sitio previamente irradiado; otros (ej. leiomiomas) se han relacionado con infección por virus Epstein-Barr en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.(3,4,10) Debido a que el pronóstico y biología de estos tumores varía enormemente dependiendo de la edad del paciente, de la histología específica, del sitio primario y de la extensión de la enfermedad y debido a que la morbilidad a largo plazo debe ser minimizada mientras que la supervivencia libre de enfermedad debe ser maximizada, la terapia ideal para cada paciente debe ser determinada cuidadosamente e individualmente. Los estudios retrospectivos de instituciones individuales han mostrado que el tamaño del tumor, la invasividad del tumor, el grado histológico y la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico influyen en el resultado de los pacientes con STBNR y estos factores pronósticos deben ser valorados antes de iniciar el tratamiento para estos pacientes.(6,11,12)

CLASIFICACIÓN HISTOGENÉTICA DE LA OMS DE 1993 PARA SARCOMAS

I. Tumores fibrosos

1. Fibrosarcoma

- a. fibrosarcoma del adulto
- b. fibrosarcoma congénito o infantil
(tumor inflamatorio miofibroblástico)

II. Tumores fibrohistiocíticos

1. histiocitoma fibroso maligno

- a. histiocitoma fibroso storiforme-pleomórfico
- b. histiocitoma fibroso mixoide
- c. histiocitoma fibroso de células gigantes (tumor maligno de células gigantes de partes blandas)
- d. histiocitoma fibroso xantomatoso (tipo inflamatorio)

III. Tumores lipomatosos

1. liposarcoma

- a. liposarcoma bien diferenciado
 - (i) liposarcoma lipoma-like
 - (ii) liposarcoma esclerosante
 - (iii) liposarcoma inflamatorio
- b. liposarcoma mixoide
- c. liposarcoma de células redondas (mixoide pobremente diferenciado)
- d. liposarcoma pleomórfico
- e. liposarcoma diferenciado

IV. tumores de músculo liso

1. leiomiosarcoma
2. leiomiosarcoma epitelioides

V. tumores de músculo esquelético

1. rabdomiosarcoma

- a. rabdomiosarcoma embrionario
- b. rabdomiosarcoma botrioides
- c. rabdomiosarcoma de fusocelular
- d. rabdomiosarcoma alveolar
- e. rabdomiosarcoma pleomórfico

2. rabdomiosarcoma con diferenciación ganglionar (ectomesenquimoma)

- VI. tumores de vasos sanguíneos y linfáticos
 - 1. angiosarcoma y linfangiosarcoma
 - 2. sarcoma de Kaposi

- VII. tumores perivasculares
 - 1. tumor glomus maligno
 - 2. hemangiopericitoma maligno

- VIII. tumores sinoviales
 - 1. sarcoma sinovial
 - a. sarcoma sinovial bifásico (fibroso y epitelial)
 - b. tumor maligno de células gigantes de la vaina tendinosa

- IX. tumores mesoteliales
 - 1. tumor fibroso maligno solitario de pleura y peritoneo
 - 2. mesotelioma difuso
 - a. mesotelioma epitelial difuso
 - b. mesotelioma fibroso difuso (fusocelular, sarcomatoide)
 - c. mesotelioma bifásico difuso

- X. tumores neurogénicos
 - 1. tumor maligno de vaina de nervio periférico (TMVNP) (schwannoma maligno, neurofibrosarcoma)
 - a. tumor Tritón maligno (TMVNP con rhabdomyosarcoma)
 - b. TMVNP glandular (schwannoma glandular maligno)
 - c. TMVNP epitelioide (schwannoma epitelioide maligno)
 - 2. tumor maligno de células granulares
 - 3. sarcoma de células claras (melanoma maligno de partes blandas)

4. schwannoma maligno melanocítico
 5. tumor de nervio autónomo gastrointestinal (plexosarcoma)
 6. tumor neuroectodérmico primitivo
 - a. neuroblastoma
 - b. ganglioneuroblastoma
 - c. neuroepitelioma (tumor neuroectodérmico periférico)
 - d. sarcoma de Ewing extraesquelético
- XI. tumores paragangliónicos
1. paraganglioma maligno
- XII. tumores óseos y cartilagosos extraesqueléticos
1. condrosarcoma extraesquelético
 - a. condrosarcoma bien diferenciado
 - b. condrosarcoma mixoide
 - c. condrosarcoma mesenquimal
 2. osteosarcoma extraesquelético
- XIII. tumores mesenquimales pluripotenciales
1. mesenquimoma maligno
- XIV. tumores misceláneos
1. sarcoma alveolar de partes blandas
 2. sarcoma epitelioides
 3. tumor rabdoide maligno extrarenal
 4. tumor de células pequeñas desmoplásico
- XV. tumores no clasificables

Los STBNR son razonablemente distinguidos del rhabdomyosarcoma o de la familia del tumor de Ewing. Para distinguir entre varias lesiones no rhabdomyosarcomatosas, deben de evaluarse cuidadosamente muestras del tumor utilizando pruebas inmunocitoquímicas y microscopia de luz y electrónica.(4) Muchos de los STBNR se caracterizan por anomalías cromosómicas. Algunas de estas translocaciones cromosómicas llevan a la fusión de dos genes disparatados. El producto de la transcripción de esta fusión puede ser detectado al utilizar técnicas basadas en la reacción en cadena de polimerasa, por lo cual se facilita el diagnóstico de aquellas neoplasias que tienen translocaciones. Algunas de las aberraciones más frecuentes en los STBNR se mencionan en la Tabla 1.(13-15)

Tabla 1. Aberraciones frecuentes vistas en sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcomatosos.

Histología	Aberración cromosómica	gen implicado
fibrosarcoma infantil	trisomía 11; también +8,+17+20	
neurofibrosarcoma	delección 17q11.2	
histiocitoma fibroso maligno	19p+, cromosoma anillo	t(12;19)(q13;q13.3) y t(13;22) (q22;q13.3)
sarcoma alveolar de partes blandas		17q25
leiomyosarcoma	t(12;14)	
sarcoma sinovial	t(X;18) (p11.2;q11.2)	SYT/SSX
sarcoma de células claras	t(12;22) (q13-14;q12-13)	ATF1/EWS
liposarcoma mixoide	t(12;16) (q13;p11)	FUS/CHOP

En la mayoría de los casos, la clasificación histológica cuidadosa de los STB no ofrece información óptima sobre su comportamiento clínico. Por lo tanto, diversos parámetros que incluyen el grado de la celularidad, pleomorfismo celular, actividad mitótica, grado de necrosis y crecimiento invasivo son evaluados en el proceso llamado graduación ("grading"). Este proceso es utilizado para mejorar la correlación entre los hallazgos histológicos y la evolución clínica.(16) En los niños, la graduación de los STB se ve comprometido por el buen pronóstico de ciertos tumores como el fibrosarcoma infantil. Además el probar un sistema de graduación en una población pediátrica es difícil debido a la rareza de estas

neoplasias. En marzo de 1986 el "Pediatric Oncology Group" (POG) realizó un estudio prospectivo sobre los STB pediátricos (no rhabdomyosarcomas) y desarrolló un sistema de graduación que se muestra abajo. El análisis de la evolución de los pacientes con STBNR localizados demostró que los pacientes con tumores de grado 3 se comportaron significativamente peor que aquellos con lesiones de grado 1 o 2. Este hallazgo sugiere que este sistema puede predecir con precisión el comportamiento clínico de los STBNR en los niños.(16)

Lesiones Grado 1:

Liposarcoma mixoide y bien diferenciado

Dermatofibrosarcoma protuberans en situación profunda

Fibrosarcoma bien diferenciado o infantil (paciente de 4 años de edad o menor)

Hemangiopericitoma bien diferenciado o infantil (paciente de 4 años de edad o menor)

Schwannoma maligno bien diferenciado

Condrosarcoma mixoide extraesquelético

Histiocitoma fibroso angiomatoide maligno

Lesiones Grado 2:

STB no incluidos en los grados 1 y 3. En lesiones de grado 2, <15% de la superficie muestra necrosis y existen menos de cinco figuras mitóticas por cada 10 campos de alto poder (objetivo 40x). Al ser un criterio secundario de los tumores grado 2, la atipia nuclear no es importante y el tumor no es muy celular.

Lesiones Grado 3:

Liposarcoma pleomórfico o de células redondas

Condrosarcoma mesenquimatoso

Osteosarcoma extraesquelético

Tumor tritón

Sarcoma alveolar de partes blandas

Cualquier otro sarcoma no incluido en los grado 1 en el cual más del 15% de la superficie es necrótica o en el que existen más de cinco mitosis por cada 10 campos de alto poder (objetivo 40x). La atipia y la celularidad marcadas son menos predictivas pero pueden ayudar para colocar a los tumores en esta categoría.

ESTADIFICACION

La estadificación clínica tiene un papel importante para predecir la evolución clínica y determinar la terapia más efectiva para los STB pediátricos. Sin embargo, hasta el momento, no existe un sistema de estadificación bien aceptado que se aplique a todos los sarcomas infantiles; el sistema de la American Joint Commission for Cancer que se utiliza para adultos no ha sido validada en estudios pediátricos.(4) Dos sistemas se encuentran actualmente en uso para estadificar los STBNR. El sistema de estadificación quirurgicopatológico, utilizado por el Intergrupo para el Estudio del Rabdomiosarcoma (ver abajo) se basa en la cantidad de tumor remanente después de la cirugía inicial y en la presencia de enfermedad metastásica.(17)

Enfermedad no metastásica

Grupo I: tumor completamente resecado con márgenes histológicamente negativos

Grupo II: tumor resecado con tumor residual microscópico

Grupo III: resección incompleta o biopsia con tumor residual macroscópico

Enfermedad metastásica

Grupo IV: Cualquier tumor localizado o regional con metástasis distantes presentes al momento del diagnóstico

Enfermedad recurrente

Cualquier STB que progresa después de radioterapia, quimioterapia o cirugía inicial.

El otro esquema típicamente utilizado para estadificar estos tumores es el sistema tumor- ganglio-metástasis (TNM) de la Unión Internacional Contra el Cáncer.(18) En este sistema las lesiones T1 son aquellas que están confinadas al órgano de origen; las lesiones T2 invaden órganos adyacentes. Estas categorías pueden subclasificarse para reflejar el diámetro máximo del tumor (a: ≤ 5 cm; b: >5 cm). El compromiso ganglionar está indicado por N1 (N0: sin compromiso ganglionar) y la presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico está indicado por M1 (versus M0). Muchas series de adultos y niños han mostrado que los pacientes con tumores grandes o invasivos tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con tumores pequeños no invasivos. Estos dos sistemas de estadificación han demostrado ser de importancia pronóstica en los STBNR en niños y adultos.(6,19,20)

TRATAMIENTO

Debido a la rareza de los STBNR todos los niños y adultos jóvenes con estos tumores deberán tener su tratamiento planeado por un equipo multidisciplinario compuesto por pediatras oncólogos, cirujanos y radioterapeutas. Para definir mejor la historia natural y respuesta a la terapia de estos tumores los niños con estas neoplasias deberán ser considerados para entrar en protocolos de tratamiento nacionales o institucionales. La resección amplia del tumor primario para obtener márgenes negativos continúa siendo el aspecto fundamental del tratamiento para estos sarcomas.(3,6) Cuando existe duda sobre la limpieza de los márgenes quirúrgicos la radioterapia está bien indicada.(12) Mediante la utilización de ambas modalidades de tratamiento el control local del tumor primario se logra en más del 80% de los pacientes.

Las estrategias terapéuticas para los niños con STB son similares que para los pacientes adultos, sin embargo hay diferencias importantes. Por ejemplo, la biología de la forma pediátrica de la neoplasia puede diferir dramáticamente de aquella de la del adulto. Además la morbilidad de la radioterapia en niños puede ser mayor que la observada en los adultos y los procedimientos de limb-sparing son más difíciles de realizar en los pacientes pediátricos. Más aún la preocupación

por los potenciales efectos colaterales a largo plazo de la terapia combinada (radiación, cirugía y quimioterapia) es mayor para los niños, cuya supervivencia puede ser mayor que para los adultos. Por todo lo anterior para maximizar el control del tumor y minimizar la morbilidad a largo plazo, el tratamiento debe individualizarse para los niños con STBNR. Estos niños deben de ser incluidos en estudios prospectivos que valoren eficazmente cualquier complicación potencial.(3)

Existe un estudio de 1997, en nuestra institución, sobre sarcomas de partes blandas que incluye 72 pacientes registrados entre 1980 y 1994. De estos el 14% (10 casos) fueron sarcomas no rhabdomyosarcomatosos, con edad promedio de 10.3 años y con relación masculino:femenino de 4:1. El 50% de los casos correspondió a schwannomas malignos, seguidos por los sarcomas sinoviales con un 40% y de los sarcomas epiteliales con un 10%. Las extremidades fueron la región predominante. Estos pacientes se encontraban en estadios avanzados al momento del diagnóstico. El 50% de los pacientes se sometieron a cirugía radical (exenteración o amputación) y ninguno requirió de una segunda intervención quirúrgica. La cirugía representa la modalidad terapéutica de mayor beneficio, seguida de radioterapia. La respuesta a la quimioterapia en estos tumores es pobre, siendo los esquemas similares a los de los rhabdomyosarcomas (VAC, VACP). Al momento de la publicación, de los 10 pacientes con tumor no rhabdomyosarcomatosos, cuatro se encontraban vivos sin actividad tumoral, dos fallecieron con actividad tumoral y los cuatro restantes abandonaron el tratamiento por diversas razones.(37).

JUSTIFICACION

El cáncer en la población pediátrica ocupa el cuarto lugar de mortalidad en México. De todos los tumores malignos pediátricos, los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomatosos ocupan el 3% de ocurrencia. Los factores pronósticos que se han descrito para estos tumores son el estadio y la variedad histológica, la resecabilidad y la respuesta a la quimioterapia y radioterapia.

Debido a que los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomatosos no son tan frecuentes en los niños, en comparación con los adultos, la mayoría de la información con respecto al tratamiento e historia natural de estas lesiones en los niños proviene de los hallazgos hechos en estudios de adultos. Por este motivo consideramos importante conocer la experiencia del servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en cuanto al manejo y evolución de estos pacientes. Lo anterior alimentará nuestro conocimiento sobre una de las neoplasias poco frecuentes que aqueja a la población infantil de nuestro país, la cual se verá consecuentemente beneficiada. El presente estudio amplía las observaciones realizadas sobre este tema en el Instituto Nacional de Pediatría realizadas en el período 1980 a 1994.

OBJETIVOS

- 1) Describir el comportamiento del STBNR en niños mexicanos (características demográficas, cuadro clínico, localización del sitio primario, tipo histológico y estadio del tumor al diagnóstico)
- 2) Correlacionar la modalidad de tratamiento con la evolución del paciente
- 3) Describir las principales causas de muerte
- 4) Reclasificar los STBNR en base a la histogénesis y definir mediante análisis histológico la extensión de la necrosis, número de mitosis y celularidad

HIPOTESIS

1. EL STBNR se presenta más frecuentemente en mayores de 2 años de edad, con predominio del sexo masculino. La presencia de masa palpable en tronco o extremidades constituye la manifestación clínica que se presenta en más del 60% de los pacientes al momento del diagnóstico. El schwannoma maligno es la variedad histológica más frecuente ocupando un 50% de los STBNR. Hasta un 80% de los pacientes se encuentran en estadios avanzados al momento del diagnóstico.
2. El tratamiento quirúrgico ofrece el mayor beneficio para estos tumores, seguido de la radioterapia.
3. La actividad tumoral es la principal causa de muerte.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de STBNR diagnosticados en el Departamento de Oncología y Patología del Instituto Nacional de Pediatría entre 1971 y 1999 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión referidos a continuación.

Criterios de Inclusión

1. Edad menor de 18 años.
2. Cualquier género.
3. Portador de sarcoma no rhabdomiosarcomatoso.
4. Haber recibido tratamiento en la Institución.

Criterios de exclusión

1. Pacientes cuyos expedientes no reúnan las variables de interés para el estudio.
2. Pacientes con desarrollo de enfermedades no relacionadas con la evolución del tumor que puedan influenciar la evolución del padecimiento

Descripción del método y variables de interés en el estudio

Se solicitará un listado por computadora de todos los expedientes con diagnóstico de sarcoma al archivo clínico del INP que comprenda el período 1971 a 1999. Se revisarán cada uno de los expedientes y se incluirán sólo aquellos en quienes se halla establecido el diagnóstico de sarcoma de partes blandas no rhabdomiosarcomatosos en cualquiera de sus variedades.

La Dra. Ridaura se encargará de analizar nuevamente las laminillas para corroborar el diagnóstico de la enfermedad.

Una vez corroborado dicho diagnóstico se obtendrán del expediente los datos relacionados a edad del paciente, sexo, procedencia; cuadro clínico (masa, síntomas generales, antecedentes); fecha del diagnóstico; sitio primario (cabeza y cuello, tronco, extremidades, abdomen, otros), histología, etapa (IRS), tratamiento (cirugía –biopsia, 2nd look, radical-, radioterapia, quimioterapia) con dosis y

duración; estado actual (vivos con actividad tumoral/sin actividad tumoral, muertos con actividad tumoral/sin actividad tumoral); fecha de última consulta; y, causa de muerte (actividad tumoral, infección, sangrado, otras).

Se efectuará adicionalmente análisis de inmunohistoquímica para clasificación de la histogénesis y análisis histológico para definir la extensión de la necrosis, número de mitosis y celularidad

Cálculo del tamaño muestral

Por tratarse de un estudio retrospectivo y de análisis de riesgo y dado el antecedente de la tesis previamente publicada, se tomará el total de pacientes que hayan ingresado a la institución en el período previamente referido y se efectuará cálculo del poder del estudio en forma post-hoc (al tener los resultados). Si el cálculo del poder resulta ser menos del 80%, se estructurará una sección de limitantes del estudio, donde se dará a conocer estos aspectos.

ANALISIS ESTADISTICO

Se recolectará la información en el formato de recolección de datos diseñado para los fines del estudio y se estructurará una base de datos a través del paquete estadístico Excell para Windows. La información recolectada se analizará en una computadora personal Pentium II a través del paquete estadístico SPSS Versión 8.0 para Windows. Se efectuará cálculo de medias de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para variables con distribución Gaussiana y numéricas así como mediante mediana con valores mínimo-máximo para variables con distribución sesgada, nominales o categóricas. Se efectuará cálculo univariado de riesgos para cada uno de los factores previamente señalados como predictores de riesgo y finalmente mediante análisis de regresión logística y análisis de sobrevida mediante análisis de curvas de Kaplan y Meier con comparación mediante chi cuadrada de log-rank, considerando una p significativa < 0.05

RESULTADOS

El presente trabajo comprende, además del estudio de los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de los sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomatosos en pacientes pediátricos, el análisis inmunohistoquímico del material de patología para determinar con precisión la histogénesis de los casos en cuestión, así como el análisis histológico para definir la extensión de la necrosis, número de mitosis y celularidad del tumor. Se reporta un corte parcial del estudio presentando de manera preliminar los resultados obtenidos hasta la fecha quedando pendiente la revisión de inmunohistoquímica e histología que será realizada por la Dra. Cecilia Ridaura Sanz. Se entiende, por tanto, que la información que a continuación se vierte puede cambiar una vez hecho el análisis de inmunohistoquímica e histología correspondientes y que se someterá a análisis estadístico.

Se revisaron 49 expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcomas de tejidos blandos no rhabdomiosarcomatosos. Se trató de pacientes menores de 18 años de edad atendidos en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido entre 1971 y 1999. En todos los casos, se registraron el lugar de procedencia, edad al momento del diagnóstico, género, cuadro clínico, sitio del primario, histología, estadio al momento del diagnóstico, metástasis, tratamiento, estado del paciente al momento de la última consulta y causa de muerte.

Los 49 pacientes atendidos provienen de 19 estados de la República Mexicana y del Distrito Federal, siendo el Estado de México la entidad federativa con el mayor porcentaje de casos registrados con 14 pacientes (28.57%), seguido del Distrito Federal con 8 pacientes (16.32%), Morelos y Puebla con 3 pacientes respectivamente (6.12% cada uno) y el resto de los estados con menores porcentajes. El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 5 meses a 197 meses con un promedio de 115.98 meses (9.66 años). El 53.06% de los casos (26 pacientes) correspondió al género masculino y el 46.94% (23 pacientes) al femenino, con una relación masculino:femenino de 1.13:1. Como cuadro clínico

inicial la presencia de masa predominó con un 63.26% (31 casos), seguido de dolor con un 28.57% (14 casos) y otros síntomas más raros como sangrado transvaginal, parestesias, síndrome de dificultad respiratoria y hematuria con un 8.16% (1 caso respectivamente para cada síntoma mencionado). El sitio del tumor primario predominó en extremidades (55.1%, 27 casos), después en cabeza y cuello (20.41%, 10 casos), luego en abdomen (18.37%, 9 casos) y finalmente en tronco (6.12%, 3 casos).

La variedad histológica más frecuente fue el sarcoma sinovial con 13 pacientes (26.53%), en segundo lugar fueron el schwannoma maligno y el fibrohistiocitoma maligno con 4 pacientes cada uno (8.16% respectivamente), posteriormente otras variedades histológicas en menor porcentaje. Es importante mencionar que desde el punto de vista histológico se encontraron un grupo de sarcomas de estirpe no definida que incluyen sarcomas fusocelulares, pleomórficos y de células redondas que en conjunto comprenden el 22.44% del total y que una vez hechos los análisis pertinentes podrá asignárseles su histología. Al momento del diagnóstico el 51.02% (25 casos) se encontraban en etapas avanzadas III y IV y el 48.98% (24 casos) en etapas tempranas I y II. El orden de frecuencia de los estadios fue de la siguiente manera: Etapa III 30.61% (15 casos), etapa I 30.61% (15 casos), etapa IV 20.41% (10 casos) y etapa II 18.37% (9 casos). En cuanto al sitio de metástasis en las etapas IV, el pulmón ocupó el 70% en frecuencia, seguido del ganglio (cuello y abdomen) con 20% y finalmente hueso con 10%. De los 10 estadios IV uno (10%) tenía afección a nivel cervical, pulmonar y abdominal; y dos (20%) estaban afectados a nivel pulmonar y abdominal.

Cuadro I. Diagnóstico histopatológico y sitio primario en STBNR.

Histología	Cabeza y cuello	Tronco	Extremidades	Abdomen	Total N	%	Metástasis al Dx.		
							P	G	H
Sarcoma sinovial	1	1	10	1	13	26.53	2		
Schwannoma maligno	2		2		4	8.16			
Fibrohistiocitoma maligno			3	1	4	8.16	2	1	
Sarcoma epiteloide			2		2	4.08	1		
Sarcoma alveolar	2				2	4.08			
Fibrosarcoma			2		2	4.08			
Tritón			2		2	4.08			
Sarcoma Neurogénico	1		1		2	4.08			1
Condrosarcoma	1		1		2	4.08			
Mesotelioma maligno				1	1	2.04			
Mesenchimoma maligno				1	1	2.04			
Tumor desmoplásico				1	1	2.04			
Angiosarcoma			1		1	2.04			
Osteosarcoma extraesquelético				1	1	2.04			
Sarcoma fusocelular	1	2	2	3	8	16.33	1	1	
Sarcoma pleomórfico	1				1	2.04			
Sarcoma de células redondas		1			1	2.04	1		
STB no definido			1		1	2.04			
TOTAL	9	4	27	9	49	100	10		

P = pulmón

G = ganglio

H = hueso

En cuanto al tratamiento de estos sarcomas se observa que la cirugía es la modalidad terapéutica predominante llevada a cabo en el 100% de los casos (49 pacientes), requiriendo 2nd look en un 30.61% (15 pacientes) y sólo el 12.24% requirió de cirugía radical (6 pacientes). El 48.98% de los pacientes (n=24) recibió radioterapia y el 85.7%(n=42) recibió quimioterapia. Del total de pacientes tratados con quimioterapia el 42.86% (n=18) recibió VAC (vincristina, adriamicina/actinomicina D, ciclofosfamida), el 16.67% (n=7) recibió VACP (VAC + cisplatino) y el 40.47% (n=17) recibió otros esquemas de manera inicial entre los que se encuentran mostaza nitrogenada, DTIC, adriablastina, MOPP, etopósido, metrotexate + hidrocortisona intratecal, ifosfamida, doxorubicina y dexametasona. Los porcentajes de los sitios radiados fueron 37.5% (9 casos) para extremidades, 33.38% (8 casos) para cabeza y cuello, 16.66% (4 casos) para abdomen y 12.5% (3 casos) para tronco. Los pacientes que sólo recibieron cirugía como medida terapéutica fueron 4 (8.16%), cirugía + quimioterapia 21 (42.86%), cirugía + radioterapia 3 (6.12%) y cirugía + quimioterapia + radioterapia 21 (42.86%). El cuadro II muestra el estadio del tumor y la modalidad terapéutica empleada para el caso.

Cuadro II. Estadío y tratamiento empleado en STBNR.

Estadío	Cirugía		Rtx.		Qtz. VAC		Qtz. VACP		Qtz. Otros	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
IRS I y II	24	48.98	13	54.16	13	72.22	0	0	6	35.30
IRS III y IV	25	51.02	11	45.83	5	27.78	7	100	11	64.70
TOTAL	49	100	24	100	18	100	7	100	17	100

Se observa que independientemente de la etapa del tumor todos recibieron tratamiento quirúrgico. La radioterapia se aplicó en todas las etapas e independientemente de la estirpe histológica. Para estadios tempranos se utilizó VAC hasta en un 72.22%, comparado con un 27.78% para estadios avanzados.

El esquema de VACP únicamente fue utilizado en estadios avanzados (100%). Los demás esquemas quimioterápicos utilizados comprendieron un 35.30% para etapas I – II y 64.70% para etapas III – IV. Comparando entre sí los esquemas de quimioterapia utilizados para etapas I – II y etapas III – IV respectivamente se tiene que para las etapas tempranas se utilizó VAC en un 68.42% (n=13), VACP en un 0% (n=0) y otros en un 31.58% (n=6); mientras que para las etapas tardías se empleo VAC en un 21.73% (n=5), VACP en un 30.43% (n=8) y otros en un 47.83% (n=11).

El cuadro III correlaciona el tratamiento empleado con la evolución del paciente. Se puede apreciar que al utilizar la combinación de cirugía/radioterapia/quimioterapia los pacientes se encontraban vivos, con o sin actividad tumoral, a la fecha de la última consulta en mayor porcentaje en comparación con las otras modalidades terapéuticas. Por otro lado, el mayor porcentaje de muertes con actividad tumoral se observa en los que se sometieron a cirugía/quimioterapia en comparación con los que recibieron cirugía/radioterapia/quimioterapia.

Cuadro III. Tratamiento y estado del paciente.

Tratamiento	VAT		VST		MCT		ACT		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Qx			4	8.16					4	8.16
Qx/Qtx	4	8.16	2	4.08	9	18.37	6	12.24	21	42.85
Qx/Rtx	1	2.04	1	2.04			1	2.04	3	6.12
Qx/Rtx/Qtx	9	18.37	8	16.33	4	8.16			21	42.85
TOTAL	14	28.57	15	30.61	13	26.53	7	14.28	49	100

VAT = vivo con actividad tumoral

Qx = cirugía

VST = vivo sin actividad tumoral

Qtx = quimioterapia

MCT = muerto con actividad tumoral

Rtx = radioterapia

ACT = abandono con actividad tumoral

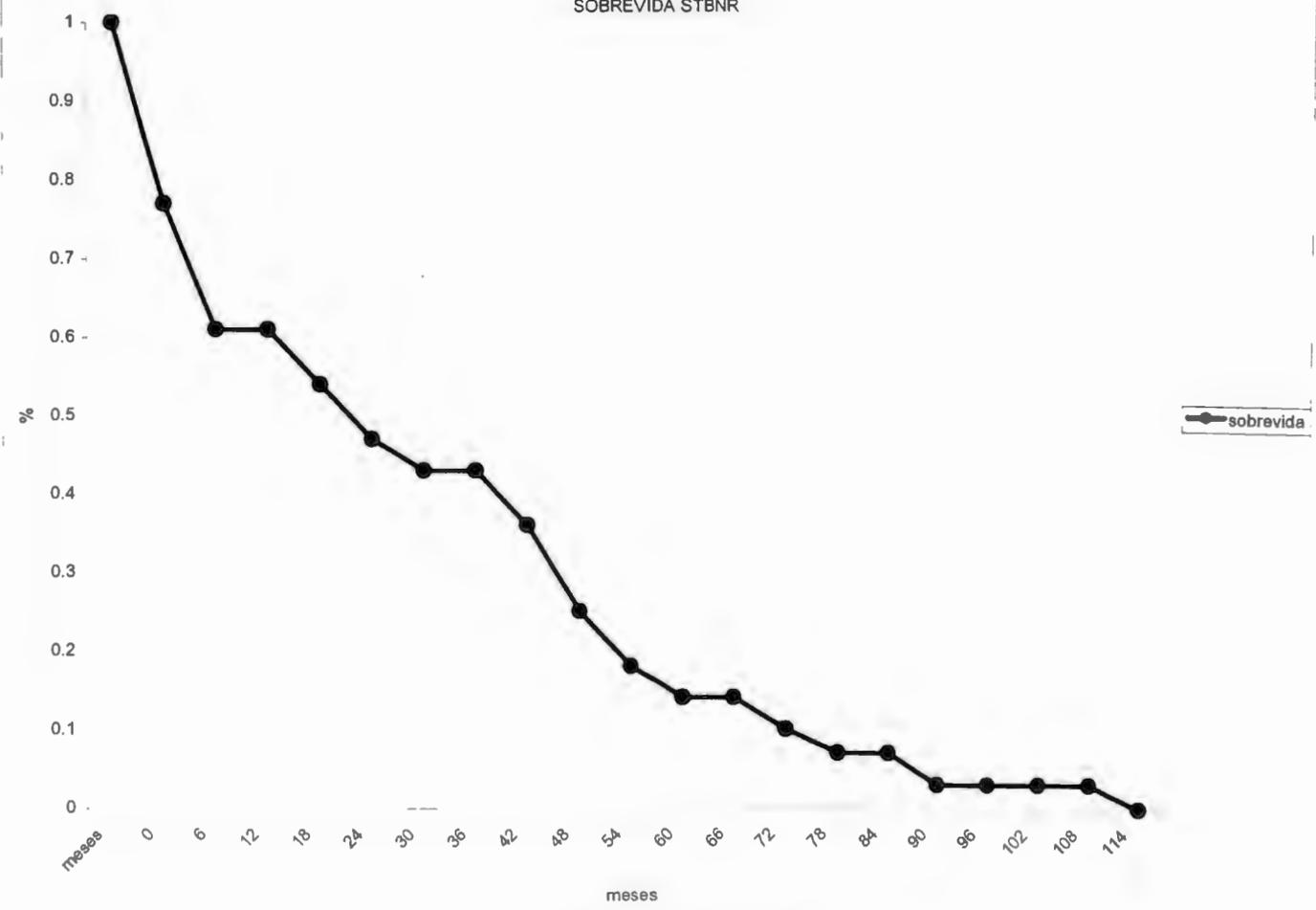
En cuanto al estado de los pacientes al momento de la última consulta con respecto a la estadificación del tumor se observa que las etapas tempranas se encuentran en mayor porcentaje vivos sin actividad tumoral (24.49%) y que las etapas tardías, por el contrario se encuentran en su mayoría muertos con actividad tumoral (24.48%). Así mismo, el mayor porcentaje de abandono con actividad tumoral corresponde a etapas tardías (8.16%). Ver cuadro IV.

Cuadro IV. Estado del paciente con respecto a la estadificación.

Etapa	VAT		VST		MCT		ACT		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I	5	10.20	9	18.37			1	2.04	15	30.61
II	3	6.12	3	6.12	1	2.04	2	4.08	9	18.37
III	4	8.16	3	6.12	6	12.24	2	4.08	15	30.61
IV	2	4.08			6	12.24	2	4.08	10	20.41
TOTAL	14	28.57	15	30.61	13	26.53	7	14.29	49	100%

Al momento de la última consulta el 28.57% de los pacientes (14 casos) se encontraban vivos con actividad tumoral, 30.61% (15 casos) estaban vivos sin actividad tumoral, 26.53% (13 casos) habían muerto con actividad tumoral y 14.29% (7 casos) abandonaron con actividad tumoral. Como causas de muerte compartieron el primer lugar la actividad tumoral y la infección con un 46.15% (6 casos) respectivamente, seguidos con menor porcentaje del sangrado con el 7.70% (1 caso). El intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la última consulta tuvo un rango de 0 meses a 117 meses, con un promedio de 23.06 meses. Finalmente, se observa que la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años del diagnóstico es del 68%, a los 5 años del 18% y a los 10 años del 0%. Ver gráfica.

SOBREVIDA STBNR



DISCUSION

Con lo anterior se concluye de manera preliminar que los STBNR se presentan de manera más frecuente en mayores de 2 años de edad siendo el promedio de 9.66 años. Existe un discreto predominio de estos tumores en el sexo masculino, siendo la relación encontrada en este estudio de 1.13:1 sobre el sexo femenino, a diferencia de lo mencionado por Ruano y cols. de 4:1, aunque la población que estudiaron fue de 10 pacientes en contraste con los 50 casos del presente trabajo. La masa constituye la manifestación clínica más frecuente al momento del diagnóstico, 63.26% en esta serie, siendo consistente con lo reportado en la literatura. Por frecuencia, la variedad histológica de STBNR más importante es el sarcoma sinovial, que comprende un 26.53% de los casos en este estudio, seguido del schwannoma maligno y del fibrohistiocitoma maligno. Sin embargo, hasta no contar con el estudio de inmunohistoquímica de cada uno de los STBNR que comprenden este trabajo no se puede emitir un resultado final en cuanto a la histología se refiere. A pesar de lo anterior, con los datos obtenidos hasta el momento, se puede observar una correlación similar a lo reportado en la literatura con respecto a la ocurrencia del sarcoma sinovial. El sitio más frecuente de presentación del tumor primario, en esta serie, fue en las extremidades (55.1%), seguido de la cabeza y cuello (20.41%); lo anterior a diferencia de lo reportado en la literatura que menciona principalmente tronco y extremidades. Los estadios avanzados al momento del diagnóstico son los más frecuentes aunque no alcanzan el 80% reportado por otros investigadores e incluso la significancia estadística aún deberá ser establecida. El pulmón fue el sitio más frecuente de metástasis al momento del diagnóstico con un 70% de los casos. En cuanto a la modalidad terapéutica que mayor beneficio ofrece a los pacientes en esta serie es la quirúrgica asociada a radioterapia y quimioterapia más que por sí sola o en binomio con radioterapia ó quimioterapia respectivamente. La actividad tumoral y la infección constituyen la principal causa de muerte en esta revisión. Finalmente, la sobrevida libre de enfermedad a 5 años del diagnóstico es muy baja, con solo un 18%.

El presente trabajo reviste gran importancia en el conocimiento del comportamiento de los sarcomas de tejidos blandos no rabdomiosarcomatosos en el paciente pediátrico, principalmente porque no hay muchos estudios en este grupo etáreo, siendo la mayor parte de la experiencia, inclusive terapéutica, obtenida de los estudios con adultos. Esta investigación representa la primera en el estudio de los STBNR atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y que comprende desde su fundación hasta la actualidad. Sin duda alguna, al concluirse esta investigación, mediante los análisis de inmunohistoquímica, histología y estadística correspondientes, el conocimiento de estos tumores se verá grandemente enriquecido y se reflejará tanto en el mejor entendimiento de estos padecimientos, como en la consecuente mejoría de la calidad y cantidad de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99(1):139-141,1997.
2. Pappo AS, Pratt CB: Soft tissue sarcomas in children. *Cancer Treatment and Research* 91:205-222,1997.
3. Miser JS, Triche TJ, Kinsella TJ, et al: Other soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG, Eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincot, 3rd ed., 1997, pp 865-868.
4. Enzinger FM, Weiss SW, Eds.: *Soft Tissue Tumors*. St. Louis, MO: Mosby, 3rd ed., 1995.
5. Dillon P, Maurer H, Jenkins J, et al.: A prospective study of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in the pediatric age group. *Journal of Pediatric Surgery* 27(2): 241-245,1992.
6. Rao BN: Nonrhabdomyosarcoma in children: prognostic factors influencing survival. *Seminars in Surgical Oncology* 9(6):524-531,1993.
7. Dillon PW, Whalen TV, Azizkhan RG, et al.: Neonatal soft tissue sarcomas: the influence of pathology on treatment and survival. Children's Cancer Group Surgical Committee. *Journal of Pediatric Surgery* 30(7):1038-1041,1995.
8. Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K: Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *Journal of clinical Oncology* 13(4):1009-1022,1995.
9. DeCou JM, Rao BN, Parhan DM, et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Annals of Surgical Oncology* 2(6): 524-529,1995.
10. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al.: Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *New England Journal of Medicine* 332(1): 12-18, 1995.
11. Pappo AS, Fontanesi J, Luo X, et al.: Synovial sarcoma in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Journal of clinical Oncology* 12(11):2360-2366,1994.

12. Marcus KC, Grier HE, Shamberger RC, et al.: Childhood soft tissue sarcoma: a 20-year experience. *Journal of Pediatrics* 131(4):603-607,1997.
13. Sreekantaiah C, Ladanyi M, Rodriguez E, et al.: Chromosomal aberrations in soft tissue tumors. Relevance to diagnosis, classification, and molecular mechanisms. *American Journal of Pathology* 144(6):1121-1134,1994.
14. Rabbits TH: Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 372(6502):145-149,1994.
15. Shipley J, Crew J, Gusterson B: The molecular biology of soft tissue sarcomas. *European Journal of Cancer* 29 A (14):2054-2058,1993.
16. Parham DM, Webber BL, Jenkins JJ 3rd, et al.: Nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation of a simplified system for grading. *Moder Pathology* 8(7): 705-710,1995.
17. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: a final report. *Cancer* 61(2):209-220,1988.
18. Harmer MH, Ed.: *TNM Classification of Pediatric Tumors*. Geneva: UICC,1982.
19. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al.: Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Journal of Clinical Oncology* 14(5):1679-1689,1996.
20. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al.: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Journal of Clinical Oncology* 14(3):869-877,1996.
21. Faulkner LB, Hajdu SI, Kher U, et al.: Pediatric desmoid tumor: Retrospective analysis of 63 cases. *Journal of Clinical Oncology* 13(11):2813-2818,1995.
22. Zelefsky MJ, Harrison LB, Shiu MH, et al.: Combined surgical resection and iridium 192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. *Cancer* 67(2):380-384,1991.
23. Weiss AJ, Lackman RD: Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* 64(6):1192-1194,1989.

24. Klein WA, Miller HH, Anderson M, et al.: The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 60(12):2863-2868,1987.
25. Suit H, Spiro I: Radiation as a therapeutic modality in sarcomas of the soft tissue. *Hematology Oncology Clinics of North America* 9(4):733-746, 1995.
26. Fontanesi J, Rao BN, Fleming ID, et al.: Pediatric brachytherapy. The St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 74(2):733-739,1994.
27. Schomberg PJ, Gunderson LL, Moir CR, et al.: Intraoperative electron irradiation in the management of pediatric malignancies. *Cancer* 79(11):2251-2256,1997.
28. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, et al.: Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *Journal of Surgical Oncology* 52(4):223-230,1993.
29. Maurer HM, Cantor A, Salzberg A, et al.: Adjuvant chemotherapy vs observation for localized non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma (NRSTS) in children. *Medical and Pediatric Oncology* 20(5): A-71,388,1992.
30. Ladenstein R, Treuner J, Koscielniak E, et al.: Synovial sarcoma of childhood na adolescence: report of the German CWS-81 study. *Cancer* 71(11):3647-3655,1993.
31. Pratt CB, Maurer HM, Gieser P, et al.: Treatment of unresectable or metastatic pediatric soft tissue sarcomas with surgery, irradiation, and chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study. *Medical and Pediatric Oncology* 30:201-209, 1998.
32. Pappo AS, Parham DM, Cain A, et al.: Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: clinical features and outcome of 11 patientes. *Medical and Pediatric Oncology* 26(2):81-84,1996.
33. Demitri GD, Elias AD: Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. *Hematology Oncology Clinics of North America* 9(4):765-785,1995.

34. Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al.: Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 7(9):1208-1216,1989.
35. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al.: Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 11(7):1269-1275,1993.
36. Putnam JB Jr, Roth JÁ: Surgical treatment for pulmonary metastases from sarcoma. *Hematology Oncology Clinics of North America* 9(4):869-887,1999.
37. Ruano J.M.y cols: Sarcomas de partes blandas en la infancia. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología* 43(4); 207-211, 1997.