

Rabdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría

Rhabdomyosarcoma, 7 years experience at the National Institute of Pediatrics

Figueroa-Carbajal José de Jesús,¹ Cárdenas-Cardós Rocío,² Rivera-Luna Roberto,³ Castellanos-Toledo Araceli⁴

▷ RESUMEN

Introducción: El rabdomiosarcoma (RMS) infantil, es el tumor maligno de tejido blando más frecuente, representa aproximadamente 3.5% de los casos de cáncer en niños de 0 a 14 años de edad, la identificación de factores pronósticos y la adaptación de esquemas de tratamiento de acuerdo a grupos de riesgo ha sido la mayor aportación de los estudios del IRS que se ha reflejado en el incremento de la sobrevida y disminución de la toxicidad innecesaria.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de RMS de 1997 a 2003 que, sin tratamiento previo, fueron tratados en la división de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados: Se incluyó a 31 pacientes: 20 hombres (64.5%) y 11 mujeres (34.5%). Los sitios primarios fueron: tronco 19.3%, extremidades 19.3%, área pélvica 19.3%, parameningeos 16.1%, genitourinarios 12.9%, cabeza y cuello 9.6%, órbita 3.2%. Estadio clínico: I (3.2%), II (16.1%), III (48.3%) y IV (32.2%); tipos

▷ ABSTRACT

Introduction: Childhood rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue malignant tumor, represents 3.5% of cancer in children aged 0 to 14 years, identification of prognostic factors and adaptation of treatment according to risk groups has been greater input from the IRS studies that has been reflected in increased survival and reduction of unnecessary toxicity.

Methods: A retrospective, descriptive study of the clinical records of patients with histopathological diagnosis of RMS from 1997 to 2003 that without previous treatment were treated at the pediatric oncology division of the National Institute of Pediatrics (INP).

Results: 31 patients were eligible, 20 male 64.5% and 11 female 34.5%, primary sites: trunk 19.3%, extremities 19.3%, pelvic area 19.3%, parameningeal 16.1%, genitourinary 12.9%, head and neck 9.6%, orbit 3.2%; stage: I (3.2%), II (16.1%), III (48.3%), IV (32.2%); histological types: alveolar 48.3%, embryonal 38.7%, spindle cell 6.4%, undifferentiated 3.2%, pleomorphic 3.2%; after the QT the radiological response was: partial response (RP) 67.7%, complete response (RC) 19.3%, no response (SR) 12.9%, only in 16 histological assessment post QT was made 7 with RC 22.5%, 1 RP 3.2%

1Ex-residente de Oncología Pediátrica

2Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica

3Jefe de la División de Onco-Hematología Pediátrica

4Médico adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México D. F.

Correspondencia: Dra. Rocío Cárdenas Cardós. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán 04530. México, D. F. Teléfono: (55) 1084 0900, extensión 1339. Correo electrónico: oncoped_inp@hotmail.com

histológicos: alveolar 48.3%, embrionario 38.7%, fusocelular 6.4%, indiferenciado 3.2%, pleomórfico 3.2%; después de la quimioterapia (QT), la respuesta radiológica fue: respuesta parcial (RP) 67.7%, respuesta completa (RC) 19.3%, y sin respuesta (SR) 12.9%. Se realizó estudio histopatológico pos QT sólo en 16 pacientes; siete con RC (22.5%), uno RP (3.2%) y ocho SR (25.8%). Las complicaciones por QT fueron: toxicidad hematológica en 90.3%, neutropenia grado IV (58%), grado III (29%), mucositis grado IV (12.9%), eventos infecciosos en (35.4%), dos pacientes con falla renal secundaria a cisplatino. Presentaron recaída 51.6%, siendo el pulmón el sitio principal 22.5%. Al finalizar el estudio, 25.8% estaban vivos y sin enfermedad; 22.5% vivos con enfermedad; 25.8% muertos con enfermedad y 6.4% muertos sin enfermedad; 19.6% abandonaron tratamiento.

Discusión: Nuestra serie presentó muchos pacientes con estadio avanzado, así como histología de alto riesgo, con grandes volúmenes tumorales que no permitieron una resección completa en la cirugía inicial. Es indispensable considerar los factores pronósticos en nuestra serie para establecer los grupos de riesgo y poder mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

Palabras clave: Rabdomiosarcoma, factores de riesgo, toxicidad, quimioterapia, México.

and 8 SR 25.8%; QT complications: hematological toxicity in 90.3%, neutropenia IV (58%), III (29%), mucositis IV (12.9%), infectious events in (35.4%), 2 patients with renal failure secondary to cisplatin; 51.6% presented relapse being the lung the principal site 22.5%; at the end of the study 25.8% were alive without disease, 22.5% alive with disease, 25.8% dead with disease and 6.4% dead without disease, 19.6% abandoned treatment.

Discussion: Our series present many patients with advance stage of the disease, as high risk histology, with large tumor volume that was not feasible complete resection as primary surgery. It's essential for a better treatment of these patients consider the prognostic factors to establish risk groups so they can achieve a better survive.

Key words: Rhabdomyosarcoma, risk factors, toxicity, chemotherapy, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

A todo tumor maligno originado de células mesenquimatosas se le denomina *sarcoma*. Las células mesenquimatosas normalmente maduran hasta diferenciarse en músculo esquelético, músculo liso, tejido adiposo, tejido conectivo, hueso y cartílago. El término rabdomiosarcoma (RMS) determina un tumor originado de células mesenquimatosas inmaduras que guardan diferenciación a músculo estriado a pesar de que a menudo se origina en sitios donde no se forma ordinariamente (por ejemplo: vejiga).^{1,2}

El RMS infantil es el tumor maligno de tejido blando más frecuente; representa aproximadamente 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 en Estados Unidos. Su incidencia es de cuatro a 4.8 casos nuevos por millón, por año en menores de 20 años de edad.^{3,4} En México se calcula su incidencia anual

promedio de 2.5 por millón y la proporción varón:mujer es de 2:1. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) ocupa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas.⁵ Su distribución geográfica es mundial; no existe una predilección por país y la raza blanca predomina sobre la negra. En lo que se refiere al sitio primario de la enfermedad, éste comprende las siguientes: Vías genitourinarias la relación V:M es de 3.3:1 en neoplasias primarias de vejiga y próstata, y de 2.1:1 en otros sitios de las vías genitourinarias, como vagina. En las extremidades, la relación es de 0.79:1; en la órbita de 0.88:1. En relación con la edad, aproximadamente 87% de los individuos con RMS es menor de 15 años de edad y 13% tiene entre 15 y 21 años de edad. El RMS casi nunca afecta a la población adulta. Al igual que el género, hay diferencias relacionadas con la edad y el sitio primario de la enfermedad: en la vías genitourinarias en pacientes con tumor primario de vejiga y de próstata 75% es menor de cinco años de edad, en la órbita 42% de los sujetos tienen entre cinco y nueve años

de edad y en las extremidades 80% es mayor de 10 años de edad. En cuanto al tipo histológico la variedad alveolar es predominante en las extremidades. La variedad botrioides es la única forma de presentación en vagina y vejiga y es casi exclusiva de lactantes.⁶ Los sitios primarios más comunes donde aparece el RMS son la cabeza y el cuello (por ejemplo el parameningeo, órbita, faríngeo, etc.), el conducto genitourinario, y las extremidades. Otros sitios primarios menos comunes son el tronco, la pared torácica, abdomen (incluyendo el retroperitoneo y tracto biliar) y la región de perineo/ano.^{10,11}

La mayoría de los casos de rhabdomyosarcomas se presentan de forma esporádica, sin ningún factor de riesgo o de predisposición reconocible a pesar de que una pequeña porción de estos, están relacionados con factores genéticos.⁷

Durante la década de los sesentas, menos de un tercio de niños con RMS sobrevivían después de una terapia local ya fuera resección quirúrgica y/o radioterapia (RT) con o sin monoterapia, con extensas cirugías mutilantes con gran morbilidad para el paciente.⁸ En la época actual, el RMS es curable en la mayoría de los niños que reciben terapia de modalidad combinada, con una supervivencia a cinco años de más de 70% después del diagnóstico. Este logro terapéutico se ha debido a la creación de grupos de estudio interinstitucionales a todo lo largo de países como Estados Unidos, donde uno de los grupos que más avances ha proporcionado en el conocimiento del RMS es el *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study* (IRS) formado en 1972 con el patrocinio del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) ante la necesidad de unir resultados que pudieran ser más concluyentes tomando en cuenta que tanto la biología como la clínica de este tumor es muy heterogénea si se toman en cuenta sus múltiples sitios primarios, variedades histológicas y extensión de la enfermedad al diagnóstico, haciendo poco concluyente y de difícil interpretación los resultados de estudios pequeños, desde la creación del IRS se han realizado cuatro estudios consecutivos (IRS I de 1972 a 1978, IRS II de 1978 a 1984, IRS III de 1984 a 1991, IRS IV 1991 a 1997)⁹⁻¹³ y ya en etapas finales el IRS V iniciado en el año 1998.¹⁴

La identificación de factores pronósticos y la adaptación de esquemas de tratamiento de acuerdo a grupos ha sido la mayor aportación de los estudios del IRS que se ha reflejado en el incremento de la supervivencia, disminución de la toxicidad, logrando identificar categorías que requieren mayor intensidad en la terapéutica.

El pronóstico para un niño o adolescente con rhabdomyosarcoma, se relaciona con su edad, sitio de origen, resecabilidad, presencia de metástasis, número de sitios

metastásicos o los tejidos implicados, presencia o ausencia de participación ganglionar, el grado e histopatología de la enfermedad^{10,11,15-20} y las características biológicas únicas de las células tumorales del rhabdomyosarcoma.

Dentro de los factores pronóstico de importancia se describen los siguientes: los niños entre uno y nueve años de edad, tienen la mejor tasa de supervivencia general.¹⁶ Los sitios primarios con un pronóstico más favorable incluyen la órbita, la cabeza y el cuello no parameningeo, paratesticular y vagina (ni de la vejiga, ni de la próstata genitourinaria) y el tracto biliar,^{10,11,19,20} la carga tumoral al momento del diagnóstico tiene importancia pronóstica. Los pacientes con tumores más pequeños (menores de 5 cm) tienen una supervivencia mayor comparada con niños con tumores más grandes; los niños con enfermedad metastásica en el diagnóstico tienen el pronóstico más precario.^{7,21} La importancia pronóstica de la enfermedad metastásica es modificada por la histología del tumor (embrionario es más favorable que otras histologías) e igualmente, el número de sitios metastásicos.¹⁷ Los pacientes con enfermedad metastásica y con tumores genitourinarios primarios (que no sean de la vejiga o próstata) tienen un resultado más favorable que los pacientes con enfermedad metastásica y tumores primarios en otros lugares;²² además, los pacientes que de otra manera muestran enfermedad localizada pero con un demostrado compromiso de los ganglios linfáticos regionales, tienen un pronóstico más precario que los pacientes sin compromiso de los ganglios regionales.²⁰ El grado de extensión de la enfermedad después del procedimiento quirúrgico primario (es decir, el Grupo clínico), también está correlacionado con el resultado;¹¹ en el estudio III del *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study* (IRS-III), los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía inicial (Grupo clínico III) tuvieron tasas de supervivencia a cinco años de aproximadamente 70% comparado con una tasa de supervivencia a cinco años mayor de 90% en pacientes que no tuvieron tumor residual después de la cirugía (Grupo clínico I) y una tasa de supervivencia a cinco años de aproximadamente 80% para pacientes que presentaron tumor residual microscópico después de la cirugía (Grupo clínico II).^{11,15} El subtipo alveolar prevalece más entre los pacientes con características clínicas menos favorables (por ejemplo, menos de un año o más de 10 años, extremidades primarias, y enfermedad metastásica) y generalmente está relacionado con el más precario de los resultados. En los estudios IRS-I e IRS-II, el subtipo alveolar se asoció con un resultado menos favorable aun en los pacientes cuyo tumor primario fue completamente resecado (Grupo clínico I),⁷ sin embargo, no se observaron diferencias

estadísticamente significativas de supervivencia para el subtipo histopatológico cuando se analizaron todos los pacientes con rabdomiosarcoma.^{23,24} En el estudio IRS-III, el resultado para pacientes con tumores del Grupo clínico I y subtipo alveolar fue similar al de otros pacientes con tumores del Grupo clínico I, pero los pacientes con subtipo alveolar recibieron terapia más intensiva.⁷

Clasificación histológica: El RMS se encuentra dentro de la categoría de tumores de células pequeñas redondas y azules de la infancia, el papel del patólogo es el de identificar datos característicos de linaje miogénico esquelético tanto por microscopía de luz y electrónica, inmunohistoquímica, así como biología molecular. Identificar la presencia de rabdomioblastos característicos o estriaciones de músculo esquelético por microscopía de luz, de proteínas de músculo esquelético como desmina, actina, mioglobina, proteína banda-Z, miosina y MyoD por inmunohistoquímica son indispensables para clasificarlo como RMS.^{25,26} El RMS varía ampliamente en su apariencia histológica, dependiendo del grado de diferenciación celular, extensión de la celularidad y patrón de crecimiento, la mayoría de estos tumores pueden clasificarse dentro de una de las siguientes cuatro categorías: embrionario, botrioides (un subtipo de embrionario), alveolar y pleomórfico, esta clasificación fue realizada por Horn y Enterline en 1958²⁷ y adoptada para la clasificación de tumores de tejidos blandos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1969. Actualizada en 1994,²⁸ en 1995 se desarrolló la Clasificación Internacional del Rabdomiosarcoma (ICR) la cual es tanto reproducible como pronósticamente útil;^{29,34,36} fueron establecidos cuatro subtipos de RMS: a) RMS botrioides y de células fusiformes (10% de los casos) (variantes menos comunes de RMS embrionario), generalmente con el mejor pronóstico; b) RMS embrionario (60-70% de los casos), generalmente con un pronóstico intermedio; c) RMS alveolar (20% de los casos) (incluyendo la variante alveolar sólida), con el pronóstico más pobre; y d) sarcoma indiferenciado (pleomórfico), también con un pronóstico más pobre y casi nunca visto en niños. El rabdomiosarcoma pleomórfico se presenta principalmente en los pacientes entre 30 y 50 años de edad y difícilmente se observa en niños, en quienes el término “pleomórfico” ha sido sustituido por el término “anaplásico”. Finalmente, una categoría de sarcoma no específico fue creada para los tumores que no se podían clasificar dentro de algún subtipo específico.

Presentación clínica: Para fines de estudio y clasificación, se les agrupa en tumores primarios de la cabeza y

cuello, que representan una proporción de 35% a 40%; de estos, 25% se desarrollan en la órbita, 50% en sitios para-meníngeos y 25% en sitios no orbitarios para-meníngeos, como el cuero cabelludo, cráneo, cara, mucosa bucal, orofaringe, laringe y cuello. Menos de 25% se origina en el tracto genitourinario y de éstos, son más frecuentes en la vejiga y próstata; aproximadamente 20% en las extremidades y el resto en primarios de tronco y otros sitios (aproximadamente 10% cada uno).^{9-11,30,31}

Dentro de los sitios con peor pronóstico, están los tumores para-meníngeos (oído medio, senos paranasales [maxilar, etmoidal y esfenoidal], nasofaringe, fosas infratemporales, pterigopalatina y área parafaríngea), 69% de estos pacientes presentan datos de alto riesgo para el diagnóstico, como son la evidencia radiológica de extensión intracraneal, parálisis de nervios craneales y erosión de la base del cráneo.^{7,9,11} Otro sitio con mal pronóstico son las extremidades, asociadas a tipo histológico alveolar, diseminación linfática temprana y estadios avanzados al diagnóstico.³² Los sitios intratorácicos o retroperitoneales se presentan con una gran infiltración, poco accesibles a la resección quirúrgica completa por el involucro de vasos u órganos vitales y con una mayor probabilidad de recurrir.³³

Estadificación: La evaluación de la extensión tumoral al momento del diagnóstico, es de suma importancia ya que la terapia y el pronóstico dependen del grado en el que el tumor se disemine del sitio primario. En 1972, con la formación del IRS I se generó además un sistema de estadificación clínico-quirúrgico en el que se evaluaban la resección completa del tumor, la presencia o no de enfermedad residual microscópica o macroscópica, la extensión local o a distancia del tumor así como la evidencia de metástasis.⁹ Esta clasificación ha sido empleada en los cuatro primeros estudios realizados por el IRS (I, II y III). Otro sistema utilizado es el TNM, con base en la evaluación preoperatoria del tamaño tumoral, la presencia o no de ganglios así como de metástasis. Este sistema es ampliamente utilizado en los adultos y también es aplicado en Francia y Estados Unidos en pacientes pediátricos con sarcomas. La ventaja de esta clasificación es que no depende de factores subjetivos señalados por el cirujano, evalúa las propiedades intrínsecas del tumor, y ha demostrado un gran valor predictivo de la evolución de los pacientes;³⁷⁻³⁹ por estas razones, el IRS IV y V han empleado ambos sistemas de estadificación a partir de 1992. La identificación de variables pronósticas es de suma importancia para comprender el comportamiento de los sarcomas y el desarrollo de estudios clínicos cuidadosos, el objetivo de esto es el mejorar la supervivencia de todos los

Figura 1.

Sitios de presentación.

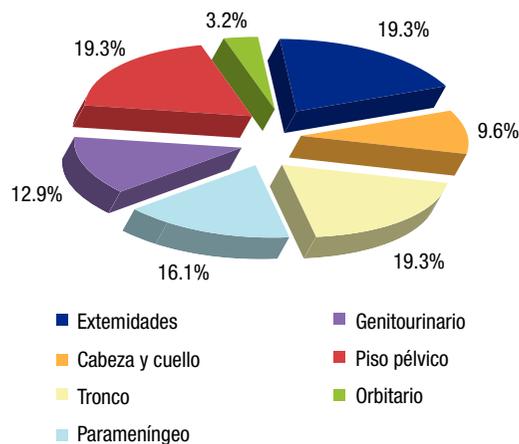
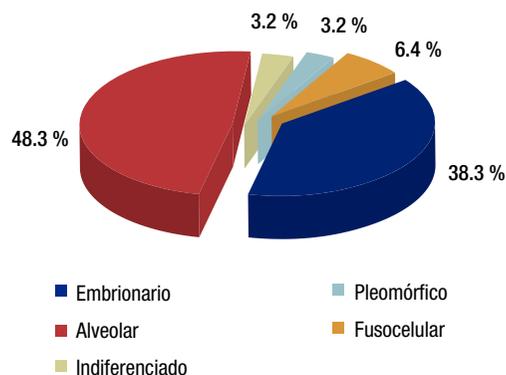


Figura 2.

Tipo histológico.

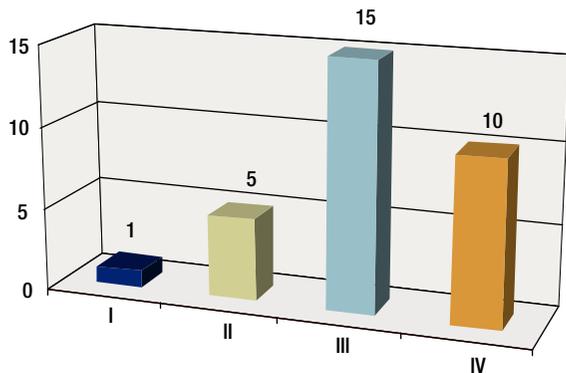


pacientes con RMS y sarcomas indiferenciados y reducir la morbilidad.⁴⁰ Antes de llevarse a cabo una biopsia de masa tumoral, deben realizarse estudios de imagenología y laboratorio para sentar las bases de una evaluación. Una vez hecho el diagnóstico de rhabdomyosarcoma, debe llevarse a cabo una evaluación extensiva para determinar la extensión de la enfermedad antes de empezar la terapia. Esta evaluación debe constar de rayos equis, tomografía computarizada (TC) del tórax, aspiraciones bilaterales de médula ósea y biopsias; gammagrafía ósea, imágenes por resonancia magnética de la base del cráneo y cerebro (solamente para tumores primarios meníngeos), punción lumbar para los de localización para-meníngea, así como TC del abdomen y la pelvis, en los tumores primarios de las extremidades inferiores o genitourinarias.

Tratamiento: Las tres modalidades actuales para los pacientes con sarcomas son: resección quirúrgica (si es posible), radioterapia para el control de la enfermedad residual o tumor microscópico y quimioterapia sistémica (para citoreducción primaria^{41,42} o erradicación de micro o macrometástasis).¹ Todos los niños con rhabdomyosarcoma requieren terapia de modalidad múltiple; con quimioterapia sistémica, conjuntamente con cirugía, radioterapia o ambas modalidades para el control tumoral local. Esto implica resección quirúrgica, de ser factible sin mayores trastornos de tipo funcional o cosmético, seguida de quimioterapia. Algunos pacientes con tumores inicialmente no resecados, podrían someterse a cirugía de segunda inspección para extraer residuos tumorales. Debido a que el rhabdomyosarcoma es sensible a la quimio

y radioterapia, la cirugía tiende a posponerse, sobre todo si contribuye a la discapacidad o interferencia con las funciones del órgano. La quimioterapia, y posiblemente la radioterapia, se administran con anticipación con la esperanza de que las resecciones quirúrgicas subsiguientes resulten exitosas sin efectos secundarios indeseables. Se recomienda la radioterapia para los pacientes con enfermedad residual microscópica (Grupo II) y enfermedad residual macroscópica (Grupo III). También se recomienda en pacientes con histología alveolar del Grupo I.⁴³⁻⁴⁵ De los esquemas terapéuticos para el manejo del RMS se incluyen con buena respuesta medicamentos como la vincristina (VCR), actinomicina (AMD) y ciclofosfamida (CFA) los cuales han continuado mostrando eficacia a través de los estudios realizados, han sido combinados con otras drogas como adriamicina (ADR), cisplatino (CDDP), ifosfamida (IFOS), Etopósido (VP-16), mejorando la respuesta ya alcanzada en algunos casos así como demostrando que no es necesario agregar más toxicidad para obtener respuesta en estadios tempranos con factores pronósticos favorables.^{7,9,11} En el estudio IRS III, fue propuesto el esquema terapéutico denominado *régimen 35* para estadios avanzados II y IV, con sitio primario e histología desfavorable en el que se aplica quimioterapia neoadyuvante con 14 dosis semanales de VCR; ADR cada 10 días a partir del día 14, CDDP cada 21 días, iniciando CFA a partir del día 42; los resultados de dicho esquema fueron favorables en cuanto a la respuesta primaria del tumor así como la posibilidad de salvamento de órganos, permitiendo posponer la radioterapia hasta obtener mejor control del tumor,¹¹ dicho régimen fue el

Figura 3.
 Distribución por estadios.



modelo para la quimioterapia aplicada en los pacientes del INP desde el año 1993 hasta la fecha de corte del estudio.

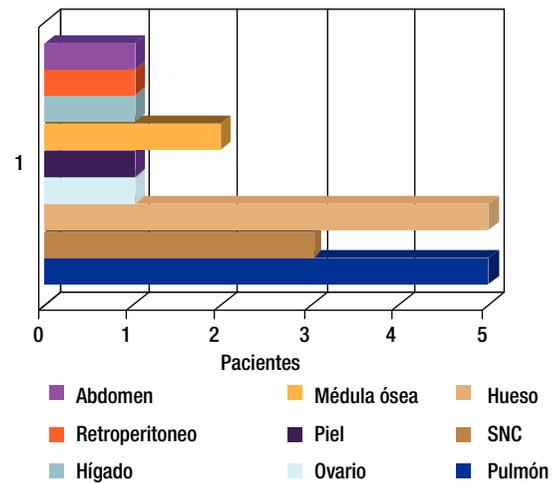
► MÉTODOS

Se revisaron de forma retrospectiva y descriptiva, los expedientes de pacientes sin tratamiento previo, con diagnóstico de RMS de enero de 1997 a diciembre de 2003, tratados en el Servicio de Oncología Pediátrica del INP. Se incluyeron las siguientes variables: edad del paciente, sexo, sitio primario del RMS, tipo de cirugía inicial y grado de resección, tipo histológico, etapa clínica, presencia y sitio de enfermedad metastásica, protocolo de QT utilizado, respuesta a la QT por imagen e histopatológica, toxicidad secundaria a la QT y la evolución clínica. Se realizó un análisis univariado de estas variables y se obtuvieron curvas de supervivencia global y libre de enfermedad, por el método de Kaplan-Meier.

► RESULTADOS

Se revisaron 35 expedientes de pacientes con diagnóstico de RMS; se excluyó a cuatro pacientes que, por abandono, no completaron la QT. Por ello, quedaron 31 casos, 11 mujeres (34.5%) y 20 hombres (64.5%); con rango de edad de 13 a 190 meses al momento del diagnóstico y mediana de 48 meses. Los sitios primarios, en orden de presentación, fueron: tronco seis (19.3%), extremidades seis (19.3%), piso pélvico seis (19.3%), para-meníngeo cinco (16.1%), genitourinario cuatro (12.9%), cabeza

Figura 4.
 Sitios de metástasis.



y cuello tres (9.6%), orbitario uno (3.2%) **Figura 1**; el tipo de cirugía inicial fue: sólo biopsia en 20 pacientes (64.5%), resección parcial en siete (22.5%) y resección completa en cuatro (12.9%); el tipo histológico más frecuente fue el alveolar con presentación en 15 casos (48.3%), embrionario en 12 (38.7%), fusocelular en dos (6.4%), indiferenciado en uno (3.2%) y pleomórfico en uno (3.2%) **Figura 2**; en cuanto al estadio los pacientes fueron evaluados utilizando en algunos ya sea el sistema TNM o la quirúrgica patológica, correspondiendo a estadios 1 (I) un solo paciente (3.2%), estadio 2 (II) cinco pacientes (16.1%), estadio 3 (III) 15 pacientes (48.3%) y estadio 4 (IV) 10 pacientes (32.2%) **Figura 3**; es de notar que al momento del diagnóstico 12 pacientes (38.7%) presentaron metástasis (a distancia o regional ganglionar) siendo el pulmón y hueso los sitios de mayor presentación de éstas cinco pacientes respectivamente (16.1%), seguido en frecuencia, el sistema nervioso central con tres pacientes (9.6%) y médula ósea en dos (6.4%); cinco pacientes presentaron metástasis en varios órganos (**Figura 4**). El tipo de QT utilizada correspondió a protocolo IRS III en 25 pacientes (80.6%) y protocolo VAI en seis pacientes (19.4%).

Posterior a cada ciclo de QT se realizó una evaluación clínica por imagen, tomándose en cuenta como criterios de respuesta los parámetros descritos en la **Tabla 1**; posterior al cuarto ciclo de quimioterapia, 21 pacientes presentaron respuesta parcial (RP) (67.7%), seis respuesta completa (RC) (19.3%) y cuatro pacientes (12.9%) sin respuesta (SR) (**Figura 5**). En los pacientes con respuesta completa (RC) por clínica y por imagen, se obvió la

Tabla 1.

Criterios de respuesta por imagen

Tipo de Respuesta	Variable
Completa (RC)	Sin evidencia de tumor
Parcial (RP)	Evidencia de tumor operable
Sin Respuesta (SR)	Sin cambios con respecto al estudio inicial
No Evaluado (NE)	No evaluado

evaluación quirúrgica, ponderándose la aplicación temprana o tardía de radioterapia, dependiendo del sitio primario: en los para-meníngeos la radioterapia se administró en la semana 0, mientras que en los primarios de pelvis, alrededor de la semana 52. Los pacientes con respuesta parcial (RP) por imagen fueron sometidos a cirugía “second look” completando la respuesta con resección tumoral y evaluando el grado de necrosis y viabilidad celular. Se realizó cirugía “second look” en 23 pacientes (21 con RP y dos con SR) y de ellos, en 16 pacientes fue evaluada la respuesta histológica, donde siete tuvieron RC (22.5%), uno RP (3.2%) y ocho SR (25.8%) (**Figura 6**). En la **Tabla 2** se exponen los criterios tomados como respuesta histopatológica.

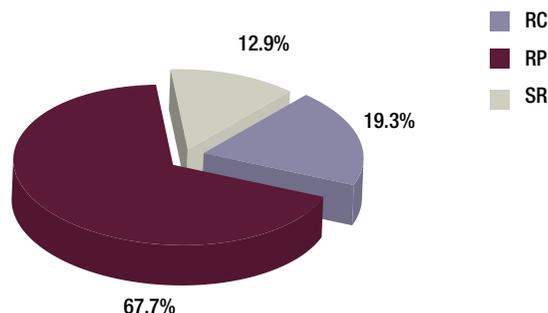
De los pacientes que por imagen tuvieron RP y en quienes no se les realizó cirugía “second look” (dos casos), uno tuvo respuesta completa posterior a la radioterapia y uno falleció por progresión de la enfermedad.

En lo que respecta a los eventos de toxicidad, la gran mayoría (28 pacientes 90.3%) tuvieron algún tipo de toxicidad, siendo la hematológica la complicación tóxica más frecuente (28 pacientes), predominando la neutropenia grado IV en 18 pacientes (58%), neutropenia grado III en nueve (29%) y neutropenia grado I en uno (3.2%); la toxicidad gastrointestinal se presentó en 12 pacientes (38.7%), presentando mucositis grado IV cuatro pacientes (12.9%), grado II y III tres pacientes respectivamente (9.6%) y colitis neutropénica dos pacientes (6.4%); 11 pacientes (35.4%) presentaron cuadros infecciosos: dos pacientes con neumonía, dos con sepsis (uno por *Enterobacter cloacae*), cuatro con micosis sistémica (cándida), dos gastroenteritis y uno varicela. Solamente dos pacientes (6.4%), presentaron falla renal asociada a CDDP, un paciente (3.2%) con falla hepática y otro más (3.2%) con neuropatía asociada a uso de VCR; no se presentó toxicidad a otros niveles.

Al momento de culminar el presente estudio, 16 casos (51.6%) presentaron recaída. Los sitios de presentación más frecuentes fueron: en pulmón, siete pacientes

Figura 5.

Tipos de respuesta por imagen.



RC = Resposta Completa, RP = Resposta Parcial, SR = Sin Respuesta.

(22.5%); local, cuatro (12.9%); en abdomen dos (6.4%); un caso (3.2%) presentó segunda neoplasia un mes posterior al terminar el tratamiento (leucemia mieloide aguda).

En cuanto a su estado actual, ocho pacientes (25.8%) se encontraban vivos sin actividad tumoral (VSAT); ocho vivos (25.8%) con actividad tumoral (VCAT); siete (22.5%) muertos con actividad tumoral (MCAT) y; dos (6.4%) muertos sin actividad tumoral (MSAT: uno por toxicidad hepática e infección, y otro por probable toxicidad al agente anestésico) La proporción de abandono fue de 19.2% (seis casos); la supervivencia global fue de 61% (**Figura 7**) y la supervivencia libre de enfermedad de 36% a cinco años de seguimiento (**Figura 8**).

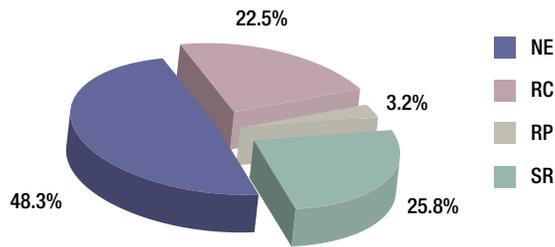
Al evaluar la respuesta a la QT, considerando la respuesta completa y parcial asociándola al tipo histológico, no mostró significancia estadística: embrionario ($p = 0.069$), alveolar ($p = 0.067$); ni con el estadio clínico: I ($p = 0.4772$), II ($p = 0.1788$), III ($p = 0.0670$), IV ($p = 0.0953$); ni con el sitio primario: piso pélvico, extremidades y tronco ($p = 0.1904$), para-meníngeo ($p = 0.2301$), genitourinario ($p = 0.2177$).

► DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El rhabdiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica. En un periodo de seis años, se registraron 31 pacientes. Predominó el género masculino (64%); 80% de los pacientes se encontraban en estadio clínicos avanzados -III y IV- y el sitio de presentación que predominó fue la región de cabeza y cuello, incluidos los sitios para-meníngeos. Otros factores desfavorables fueron el tamaño tumoral (mayor a 5 cm), lo que repercutió en el control local de la

Figura 6.

Tipos de respuesta por histología.



RC = Respuesta Completa, RP = Respuesta Parcial, SR = Sin Respuesta, NE = No Evaluado

enfermedad con cirugía, debido al gran volumen tumoral; la histología alveolar se presentó en casi la mitad de los casos (48%). Todos estos factores de mal pronóstico, presentes en nuestra serie, se evidenciaron en la respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTN), la respuesta radiológica fue parcial en 67.7% y sólo en 19% la respuesta fue completa. En 16 pacientes se pudo realizar estudio histopatológico para evaluar la respuesta con QTN: siete pacientes (22%) tuvieron respuesta completa y en ocho casos no se obtuvo una respuesta favorable. Únicamente 25% de los pacientes estaban vivos y sin enfermedad.

En los últimos 30 años, la tasa de curación en pacientes con RMS ha mejorado en forma significativa: de entre 25% a 30%, hasta 70%. Estos resultados se atribuyen al desarrollo de protocolos internacionales de tratamiento multidisciplinario, basados en el riesgo de la enfermedad. Los principales grupos colaborativos en Norteamérica y Europa –el Intergrupo de Estudio para el RMS (IRS), actualmente conocido como el Comité de Sarcomas de Tejidos Blandos del Grupo Oncológico de Niños (COG) establecen los lineamientos de tratamiento para este tumor;⁹⁻¹³ en Europa, los principales grupos colaborativos (SIOP–MMT, el grupo alemán CWS y el grupo colaborativo italiano AIEOP–STSC) han unido sus esfuerzos para constituir el Grupo Europeo para el Estudio de SPB (EpSSG).⁴⁴ Los mejores resultados para pacientes con RMS localizado son de 70%, pero está directamente relacionado con el grupo de riesgo. La identificación de factores pronósticos al diagnóstico ha permitido diseñar estrategias de tratamiento que han incrementado las tasas de curación aun en pacientes con enfermedad poco favorable, utilizando terapias más intensas y evitar *sobre tratar* y disminuir los efectos secundarios sin arriesgar la efectividad de los resultados.¹

Históricamente la clasificación por estadios estaba basada en el sistema de clasificación postquirúrgica

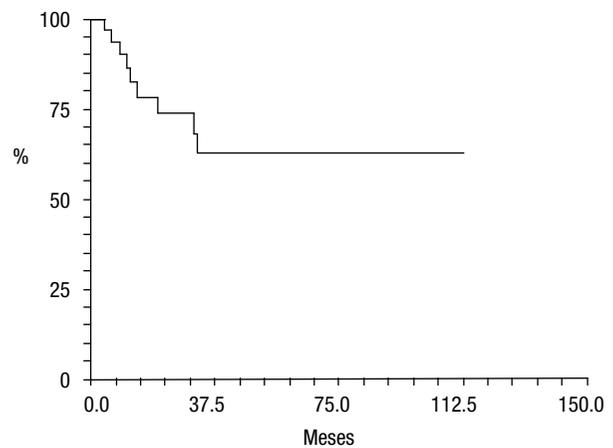
Tabla 2.

Criterios de respuesta histopatológica.

Tipo de respuesta	Variable
Completa (RC)	> 90% de necrosis
Parcial (RP)	60-90% de necrosis
Sin Respuesta (SR)	< 60% de necrosis
No evaluado (NE)	No evaluado

Figura 7.

Sobrevida global; curva Kaplan-Meier.

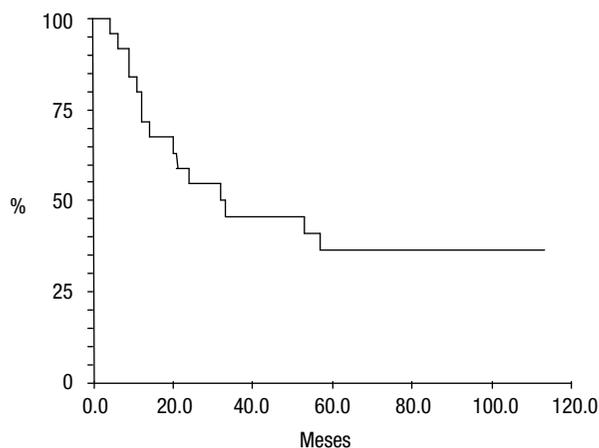


(IRS), en los que se clasificaba a los pacientes de acuerdo a la cantidad y extensión del tumor residual después de la cirugía inicial, posteriormente el IRS establece la clasificación TNM en la que se consideraban otros factores como el tamaño tumoral, la presencia de nodos y las metástasis; siguiendo estas dos clasificaciones se consideraba que la mayoría de los casos quedaban clasificados adecuadamente;^{37,39} sin embargo, muchos pacientes con sitios favorable podían quedar *sobre clasificados* o bien lo contrario, *sub clasificados*. En la actualidad, es necesario conjuntar estas dos clasificaciones y adaptarlas al riesgo para definir, con base en todos los factores de riesgo, el tratamiento a seguir.

La histología es una de las variables principales; la variante alveolar está asociada con un pronóstico desfavorable (61%) y 79% para RMS de otros subtipos. Estudios recientes señalan que la histología, aun siendo alveolar, no mantiene este efecto adverso en sitios favorables como el paratesticular. El sitio de origen es otro factor significativo cuando se origina en extremidades, tronco, para-meníngeos, vejiga y próstata tienen un pronóstico

Figura 8.

Sobrevida libre de enfermedad; curva Kaplan-Meier.



desfavorable, que cuando se presentan en sitios favorables como orbita, vagina, para testicular.

Por último, la edad ha sido recientemente identificada como uno de los factores pronósticos principales; los grupos de edad más desfavorables son la infancia y la adolescencia. En el estudio RMS-88 ICG, la supervivencia global fue 35% en niños menores de un año y 80% para pacientes de uno a diez años y 70% para pacientes mayores de 10 años; el IRS IV reportó una SLE de 55% para infantes, 83% para niños de uno a diez años y 68% para los mayores de 10 años; éste factor pronóstico, es independiente.¹²

El éxito actual para tratar niños con RMS, es combinar todos estos factores para establecer el riesgo y definir el tratamiento. El grupo Europeo Ep SSG identifica cuatro grupos de riesgo: bajo, estándar, alto y muy alto con ocho subgrupos, con recomendaciones propias para cada una de ellos. El IRS V clasifica a los pacientes con base en los mismos factores, con lo que identifica tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, con 17 subgrupos, cada uno de ellos con sus particulares recomendaciones de tratamiento.¹⁴

Es indispensable considerar los factores pronósticos para establecer los grupos de riesgo y poder mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas: pathologic aspects and proposal for a new classification. An Intergroup Rhabdomyosarcoma study. Cancer 1995;76:1073-85.
3. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer 1995;75 (8):2186-95.
4. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al, Eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2009 Jun. [Actualizado en 2009 nov; consultado en febrero de 2010] Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
5. Rivera-Luna R. Conceptos generales del cáncer infantil en México. La investigación en la oncología pediátrica. En: Rivera-Luna R. Ed. Oncología pediátrica. México D. F. Intersistemas; 2002 pp 1-13.
6. Cárdenas-Cardós R. Sarcomas de tejidos blandos. En Rivera-Luna R. Ed. Hemato-oncología pediátrica principios generales. México D. F. Editores de textos mexicanos; 2006 pp 409-421.
7. Crist WM, Garmsey L, Beltangady MS, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. J Clin Oncol 1990;8:443-452.
8. Voute PA, Vos A. Combined chemotherapy as primary treatment in children with rhabdomyosarcoma to avoid mutilating surgery or radiotherapy (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1977;18:327.
9. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988;61(2):209-20.
10. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993;71(5):1904-22.
11. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 1995;13(3):610-30.
12. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001;19(12):3091-102.
13. Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V treatment protocols. Sarcoma 2001;5:9-15.
14. Walterhouse DO, Meza JL, Raney RB: Dactinomycin (A) and vincristine (V) with or without cyclophosphamide (C) and radiation therapy (RT) for newly diagnosed patients with low-risk embryonal/botryoid rhabdomyosarcoma (RMS). An IRS-V report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group (STS COG). J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 2006;24(18 Supp):9001.
15. Smith LM, Anderson JR, Qualman SJ, et al. Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. J Clin Oncol 2001;19(20):4058-64.
16. Joshi D, Anderson JR, Paidas C, et al. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2001;42(1):64-73.
17. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol 2003;21(1):78-84.
18. La Quaglia MP, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. Cancer 1994;73(1):109-17.
19. Punyko JA, Mertens AC, Baker KS, et al. Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma. A population-based evaluation. Cancer 2005;103(7):1475-83.
20. Lawrence W Jr, Hays DM, Heyn R, et al. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 1987;60(4):910-5.
21. Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. Cancer 1992, 70 (10): 2557-67.
22. Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K, et al. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. Med Pediatr Oncol 1992;20(3):209-14.
23. Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J Clin Oncol 1987;5(1):46-54.
24. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2006;24(24):3844-51.
25. Parham DM, Webber B, Holt H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. Cancer 1991;67:3072-80.
26. Dodd S, Malone M, McCulloch W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistological study of 59 cases. J Pathol 1989;158:13-18.

27. Horn RC Jr, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: A clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 1958;1:181-99.
28. Weiss SW. WHO International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Soft Tissue Tumours. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
29. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhabdomyosarcoma and related sarcomas: Pathologic aspects and proposal for a new classification. An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995;76:1073-85.
30. Months SR, Raney RB. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: The experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14: 288-92.
31. Shapiro E, Strother D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol* 1992;148:1761-68.
32. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: A preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 2000;35:317-21.
33. Crist WM, Raney RB, Teft M, et al. Soft tissue sarcomas arising in the retroperitoneal space in children: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. *Cancer* 1985;56:2125-32.
34. Kodet R, Newton WA Jr, Hamoudi AB, et al. Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Am J Surg Pathol* 1993;17(5):443-53.
35. Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 2001;14(5):506-14.
36. Leuschner I. Spindle cell rhabdomyosarcoma: histologic variant of embryonal rhabdomyosarcoma with association to favorable prognosis. *Curr Top Pathol* 1995;89:261-72.
37. Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol* 1987;5:46-54.
38. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 1997;80:1165-70.
39. Pedrick TJ, Donaldson SS, Cox RS. Rhabdomyosarcoma: the Stanford experience using a TNM staging system. *J Clin Oncol* 1986;4:370-78.
40. Gehan EA, Glover FN, Maurer HM, et al. Prognostic factors in children with rhabdomyosarcoma. *Monogr Natl Cancer Inst* 1981;56:83-92.
41. Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: A ten year experience. *Orthopedics* 1985;8:659-64.
42. Trimble EL, Ungerleider RS, Abrams JA, et al. Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer* 1993;72:3515-24.
43. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):718-28.
44. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2618-28.
45. Donaldson SS, Anderson JR. Rhabdomyosarcoma: many similarities, a few philosophical differences. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2586-7.