UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON ESQUEMA IRSG IV EN NIÑOS CON RABDOMIOSARCOMA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. JENNIFER LILIANA MEZA MIRANDA

DIRECTOR DE TESIS: CARLO EGYSTO CICERO ONETO

Febrero 2015

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA
PEDIATRICA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. CARLO EGYSTO CICERO ONETO
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATO-
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE

INDICE

Introducción	1
Marco teórico	3
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	40
Justificación	40
Objetivos	41
Hipótesis	41
Diseño de estudio	42
Material y métodos	43
Criterios de selección	44
Análisis estadístico	45
Resultados	46
Discusión	55
Conclusión	56
Referencias	57
Anexo	59

INTRODUCCIÓN

Es un tumor maligno de origen musculoesquelético. Representa el 7% de los tumores sólidos en niños de 0 a 14 años. No tiene una preferencia de edad pero sí es más frecuente en varones y en la raza blanca. Se ha descrito su asociación con el síndrome de Li-Fraumeni (mutación germinal del *p53*), con la neurofibromatosis tipo I y con el síndrome de Beckwith-Wiedemann30.

La mayoría se presentan de forma esporádica sin ningún factor de riesgo o predisposición reconocible. Existen 4 localizaciones anatómicas de enfermedad típicas: cabeza y cuello (35- 40%), tracto genitourinario (20%), extremidades (15-20%) y tronco (10-15%). El Rabdomiosarcoma de cabeza y cuello crece predominantemente en la órbita, nasofaringe, antro maxilar, oído medio y partes blandas de calota, cara y cuello. En la zona genitourinaria, en el niño pequeño afecta a la vejiga, próstata y vagina; en el adolescente es más común la afección paratesticulary del cordón espermático. Crece inicialmente en forma de masa indolora que desplaza estructuras. Los síntomas guardan relación con la localización y el efecto de masa

correspondiente. El diagnóstico es histopatológico. Histológicamente existen 3 subtipos bien diferenciados: *a)* tipo embrionario, que engloba la forma botrioides; es el más frecuente en menores de 15 años de edad (60-70%); *b)* tipo alveolar, que es un tumor de mayor agresividad y predomina en adolescentes mayores, y *c)* tipo pleomórfico, que es poco frecuente y suele afectar primariamente a las extremidades32. En un 60% de los casos con histología alveolar se ha descrito la existencia de una translocación entre el gen *FKHR* (cromosoma 13) y el gen *PAX3* (cromosoma 2) o el *PAX7* (cromosoma 1). En las formas embrionarias, con frecuencia se observa la pérdida de material genómico en la región 11p15, así como mutaciones puntuales en 1p11-1q11. En ambas formas se describen con frecuencia ganancias en los cromosomas. Este conjunto de alteraciones parecen guardar relación con el proceso de transformación maligna.

El pronóstico del rabdomiosarcoma se relaciona con el sitio de origen, la resecabilidad, la presencia de metástasis, el número de éstas y el tipo histopatológico. Son localizaciones de buen pronóstico la órbita, la cabeza y el cuello no parameníngeo, paratesticular, la vagina y las vías biliares. Son de mejor pronóstico los tipos con histología embrionaria, estadios localizados de tumor y primarios menores de 5 cm. Implican un pronóstico desfavorable la existencia de enfermedad metastásica, la persistencia de enfermedad residual tras la cirugía y el subtipo alveolar. Es importante realizar un estudio detallado de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y tras la resección quirúrgica del tumor primario con objeto de establecer un criterio pronóstico y definir la pauta de tratamiento a seguir.

Respecto al tratamiento, cuando se utiliza una sola modalidad terapéutica es difícil obtener la curación, dado que es un tumor que se disemina de forma temprana a través de la sangre y los linfáticos. La resección quirúrgica debe realizarse con amplios márgenes de tejido sano. La combinación con quimioterapia previa ha permitido reducir la radicalidad de los planteamientos quirúrgicos, especialmente en localizaciones en las que la cirugía radical tiene graves secuelas (p. ej., cara y cuello). La radioterapia es de gran eficacia en el control local de la enfermedad residual o en el tratamiento de lesiones no quirúrgicas.

También se han utilizado técnicas de braquiterapia o de radiación intraoperatoria con buenos resultados; la quimioterapia es capaz de inducir respuestas especialmente en las formas embrionarias.

Los agentes con mayor actividad son la adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina D, vincristina, etopósido e ifosfamida.

Más del 50% de los pacientes llega a curarse. El pronóstico viene condicionado por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico (supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 80% en el grupo I frente al 20% en el grupo IV), por la localización anatómica (un 90% en órbita, un 20% en retroperitoneo) y por el subtipo histológico (un 60% en el embrionario frente al 30% en el pleomórfico).

MARCO TEORICO

El rabdomiosarcoma infantil, un tumor maligno de tejido blando de origen mesenquimatoso, 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. La incidencia es de 4,5 por 1 millón de niños y 50% de los casos se presentan en la primera década de vida.

La incidencia puede depender del subtipo histológico de rabdomiosarcoma:

- Embrionario: Los pacientes con rabdomiosarcoma embrionario son predominantemente varones y llegará a su pico en el grupo entre 0 a 4 años de edad, con aproximadamente 4 casos por 1 millón de niños, con una tasa menor entre adolescentes, aproximadamente 1,5 casos por cada millón de adolescentes.
- Alveolar: la incidencia del rabdomiosarcoma alveolar no varía por el género y es constante entre los 0 a 19 años con aproximadamente 1 caso por millón de niños y adolescentes.
- Sarcoma indiferenciado: los lactantes menores de un año de edad tienen una incidencia más alta de sarcoma indiferenciado y tumores del tronco y el abdomen y, una menor incidencia de tumores parameníngeos que la que se presenta en los pacientes de más edad.

Los sitios primarios más comunes donde aparece el rabdomiosarcoma son la cabeza, las vías genitourinarias y las extremidades. Entre los tumores de las extremidades, los tumores de la mano y el pie se presentan con más frecuencia en pacientes de más edad y tienen una histología alveolar; estos tumores también producen una tasa de diseminación metastásica más alta. Otros sitios primarios menos comunes son el tronco, las paredes torácicas, las regiones anal y perianal, así como el abdomen, incluso el retroperitoneo y las vías biliares. La mayoría de casos de rabdomiosarcoma se presentan de forma esporádica sin ningún factor de riesgo predisponente. Para los pacientes con tumores embrionarios, presentar un peso alto al nacer y un tamaño grande en relación con la edad gestacional se relacionan con una incidencia mayor de rabdomiosarcoma.

Las afecciones genéticas relacionadas con el rabdomiosarcoma incluyen el síndrome de susceptibilidad al cáncer de Li-Fraumeni (con mutaciones en la línea germinal p53) el blastoma pleuropulmonar (con mutaciones DICER1), la neurofibromatosis tipo I, el síndrome de Costello (con mutaciones de línea germinal HRAS), el síndrome Beckwith-Wiedemann (con el que se relacionan más comúnmente el tumor de Wilms y el hepatoblastoma), así como el síndrome de Noonan.

El pronóstico para un niño o adolescente con rabdomiosarcoma se relaciona con la edad del paciente, sitio de origen, diámetro mayor del tumor, resecabilidad, presencia de metástasis, número de sitios metastásicos o los tejidos comprometidos, presencia o ausencia de compromiso ganglionar regional, subtipo histopatológico (alveolar frente a embrionario) y la administración de radioterapia en algunos casos específicos,al igual que las características biológicas distintivas de las células tumorales del rabdomiosarcoma. No resulta claro si la respuesta a la quimioterapia de inducción, según se juzga a partir de la imagen anatómica, está correlacionada con la probabilidad de supervivencia en pacientes de rabdomiosarcoma, ya que un estudio encontró esta relación y otro estudio no.

El rabdomiosarcoma es generalmente curable en la mayoría de los niños que reciben terapia de modalidad combinada, con una supervivencia de más de 70% cinco años después del diagnóstico. Las recaídas son poco frecuentes después de cinco años de supervivencia sin enfermedad, con una tasa de efectos tardíos de 9% a los 10 años. Sin embargo, las recaídas son más frecuentes en pacientes que tienen enfermedad residual macrocítica en sitios desfavorables después de una operación quirúrgica inicial y los que tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Los ejemplos de factores clínicos y biológicos con importancia pronóstica probada o posible incluyen los siguientes:

— Edad. Los niños de 1 a 9 años tienen el mejor pronóstico, mientras que aquellos más jóvenes o de más edad no prosperan tan bien. En los ensayos recientes del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), la supervivencia sin fracasos (SSF) a 5 años fue 57% para los pacientes menores de 1 año, 81%, para los pacientes de 1 a 9 años y 68% para los pacientes mayores de 10 años.

La supervivencia general (SG) a cinco años para estos grupos fue 76, 87 y 76% respectivamente. Los datos tradicionales muestran que los adultos evolucionan peor que los niños (tasas de supervivencia general a 5 años, 27 ± 1,4% y 61 ± 1,4%, respectivamente; P < 0,0001).

— Los lactantes pueden evolucionar precariamente porque sus médulas óseas toleran menos las dosis de quimioterapia que reciben los niños mayores; por tanto, los lactantes son relativamente subdosificados en comparación con los pacientes mayores. Además, los lactantes menores de un año tienen menos probabilidades de recibir radioterapia para el control local, debido a la preocupación por la alta incidencia de complicaciones en este grupo de edad. Por tanto, cuentan con una tasa relativamente alta de fracaso local.

— En los niños mayores, la vincristina y la dactinomicina tienen límites de dosificación superiores sobre la base del área de superficie corporal y estos pacientes también pueden necesitar dosis reducidas de vincristina debido a la neurotoxicidad.

— Adolescentes: Un informe de la AIEOP (italiana) Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediátrica indica que los adolescentes podrían presentar con mayor frecuencia características tumorales desfavorables, como histología alveolar, compromiso ganglionar regional y compromiso de enfermedad metastásica lo cual justifica el pronóstico precario. Este estudio también encontró que la SG a 5 años y las tasas de supervivencia sin evolución fueron un tanto más bajas entre adolescentes que en niños, pero que las diferencias entre los grupos de edad menores de un año y entre los 10 y 19 años fueron significativamente peor que aquellos en el grupo entre 1 y 9 años de edad en el momento del diagnóstico.

— Sitio de origen. Los sitios primarios con pronóstico más favorable incluyen los siguientes:

La órbita, la cabeza y el cuello no parameníngeos.

Zona paratesticular, vulva, vagina, útero (vías biliares genitourinarias que no son de la vejiga ni la próstata).

— Diámetro del tumor. Los pacientes con tumores más pequeños (≤5 cm) tienen una supervivencia mejor comparada con la de los niños con tumores más grandes. Tanto el volumen del tumor como el diámetro máximo del tumor se relacionan con el desenlace.

— En una revisión retrospectiva de los sarcomas de tejido blando en niños y adolescentes, se indica que el valor de corte de 5 cm que se usa para los adultos con sarcoma de tejido blando puede no ser ideal para los niños más pequeños, especialmente los lactantes. En la revisión se identificó una interacción entre el diámetro del tumor y el área de la superficie corporal (ASC). Esto no se confirmó en un estudio del Children's Oncology Group con pacientes de rabdomiosarcoma de riesgo intermedio. Esta relación exige ser revisada mediante un estudio prospectivo para determinar las consecuencias terapéuticas de la observación.

— Metástasis y compromiso de los ganglios linfáticos regionales. Los niños con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico cuentan con el peor pronóstico. La importancia pronóstica de la enfermedad metastásica se ve modificada por la histología del tumor (el embrionario es más favorable que el alveolar), el sitio de la enfermedad metastásica y el número de sitios metastásicos. De forma similar, los pacientes con metástasis de tumores primarios genitourinarios (que no sea de la vejiga ni de la próstata) cuentan con un resultado más favorable que el de los pacientes con enfermedad metastásica de los tumores primarios en otros sitios.

— Los pacientes con enfermedad de alguna manera localizada pero con compromiso evidente de ganglio linfático regional, cuentan con un pronóstico que es más precario que el de los pacientes con compromiso ganglionar regional.

— Resecabilidad. La extensión de la enfermedad después del procedimiento quirúrgico primario (es decir, el grupo quirúrgico patológico, que antes se llamaba grupo clínico) también se correlaciona con el resultado. En el estudio del IRS-III, los pacientes con enfermedad residual macroscópica localizada después de la cirugía inicial (Grupo quirúrgico patológico III) tuvieron tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente 70%, comparado con una tasa de supervivencia a 5 años superior a 90% en pacientes que no tuvieron tumor residual después de la cirugía (Grupo I) y una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 80% para pacientes que presentaron tumor residual microscópico después de la cirugía (Grupo II).

Independientemente de ello, el desenlace se relaciona primariamente con el uso de tratamiento de modalidad múltiple; todos los pacientes requieren quimioterapia y al menos 85% también se benefician de la radioterapia, con desenlace favorable incluso en los pacientes con enfermedad irresecable. En el IRS-IV, los pacientes del Grupo III con enfermedad irresecable que recibieron quimioterapia y radioterapia tuvieron una SSF a cinco años de cerca de 75%.

— Subtipo histopatológico. El subtipo alveolar prevalece más entre los pacientes con características clínicas menos favorables (por ejemplo, menos de 1 año o más de 10 años, tumores primarios en las extremidades y enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico) y generalmente está relacionado con el peor de los resultados al igual que en pacientes similares con rabdomiosarcoma embrionario. En los estudios IRS-I e IRS-II el subtipo alveolar se relacionó con un resultado menos favorable aun en los pacientes cuyo tumor primario fue completamente resecado (Grupo I). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia a 5 años por subtipo histopatológico (82% para el rabdomiosarcoma embrionario contra 65% para el rabdomiosarcoma alveolar), lo cual no se notó cuando se analizaron los pacientes con rabdomiosarcoma 1.258 IRS-III y IRS-IV. En el estudio IRS-III, el resultado para pacientes con tumores del Grupo I y subtipo alveolar fue similar al de otros pacientes con tumores del grupo clínico I, pero los pacientes con tumor alveolar recibieron terapia más intensiva.

Los pacientes de rabdomiosarcoma alveolar con compromiso de los ganglios linfáticos regionales tienen desenlaces significativamente precarios (SSFT a 5 años de 43%) que los pacientes sin compromiso de ganglios linfáticos regionales (SSFT a 5 años de 73%). Se observa anaplasia en 13% de los casos de rabdomiosarcoma y su presencia puede afectar adversamente el desenlace clínico en pacientes con riesgo intermedio de rabdomiosarcoma embrionario. Sin embargo, en un análisis multifactorial, la anaplasia no mostró ser un factor pronóstico independiente (P = 0,081).

— Respuesta al tratamiento: en un estudio de 94 pacientes de rabdomiosarcoma que se sometieron a una tomografía por emisión de positrones (TEP) antes y después de la irradiación con una mediana de 55 días luego de completar la radioterapia, un PET negativo luego de la irradiación indicó mejoría en la supervivencia sin fracaso.

Esta diferencia fue más pronunciada en pacientes que presentaron un PET negativo después de la irradiación y ningún indicio de enfermedad residual en la tomografía computarizada corregistrada.

Los pacientes adultos de rabdomiosarcoma tienen una incidencia alta de histología pleomórfica (19%). La histología pleomórfica es extremadamente poco frecuente en los niños y los adultos jóvenes con rabdomiosarcoma. También los adultos tienen una incidencia más alta de tumores en sitios desfavorables que los niños.

Debido a que el tratamiento y el pronóstico dependen en parte de la histología y la genética molecular del tumor, es necesario que el tejido tumoral sea revisado por patólogos y citogenetistas/genetistas moleculares con experiencia en la evaluación y diagnóstico de tumores infantiles. Además, la diversidad de sitios primarios, las terapias quirúrgicas y de radioterapia especiales disponibles para cada sitio primario, y la subsiguiente rehabilitación específica a cada sitio recalca la importancia de tratar a niños con rabdomiosarcoma en centros médicos con experiencia en todas las modalidades terapéuticas.

Los rabdomiosarcomas se pueden dividir en varios subtipos histológicos: rabdomiosarcoma embrionario, que consta de los subtipos embrionario, botrioide y de células fusiformes; rabdomiosarcoma alveolar y rabdomiosarcoma pleomorfo.

Rabdomiosarcoma embrionario

El subtipo embrionario es el que se observa con mayor frecuencia en los niños, constituyendo aproximadamente 60 a 70% de los rabdomiosarcomas infantiles.Por lo general, los tumores con histología embrionaria surgen en la región de la cabeza y el cuello, o en las vías genitourinarias, aunque se pueden presentar en cualquier sitio primario.

Subtipos botrioide y de célula fusiforme Los tumores botrioides representan alrededor de 10% de todos los casos de rabdomiosarcomas y son tumores embrionarios que surgen bajo la superficie mucosa de los orificios corporales como la vagina, vejiga, nasofaringe y las vías biliares.

Las variantes de células fusiformes del rabdomiosarcoma embrionario se observan con mayor frecuencia en el sitio paratesticular. Tanto los subtipos botrioides como el de células fusiformes se relacionan con resultados muy favorables.

Rabdomiosarcoma alveolar

Aproximadamente 20% de los niños con rabdomiosarcomas presentan el subtipo alveolar. Este subtipo se muestra con mayor frecuencia en adolescentes y pacientes con sitios primarios que comprometen las extremidades, el tronco y la región del perineo y perianal.

Rabdomiosarcoma pleomórfico (anaplásico)

El rabdomiosarcoma pleomórfico se presenta principalmente en los adultos de 30 a 50 años de edad, y difícilmente se observa en niños. En los adultos, el rabdomiosarcoma pleomórfico se relaciona con un pronóstico más precario. En los niños se prefiere el término anaplasia. En una revisión retrospectiva de 546 pacientes pediátricos, la presencia de anaplasia solo se relacionó en un análisis con una variable con un resultado clínico inferior en pacientes de rabdomiosarcoma de riesgo intermedio.

Las histologías embrionarias y alveolares tienen características moleculares distintivas que han sido utilizadas en la confirmación del diagnóstico y podrían resultar útiles en la asignación del tratamiento y el control de la enfermedad residual mínima durante el tratamiento. Histología alveolar. En 70 a 80% de los pacientes con tumores de histología alveolar, se encuentran traslocaciones entre el gen FOXO1 (anteriormente conocido como)FKHR en el cromosoma 13 y, ya sea el gen PAX3 en el cromosoma 2 [t(2;13)(q35;q14)]o en el gen PAX7 en el cromosoma 1 [t(1;13)(p36;q14)].[Las traslocaciones que afectan el gen PAX3 se presentan en aproximadamente 59% de los casos de rabdomiosarcoma alveolar, mientras que el gen PAX7 parece estar afectado en 19% de los casos. Los pacientes con una histología sólida de variante alveolar, presentan una incidencia más baja de fusiones genéticas PAX-FOXO1 que los pacientes que muestran una histología alveolar clásica. Los casos alveolares relacionados con el gen PAX7, con metástasis o sin esta, parecen presentarse en pacientes de una edad más temprana y se pueden relacionar con tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) más extensas que aquellos casos relacionados con reordenamientos del gen PAX3.

Los pacientes de casos alveolares relacionados con el gen PAX3 tienen edad más avanzada y presentan una incidencia más alta de tumor invasor (T2). Alrededor de 22% de los casos que exhiben histología alveolar no tienen una traslocación del gen PAX que se pueda detectar.

Histología embrionaria. Los tumores embrionarios a menudo muestran una pérdida uniforme de material genómico en el brazo corto del cromosoma 11. La pérdida persistente de material genómico en la región 11p15 del cromosoma en los tumores embrionarios indica la presencia de un gen supresor tumoral, a pesar de que dicho gen todavía no se identificó. En el rabdomiosarcoma embrionario, hay puntos críticos relativamente comunes (36%) que comprometen la región 1p11-1q11.

Estos hallazgos resaltan lo importante de las diferencias entre los tumores embrionarios y alveolares. Hay datos sobre los tumores alveolares que contienen las traslocaciones ya sea t(1;13) o t(2;13) (traslocación positiva) que son biológica y clínicamente diferentes de los tumores alveolares que no presentan traslocación (traslocación negativa) y de los tumores embrionarios. En un estudio de los casos del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), el resultado en pacientes con rabdomiosarcoma alveolar de traslocación negativa fue mejor que los observados en los casos de traslocaciones positivas y similar a los vistos en pacientes con rabdomiosarcoma embrionario, indicando que el estado de fusión es un factor crítico para la estratificación de riesgo en el rabdomiosarcoma pediátrico. Sin embargo, un estudio alemán con 121 pacientes de rabdomiosarcoma alveolar no encontró diferencia significativa alguna en cuanto a la SSC a 5 años entre los pacientes que eran positivos al PAX-FOXO1 en comparación con aquellos negativos a la traslocación.

En un estudio, se indica que los análisis de la expresión del metagén pueden clasificar a los pacientes con rabdomiosarcoma en tres grupos de riesgo distintos y podrían ser particularmente útiles en la identificación de pacientes con riesgo intermedio con características de riesgo alto. Luego de realizarse el diagnóstico de rabdomiosarcoma, se debe llevar a cabo una evaluación extensiva para determinar el grado de diseminación de la enfermedad antes de instituir el tratamiento.

Esta evaluación debe incluir una radiografía del pecho, una exploración del pecho mediante tomografía computarizada, aspiración bilateral de médula ósea y biopsias, exploración ósea, imágenes por resonancia magnética de la base del cráneo y el cerebro (para casos de tumores primarios parameníngeos solamente), y una exploración mediante TC del abdomen y la pelvis (para los tumores de las extremidades inferiores o genitourinarios primarios). Se debería tomar una exploración por TC o IRM. Los ganglios linfáticos de aspecto anormal se deberían someter a biopsia siempre que fuera posible. Un estudio ha mostrado que las biopsias de los ganglios linfáticos centinelas se puede llevar a cabo de forma inocua en niños con rabdomiosarcomas y las biopsias positiva al tumor podrían alterar el plan de tratamiento.Las tomografías por emisión de positrones (TEP) con exploraciones de fluoruro de fluorodesoxiglucosa 18 (FDG) pueden identificar áreas de enfermedad metastásica posible que no se pueden ver mediante otras modalidades por imágenes. Sin embargo, la eficacia de estos dos procedimientos de identificación de ganglios linfáticos afectados u otros sitios, se encuentra actualmente en investigación, y estos procedimientos ya no se exigen en los protocolos de tratamiento actuales.

Cuadro 1. Definición de grupos clínicos

Término	Definición
Sitio favorable	Órbita; cabeza y cuello no parameníngeo; tracto genitourinario que no sean los riñones, vejiga y próstata; conducto biliar.
Sitio no favorable	Cualquier sitio aparte de los favorables.
T1	Tumor limitado al sitio anatómico de origen (no invasivo).
T2	Tumor diseminado o fijado al tejido circundante (invasivo).
a	Tumor ≤5 cm en su diámetro mayor.
b	Tumor >5 cm en su diámetro mayor.
N0	No hay compromiso clínico de ganglios linfáticos regionales.
N1	Compromiso clínico de ganglio linfático regional.
NX	Ganglios linfáticos no regionales no examinados; no hay información.
M0	Enfermedad no metastásica.
M1	Enfermedad metastásica.

La estadificación del Rabdomiosarcoma incluye los siguientes puntos:

Asignar un estadio: determinado por el sitio primario, el tamaño del tumor en su diámetro más grande y presencia o ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia.

Asignar un grupo al tumor local: determinado por estado posquirúrgico, resecado/biopsia, con evaluación patológica del margen tumoral y enfermedad de ganglio linfático.

Asignar un grupo de riesgo: determinado por Estadio, Grupo, e histología.

Como se observó anteriormente, el pronóstico para niños con rabdomiosarcoma depende de forma predominante del sitio primario, el tamaño del tumor, el grupo y el subtipo histológico. Los grupos de pronóstico favorable fueron identificados a través de estudios previos de los Intergroup Rhabdomyosarcoma (IRSG) y se diseñaron planes de tratamiento sobre la base de la asignación de pacientes a diferentes grupos de tratamientos dependiendo del pronóstico. Hace varios años, el IRSG se integró con el National Wilms Tumor Study Group y dos grupos grandes cooperativos de tratamiento de cáncer pediátrico a fin de formar el Children's Oncology Group (COG). Los protocolos actuales COG-STS para el rabdomiosarcoma usan el sistema de estadificación pretratamiento con base en el TNM que incorporan al sitio de tumor primario, presencia o ausencia de invasión tumoral de los tejidos circundantes, tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis. Este sistema de estadificación se describe en el Cuadro 2 a continuación.

Cuadro 2. Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group: Sistema de estadificación pretratamiento

Estadio	Sitios del tumor primario	Estadio T	Tamaño del tumor	Ganglios linfáticos regionales	Metástasis a distancia
N0 = ausencia de diseminación ganglionar; N1 = presencia de diseminación ganglionar regional más allá del sitio primario; X = estado N desconocido; M0 = ausencia de diseminación metastásica; M1 = presencia de diseminación metastásica más allá del sitio primario y ganglios linfáticos regionales; T1 = tumor confinado al sitio de origen anatómico (no invasivo); T2a = extensión tumoral o fijación al tejido circundante (invasivo), el tumor mide ≤5 cm en su diámetro mayor; T2b = extensión tumoral o fijación al tejido circundante (invasivo), tumor mide >5 cm en su diámetro máximo.					
1	Sitios favorables	T1 o T2	Cualquier tamaño	N0 o N1 o NX	M0
2	Sitios desfavorables	T1 oT2	a, ≤ 5 cm	N0 o NX	M0
3	Sitios desfavorables	T1 o T2	a, ≤ 5 cm	N1	M0
			b, > 5 cm	N0 o N1 o NX	
4	Cualquier sitio	T1 o T2	Cualquier tamaño	N0 o N1 o NX	M1

Los estudios del IRS-I, IRS-II e IRS-III recomendaban planes de tratamiento con base en el sistema del grupo quirúrgico patológico.

En este sistema, los grupos se definen por la totalidad o diseminación de la enfermedad y por la extensión del resecado quirúrgico inicial luego del análisis patológico del espécimen o especímenes tumorales. Las definiciones de estos grupos se indican en el Cuadro 3 a continuación.

Cuadro 3. Sistema de grupo quirúrgico patológico del Soft Tissue Sarcoma Committee del Children's Oncology Group

Grupo	Definición
I	Tumor localizado, extirpado en su totalidad con márgenes microscópicos claros y sin compromiso de ganglios linfáticos regionales. Se recomienda realizar biopsia o muestreo de ganglios linfáticos si estos ganglios son clínica o radiográficamente sospechosos.
II	Tumor localizado extirpado por completo con: a) enfermedad microscópica en el margen, b): enfermedad regional con compromiso de ganglios linfáticos extirpados macroscopicamente, sin enfermedad microresidual o c) enfermedad regional con nódulos comprometidos, resecados macroscopicamente pero con residuos microscópicos o compromiso histológico del ganglio más distal del tumor primario.
III	Tumor localizado con extirpación incompleta de enfermedad residual macroscopico luego de: a) biopsia solamente, o b) resecado macroscopicamente mayor del tumor primario (>50%).
IV	En el momento del diagnóstico, hay metástasis a distancia. Esta categoría incluye: a) prueba identificada mediante radiografía de la diseminación tumoral y b) células tumorales positivos en el líquido cefalorraquídeo, pleura o líquidos peritoneales o los implantes en estas regiones.

Después de categorizar a los pacientes por estadio y grupo quirúrgico patológico, se los asigna a un grupo de riesgo. Esto toma en cuenta el estadio, el grupo y la histología.

Los pacientes se clasifican para fines del protocolo, como de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto.

La asignación del tratamiento se basa en el grupo de riesgo. Para que un tumor se designe como alveolar, este debe contar con más de 50% de elementos alveolares; si el componente alveolar es de 50% o menos, al tumor se le considera embrionario.

Cuadro 4. Clasificación del grupo de riesgo del rabdomiosarcoma del Soft Tissue Sarcoma Committee del Children's Oncology Group

Grupo de riesgo	Histología	Estadio	Grupo
Riesgo bajo	Embrionario	1	I, II, III
	Embrionario	2, 3	I, II
Riesgo intermedio	Embrionario	2, 3	III
	Alveolar	1, 2, 3	I, II, III
Riesgo alto	embrionario o alveolar	4	IV

Todos los niños con rabdomiosarcoma necesitan un tratamiento de modalidad múltiple con quimioterapia sistémica, conjuntamente con ya sea cirugía, radioterapia (RT) o ambas modalidades para lograr el máximo control tumoral local se puede realizar la resección quirúrgica antes de la quimioterapia si no produjera desfiguración, compromiso funcional sustancial o disfunción orgánica. En la mayoría de los casos, esto no es posible, y en consecuencia, se realiza una biopsia inicial. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad del Grupo lll (macroresidual). Luego de la quimioterapia inicial, los pacientes del Grupo lll reciben RT definitiva para controlar el tumor primario. Algunos pacientes con tumores inicialmente no resecados, pueden someterse a una cirugía de segunda inspección (escisión primaria diferida) para extraer residuos tumorales. Esto es más apropiado si la escisión demorada se considera factible con desenlace funcional y estético aceptable, y si una reducción moderada subsiguiente en la dosis de radiación reduce marcadamente el riesgo de efectos adversos a largo plazo. La RT se administra en ganglios linfáticos suspicaces clínicamente (detectados por palpación o imágenes) a menos que estos se sometan a biopsia y muestren no tener rabdomiosarcoma.

El análisis de las opciones de tratamiento para los niños con rabdomiosarcoma se divide así en secciones separadas en las que se describen las siguientes opciones para el control local:

- Cirugía.
- RT.
- Quimioterapia.

El tratamiento del rabdomiosarcoma administrado por el Children's Oncology Group (COG) y en Europa (según lo ejemplifica los ensayos del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group [IRSG], el Soft Tissue Sarcoma Committee del COG (COG-STS), y la International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumor [TMM] Group) difieren en su filosofía de manejo de la enfermedad y tratamiento en general. En los ensayos TMM, el objetivo principal es reducir el uso de terapias locales, dependiendo de la quimioterapia inicial de primera línea seguida de quimioterapia de segunda línea en el caso de una respuesta precaria. Se prefiere la resección quirúrgica posterior a la RT, que solo se utiliza en casos de resección incompleta, compromiso documentado de ganglio linfático regional o una respuesta clínica precaria a la quimioterapia inicial. Este enfoque está diseñado para evitar procedimientos quirúrgicos mayores y los efectos dañinos a largo plazo de la RT. Por el contrario, el criterio de valoración principal del COG-STS es emplear terapia local inmediatamente después de la operación inicial o biopsia (excepto en pacientes con enfermedad metastásica), mediante el uso de RT para pacientes con enfermedad residual. El objetivo principal es la supervivencia sin complicaciones (SSC), a fin de evitar la recaída y subsiguientemente un tratamiento de último recurso. E enfoque del MMT Group llevó a una tasa de supervivencia general (SG) de 71% en el estudio TMM89 europeo en comparación con una tasa de SG de 84% en el estudio de IRS-IV. De igual modo, las tasas de SSC a 5 años fueron 57% en el estudio de TMM89 contra 78% en el estudio de IRS-IV. Las diferencias en los desenlaces fueron más sorprendentes en pacientes con tumores no parameníngeos en las extremidades, cabeza y cuello.

La supervivencia sin fracaso terapéutico fue más baja para los pacientes con tumores primarios en la vejiga o la próstata que no recibieron RT como parte de su tratamiento inicial, pero no hubo diferencia en la SG entre las dos estrategias para estos pacientes. La impresión general es que la supervivencia en la mayoría de los subconjuntos de pacientes es superior con el uso del tratamiento local temprano, como la RT. Sin embargo, en los ensayos TMM, a algunos pacientes no se les administra terapia local intensiva, lo cual puede reducir el potencial de morbilidades relacionadas con tales terapias.

En los últimos años, el sitio predominante de fracaso del tratamiento en los pacientes con rabdomiosarcoma localizado inicialmente fue la recidiva local. Tanto la cirugía como la radioterapia son medidas principalmente tomadas para producir el control local, pero cada una tiene riesgos y beneficios. Inicialmente debe considerarse la extirpación quirúrgica de todo el tumor pero siempre y cuando esto no produzca impedimentos funcionales y cosméticos de importancia. Con esa condición, se recomienda la resección completa del tumor primario con un margen circundante de tejido normal junto con muestras de ganglios posiblemente comprometidos obtenidas en la órbita de drenaje linfático. Hay algunas excepciones importantes a esta regla sobre márgenes normales (por ejemplo, tumores de la órbita y de la región genitourinaria). El principio de resección amplia y completa del tumor primario se aplica menos a pacientes que tienen cáncer metastásico confirmado en el momento de la operación inicial, pero este es un concepto razonable si se puede lograr fácilmente.

Los pacientes con tumor residual microscópico después de una escisión inicial parecen haber observado mejoras si un segundo procedimiento quirúrgico (nueva escisión primaria) con escisión mayor de la base tumoral primaria antes de comenzar la quimioterapia logra la remoción completa del tumor.

La evaluación clínica o por imagen de los ganglios linfáticos regionales es una parte importante del estadio de pretratamiento. Actualmente se requiere la evaluación patológica de los ganglios regionales de todos los pacientes con rabdomiosarcoma primario de las extremidades y los niños mayores de 10 años con rabdomiosarcoma paratesticular, debido a que con frecuencia se documenta el tumor microscópico cuando los ganglios no están incrementados de tamaño.

Hay muy pocos indicios de que la cirugía de citorreducción mejore el resultado, en comparación con la biopsia sola.] Los procedimientos de segunda inspección (también conocido como escisión primaria demorada) pueden identificar restos de tumor viable luego de la quimioterapia inicial; los pacientes con tumor viable cuentan con tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) más cortas que los que no tenían tumores viables, pero no hubo incidencia en cuanto a la supervivencia general (SG). Por tanto, sigue sin definirse la función exacta de la escisión primaria demorada en el rabdomiosarcoma y es más pertinente si se prevé que una resección completa sea posible y que una ligera reducción en la dosis de radiación disminuirá marcadamente el riesgo de efectos tardíos.

Solo 15% de los pacientes presentan enfermedad resecada completamente del Grupo I, de manera que se usa la radioterapia en la mayoría de los casos.

La radioterapia es un método eficaz para lograr el control local del tumor en pacientes con enfermedad residual microscópica o macroscópica después de una biopsia, resección quirúrgica inicial o quimioterapia. Los pacientes con rabdomiosarcomas embrionarios completamente resecados (Grupo I) tienen un buen pronóstico sin RT. Un estudio anterior con pacientes del Grupo l con rabdomiosarcoma alveolar y sarcoma de tejido blando indiferenciado, encontró que a la omisión de RT le siguió una disminución en el control local. Una revisión subsiguiente a pacientes con solo rabdomiosarcoma alveolar encontró que la mejoría de los resultados con la RT no alcanzó importancia estadística para los pacientes con tumores en Estadio 1 y 2. Hubo muy pocos pacientes (n = 4) con tumores grandes (Estadio 3, >5 cm) que no recibieron RT, pero cuyos resultados fueron precarios. En más de 50% se presentó recidiva local relacionada con el incumplimiento de las instrucciones o la omisión de RT.

Una revisión de los ensayos europeos realizados por el German Cooperative Weichteilsarkom Studien (CWS) Group, entre 1981 y 1998, en los que se omitió la RT en algunos pacientes del Grupo II, se mostró el beneficio de utilizar RT como un componente del control tumoral local en todo el subconjunto de pacientes del Grupo II, según la definición por histología tumoral, tamaño del tumor y ubicación tumoral.

El fracaso local constituye el tipo de recaída predominante en los pacientes con enfermedad de Grupo III. Los pacientes con compromiso tumoral de los ganglios linfáticos regionales en el momento del diagnóstico también tienen un riesgo más alto de fracaso local y a distancia que los pacientes cuyos ganglios linfáticos no están comprometidos. Así como en el manejo quirúrgico de pacientes con rabdomiosarcoma, las recomendaciones para RT dependen del sitio del tumor primario, la cantidad de enfermedad residual posquirúrgica (de haberse llevado a cabo) (ninguna contra microscópica contra macroscópica), y la presencia de ganglios linfáticos no comprometidos.

Las técnicas de administración de radiación, específicamente al tumor evitando el tejido normal resultan apropiadas (por ejemplo, radioterapia conformal, radioterapia de intensidad modulada [RTIM], terapia con haz de protón [radioterapia con partículas cargadas] o braquiterapia).

La comparación entre los planes de tratamiento con haz de protón y RTIM muestran que la radiación con haz de protón puede obviar más el tejido normal adyacente al volumen meta que la RTIM. El seguimiento permanece relativamente corto, y no hay datos disponibles para determinar si la reducción de las dosis al tejido adyacente resultará en una mejoría del resultado funcional o reduce el riesgo de neoplasia secundaria. Debido a que el número de pacientes es reducido, no es posible determinar si el riesgo de recurrencia local podría aumentarse mediante la reducción de la dosis de radiación en el tejido adyacente al tumor primario.

En una revisión retrospectiva de pacientes de rabdomiosarcoma de riesgo intermedio, se comparó la RT conformal con la RTIM.

Cuadro 5. Dosis de radioterapia según el grupo de rabdomiosarcoma, histología y sitio de la enfermedad (Children's Oncology Group)

Grupo	Tratamiento
Grupo I	
Embrionario	No RT.
Alveolar	36 Gy al sitio comprometido (prequimioterapia). El uso de RT está en investigación.
Grupo II	
N0 (enfermedad residual microscópica después de la cirugía)	36 Gy al sitio comprometido (prequimioterapia).
N1 (compromiso de ganglio linfático regional resecado)	41,4 Gy al sitio y los ganglios comprometidos (prequimioterapia).
Grupo III	
Tumores orbitales y no orbitales	50,4 Gy con reducción del volumen después de 36 Gy si la respuesta a la quimioterapia es excelente y no hay tumores invasivos que hagan presión; sin reducción del volumen para tumores invasivos.
Grupo IV	
	Igual que para los otros grupos e incluyendo todos los sitios metastásico, si es inocuo y posible. Excepción: pulmón (metástasis pulmonares) tratado con 15 Gy si el paciente tiene 6 años o más, 12 Gy para pacientes menores de 6 años.

La dosis de RT depende de la cantidad de enfermedad residual, si quedara, después de la resección quirúrgica primaria. En general, los pacientes con enfermedad residual microscópica (Grupo II) reciben RT de 36 Gy si no cuentan con compromiso ganglionar y 41 Gy en presencia de compromiso ganglionar. Para los pacientes de riesgo bajo (histología embrionaria y sitios favorables con enfermedad residual microscópica) tratados en el estudio del COG, se logró el control local con 36 Gy, comparable al resultado logrado en los controles históricos que recibieron 41,4 Gy.

Los pacientes del estudio IRS-II con enfermedad residual macroscópica (Grupo III) que recibieron de 40 Gy o más de 50 Gy tuvieron tasas de recidivas locales o regionales mayores de 30% pero las dosis más altas de radiación (>60 Gy) han estado relacionadas con grados inadmisibles de efectos tóxicos a largo plazo. Los pacientes del Grupo III en la sección de tratamiento estándar IRS-IV recibieron 50,4 Gy, con supervivencia sin evolución a 5 años de 55 a 75%.La experiencia sustenta en cierta forma la reducción de la dosis de RT en pacientes con enfermedad del Grupo lll que presentan un resecado total macrocítico demorado con márgenes negativos.

El volumen tratado se deberá determinar según el grado tumoral en el momento del diagnóstico, antes de la resección quirúrgica y antes de la quimioterapia. Generalmente, se usa un margen de 2 cm, incluyendo los ganglios linfáticos regionales clínicamente afectados. Mientras que el volumen irradiado se puede modificar sobre la base de normas de tolerancia del tejido normal, la enfermedad residual macroscópica en el momento de la radiación deberá recibir tratamiento con dosis totales.

En general, la sincronización de la RT permite administrar quimioterapia entre 1 y 3 meses antes de iniciar la RT. Generalmente, se administra RT durante 5 a 6 semanas (por ejemplo, 1,8 Gy una vez por día), durante las cuales por lo general se modifica la quimioterapia para evitar los fármacos radiosensibilizadores dactinomicina y doxorrubicina.

El ensayo IRS-IV incluyó un estudio aleatorizado en el que se informó de la administración de RT dos veces al día, con 6 u 8 horas de diferencia con dosis de 1,1 Gy (horario hiperfraccionado); cinco días a la semana era posible, pero difícil de lograr con niños pequeños que se necesitan sedar dos veces por día. Los pacientes con tumores residuales masivos localizados fueron asignados de manera aleatorizada para recibir RT convencional (50,4 Gy) dosis total una vez al día contra el horario hiperfraccionado de dos veces al día (dosis total de 59,4 Gy). No se ha demostrado ventaja alguna en términos de control local. La RT convencional permanece como tratamiento estándar para pacientes de rabdomiosarcoma y macroenfermedad residual.

La braquiterapia que emplea ya sea implantes intracavitarios o intersticiales es otro método de control local que está en investigación clínica y se ha empleado en niños con rabdomiosarcoma, especialmente aquellos con tumores primarios vaginales o de vulva y algunos sitios en la vejiga. Otros sitios especialmente la cabeza y el cuello, han sido tratados con braquiterapia. Los pacientes con enfermedad inicial del Grupo III que subsiguientemente presentan enfermedad residual después de la quimioterapia con cirugía o sin esta retrasada tienen la posibilidad de lograr control local con RT en dosis de 40 Gy o más.

Los niños muy pequeños (edad ≤36 meses) diagnosticados con rabdomiosarcoma presentan un desafío terapéutico por su aumento de riesgo de morbilidad relacionada con el tratamiento. Como se indica anteriormente, en los niños mayores, las dosis de radiación mayores podrían ser apropiadas si el demorar la cirugía provee márgenes negativos. Sin embargo, para los lactantes incapaces de someterse resecado quirúrgico, las dosis más altas de RT siguen siendo apropiadas.

Las técnicas de radiación están diseñadas para potenciar al máximo la preservación del tejido normal y deben incluir enfoques conformales, a menudo con técnicas de intensidad modulada.

Los rabdomiosarcomas de la órbita no necesitan de una exenteración orbitaria, solo es necesaria una biopsia para establecer el diagnóstico. La biopsia es seguida de quimioterapia y RT, con exenteración orbitaria reservada para un número pequeño de pacientes con enfermedad localmente persistente o recidivante. La RT y la quimioterapia son la norma de atención, con supervivencia que supera 90 a 95%. Para los pacientes con tumores orbitales, se debe tener cuidado para limitar la dosis de RT al cristalino y la córnea.

Si los tumores son parameníngeos no orbitales y craneales que surgen (en oído medio/mastoideo, cavidad nasofaríngea/nasal, seno paranasal, región parafaríngea o fosa pterigopalatina/fosa infratemporal), se deberá realizar una exploración de imágenes por resonancia magnética (IRM) con contraste del sitio primario y el cerebro para revisar cualquier erosión de la base del cráneo o una posible diseminación en la dura o hasta ella.

Si la erosión craneal o la extensión transdural son ambiguas, se indica una tomografía computarizada (TC) con contraste de la misma región. También, si hay alguna presunta diseminación hacia la columna vertebral, se debe obtener una IRM con contraste de toda la columna. El líquido cefalorraquídeo (LCR) se debe examinar en busca de células malignas en todos los pacientes con tumores parameníngeos. Debido a que la remoción completa de estos tumores es difícil, debido a su ubicación, el procedimiento quirúrgico inicial para estos pacientes consiste en una biopsia solamente como diagnóstico.

Los tumores parameníngeos no orbitales se tratan óptimamente con RT y quimioterapia no conformal. Los pacientes con enfermedad parameníngea con extensión intracraneal en adyacencia del tumor primario o erosión ósea en la base del cráneo, o parálisis de los nervios craneales no necesitan irradiación en la totalidad del cerebro o tratamiento intratecal, a menos que las células tumorales estén presentes en el LCR en el momento del diagnóstico. Los pacientes deben recibir RT en el lugar del tumor primario con un margen de 1,5 cm que incluya las meninges adyacentes al tumor primario y la región de la extensión intracraneal, si está presente, con un margen de 1,5 cm. En un examen retrospectivo, el inicio de la radioterapia dentro de las dos semanas del diagnóstico para pacientes con signos de compresión meníngea se relacionó con tasas menores de fracaso local. Cuando no hubo compresión meníngea la dilación de la radioterapia por más de 10 semanas, no incidió en las tasas de fracaso local.

Los niños que se presentan con células tumorales en el LCR (Estadio 4) pueden o no tener otros indicios de enfermedad meníngea difusa o metástasis a distancia. En una revisión de la experiencia obtenida con los protocolos II a IV del IRSG, ocho pacientes tenían células tumorales en el LCR en el momento del diagnóstico; 3 de 4 sin otras metástasis a distancia estaban vivos después de 6 a 16 años del diagnóstico, así como 1 de 4 tenían una enfermedad simultánea en otro lugar. Los pacientes también pueden presentar metástasis múltiples cerebrales intraparenquimales desde un tumor primario a distancia. Pueden tratarse con RT dirigida al sistema nervioso central además de quimioterapia/RT en el tumor primario. También puede indicarse RT espinal.

Para los tumores de la cabeza y cuello no parameníngeos y no orbitarios, es apropiado efectuar una escisión amplia, siempre y cuando sea factible, y es apropiado una muestra de ganglios linfáticos ipsilaterales del cuello de los nódulos clínicamente afectados. Los márgenes de resección más estrechos (<1 mm) resultan aceptables debido a las restricciones anatómicas. Siempre se deberán considerar los factores cosméticos y funcionales; sin embargo, con las técnicas modernas, la resección completa en pacientes con tumores superficiales no tiene que ser inconsistente con buenos resultados cosméticos y funcionales. Equipos quirúrgicos especializados, multidisciplinarios también han realizado resecciones de tumores localizados en la parte anterior del cráneo en áreas que anteriormente eran consideradas inaccesibles al manejo quirúrgico definitivo, incluyendo las áreas nasales, senos paranasales y fosa temporal. Sin embargo, estas técnicas solo deben ser tomadas en consideración en niños con enfermedad regional local recidivante o enfermedad residual después de la quimioterapia y RT.

En el caso de pacientes con tumores primarios en la cabeza y cuello que se consideran no resecables, se considera que la quimioterapia y la RT son la base del manejo primario con la preservación de los órganos. Varios estudios han notificado un control local excelente en pacientes con rabdomiosarcoma de la cabeza y el cuello tratados con RTIM fraccionada, radioterapia estereotáctica, o protones y quimioterapia.

La radioterapia de intensidad modulada (RTIM) puede usarse para salvar el hueso con cobertura óptima del tejido blando y se usa para el tratamiento del rabdomiosarcoma de las extremidades. En la mayoría de los casos, la extirpación completa de un tumor primario de la mano o el pie no es posible debido a un deterioro funcional. Para los niños con un tumor primario en las manos o los pies, los estudios del COG mostraron 100% de control local a 10 años con RT junto con quimioterapia, evitando la amputación en estos niños.

El Soft Tissue Sarcoma Committee del COG (COG-STS) recomienda de forma enérgica y sistemática la toma de muestras ganglionares axilares para aquellos pacientes con tumores primarios de las extremidades superiores aún en los casos de ganglios clínica y radiográficamente negativos. El COG-STS también recomienda el muestreo triangular de ganglios inguinales y femorales de aquellos pacientes con tumores primarios de las extremidades inferiores, aún en los casos de ganglios clínica y radiográficamente negativos. Si hay presencia de ganglios clínicamente positivos, se recomienda hacer una biopsia de los ganglios proximales antes de tomar muestras de la región ganglionar afectada.

Debido a la incidencia significativa de la expansión ganglionar regional en los tumores primarios de las extremidades) y a las consecuencias pronóstico terapéuticas del compromiso ganglionar, se justifica una evaluación extensiva pretratamiento. Los ganglios en tránsito se definen como epitrocleares y braquiales para los tumores de las extremidades superiores y popliteales para los tumores de las extremidades inferiores. Los ganglios linfáticos regionales para estos sitios tumorales son ganglios axilares/infraclaviculares e inguinales/femorales, respectivamente. En una revisión de 226 pacientes con rabdomiosarcoma de las extremidades primarias, 5% tuvo ganglios en tránsito con compromiso tumoral y, en 5 años, la tasa de recidiva en los ganglios en tránsito fue de 12%. Muy pocos pacientes (n = 11) se sometieron al examen de los ganglios en tránsito en el momento del diagnóstico, pero cinco de ellos, todos con rabdomiosarcoma alveolar, tuvieron ganglios con compromiso tumoral.

Sin embargo, las tasas de SSC no fueron marcadamente diferentes entre los que se evaluaron inicialmente y los que no se evaluaron inicialmente en relación con la enfermedad ganglionar en tránsito.

Los pacientes con lesiones en las paredes abdominales o torácicas, deberán seguir las mismas pautas que han sido indicadas en las lesiones de las extremidades, (es decir, escisión local amplia y un intento de obtener márgenes microscópicos negativos). Estas resecciones pueden demandar el uso de materiales prostéticos. Inicialmente, a las masas voluminosas se les debe practicar una biopsia. Luego se administra quimioterapia con administración de RT o sin esta. La cirugía inicial se lleva a cabo si hay esperanza realista de lograr márgenes negativos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentan tumores grandes en estos sitios, tienen enfermedad localizada factibles de resecado completo con márgenes negativos después de la quimiorradioterapia preoperatoria y esos pacientes pueden tener una excelente supervivencia a largo plazo.

El resecado de los sarcomas intratorácicos o intrabdominales puede no ser factible en el momento del diagnóstico debido a la diseminación masiva del tumor y su extensión hasta órganos o vasos vitales. En los pacientes con tumores inicialmente no resecables en el retroperitoneo o pelvis el llevar a cabo una remoción quirúrgica completa después de la quimioterapia, con RT o sin esta, ofrece una ventaja significativa en cuanto a la supervivencia (73 frente a 34 a 44% sin la remoción). El grupo International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumor (SIOP-MMT) halló que la RT mejoró el control local en pacientes con rabdomiosarcoma pélvico localizado cuyo procedimiento inicial de cirugía fue solo una biopsia que dejó un tumor residual macroscópico. La edad mayor de 10 años y el compromiso ganglionar fueron factores pronósticos desfavorables.

Con el rabdomiosarcoma del árbol biliar el resecado total es pocas veces factible y el tratamiento estándar comprende la quimioterapia y la RT. El resultado para los pacientes con este sitio primario es bueno a pesar de la enfermedad residual después de la cirugía. Los drenajes biliares externos aumentan de manera significativa el riesgo de complicaciones por infección postoperatoria.

Los pacientes con rabdomiosarcomas que surgen del tejido circundante al perineo o el ano, con frecuencia tienen enfermedad avanzada. Estos pacientes tienen una probabilidad alta de presentar compromiso de los ganglios linfáticos regionales y casi la mitad de los tumores tienen histología alveolar. La recomendación actual es tomar muestras de los ganglios linfáticos regionales. Siempre que sea posible y sin morbilidad inaceptable, el extirpar todo el tumor macrocítico antes de comenzar la quimioterapia, mejora las probabilidades de cura. En el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocolos del I al IV, la tasa de SG luego de un tratamiento antitumoral intensivo para 71 pacientes con tumor en este sitio fue de 49%, mejor para pacientes en el estadio 2 (tumores pequeños, ganglios regionales negativos)intermedio para los pacientes en estadio 3 y peor para los pacientes en estadio 4 del diagnóstico. Sin embargo, con la preservación de órganos como meta, los pacientes con tumores del perineo/ano se tratan preferentemente con quimioterapia y RT sin cirugía radical, lo cual puede resultar en la pérdida del control de esfínter.

Los sitios primarios de rabdomiosarcoma infantil en el sistema genitourinario incluyen el área paratesticular, vejiga, próstata, riñón, vulva, vagina y útero.

Las lesiones que se presentan adyacentes al testículo o cordón espermático y hasta el anillo inguinal externo deberán ser extraídas por orquiectomía con resección del cordón espermático, para la que se necesita una incisión inguinal con control vascular proximal Se necesita una resección hemiescrotal de la piel cuando hay fijación del tumor o invasión o cuando se ha llevado a cabo una biopsia transescrotal. En el caso de los pacientes con tumores paratesticulares extirpados de manera incompleta que necesitan RT, la reubicación temporal del testículo contralateral en el muslo adyacente antes de la radioterapia al escroto puede preservar la producción hormonal.

Los tumores paratesticulares tienen una incidencia relativamente alta de propagación linfática (26% en IRS-I e IRS-II), y todos los pacientes con tumores primarios paratesticulares deberán tener un corte abdominal y pélvico delgado y una TC con contraste para evaluar la complicación ganglionar.

Para los pacientes que tienen enfermedad del Grupo I, con menos de 10 años y en quienes la TC no muestra evidencia de agrandamiento de ganglios linfáticos, no son necesarias muestras/biopsias ganglionares retroperitoneales, pero se recomienda la repetición de una tomografía computarizada cada tres meses. Para los pacientes con TC positivas o insinuantes se recomienda muestras de ganglios linfáticos retroperitoneales (sin disección formal de los ganglios); el tratamiento se basa en los hallazgos obtenidos en este procedimiento. Actualmente se necesita una disección de estadificación retroperitoneal e ipsilateral de los ganglios linfáticos en los niños de 10 años o mayores con rabdomiosarcoma paratesticular, en los estudios del COG-STS. Sin embargo, la disección de ganglios linfáticos no es algo que se lleva acabo rutinariamente entre los adolescentes con rabdomiosarcoma paratesticular en Europa. Muchos investigadores europeos confían más en la evaluación radiográfica que en la evaluación quirúrgico patológica de la complicación del ganglio linfático retroperitoneal. Sin embargo, parece ser que la capacidad de la tomografía computarizada para predecir la presencia de la complicación de ganglios linfáticos necesita de mayor estudio.

La preservación de la vejiga es una meta terapéutica principal para pacientes con tumores que surgen en la próstata o la vejiga. Dos revisiones importantes proveen información sobre los enfoques de tratamiento tradicionales, actuales y futuros para los pacientes con rabdomiosarcoma de la la vejiga. En casos raros el tumor está confinado a la cúpula de la vejiga y puede ser resecado en su totalidad. De otra forma para preservar una vejiga funcional en aquellos pacientes con enfermedad residual macroscópica, se ha utilizado quimioterapia y RT para reducir la masa tumoral, seguida, cuando es necesario, por un procedimiento quirúrgico más limitado, tal como la cistectomía parcial. La experiencia previa con este enfoque fue decepcionante: solo 20 a 40% de los pacientes con tumores de vejiga o próstata permanecieron vivos y con vejigas funcionales tres años después del diagnóstico (la SG a 3 años fue de 70% en IRS-II). La experiencia posterior con los estudios de IRS-III e IRS-IV-E1, que usó quimioterapia y RT más intensiva, mostró 55% de pacientes vivos con vejigas funcionales después de tres años del diagnóstico con una SG a 3 años que excede a 80%.

Los pacientes con tumor primario de la vejiga/próstata que presentan una gran masa pélvica como resultado de la distensión de la vejiga producida por la obstrucción del orificio de salida en el momento del diagnóstico reciben RT en un volumen definido por estudios de imágenes al cabo de la quimioterapia inicial para aliviar la obstrucción del orificio de salida. Este enfoque terapéutico continúa siendo un procedimiento de aceptación general con la creencia de que con quimioterapia y RT más eficaz continúe aumentando la frecuencia de recuperación vesical.

El procedimiento quirúrgico inicial en la mayoría de los pacientes consta de una biopsia, lo que con frecuencia se puede llevar a cabo mediante el uso de guía de ecografía, cistoscopia o revisión por ruta transanal de visión directa. En casos seleccionados de una serie, la cirugía para preservar la vejiga más braquiterapia para varones con rabdomiosarcoma en la próstata o el cuello de la vejiga condujeron a una supervivencia excelente, preservación vesical y resultados funcionales a corto plazo. Para pacientes con tumor maligno residual que ha sido confirmado mediante biopsia después de haber sido sometidos a quimioterapia y RT, el manejo quirúrgico apropiado puede incluir cistectomía parcial, prostatectomía o exenteración (usualmente anterior con preservación del recto). Muy pocos estudios constan de evaluaciones a largo plazo objetivas de la función de la vejiga; los estudios urodinámicos, son importantes para obtener una evaluación precisa de la función de la vejiga.

Los pacientes tratados con quimioterapia y RT para el rabdomiosarcoma que surge en la región de la vejiga/próstata, la presencia de rabdomioblastos bien diferenciados en los especímenes quirúrgicos o de biopsias obtenidas después del tratamiento, no parecen estar relacionadas con una alta tasa de recidiva y no constituye un indicador para procedimiento quirúrgico mayor como la cistectomía total

El riñón es ocasionalmente el sitio primario de rabdomiosarcoma; se identificaron seis casos entre 5.746 pacientes que reunieron las condiciones inscritos en protocolos IRSG. Los tumores eran grandes (con una mediana de 12,7 cm de diámetro en la parte más ancha) y presencia de anaplasia en cuatro (67%) pacientes.

Tres pacientes con extracción tumoral macrocítica completa en el momento del diagnóstico sobrevivieron; los tres con extracción incompleta y enfermedad macrocítica o metastásica fallecieron a causa de infección o tumor metastásico.

En pacientes con tumores primarios genitourinarios de la vulva, vagina, o el útero, el procedimiento quirúrgico inicial es, por lo general, una biopsia vulvar o transvaginal. En el caso del rabdomiosarcoma de la vulva, la vagina o el útero, no se indica cirugía radical inicial. Una intervención quirúrgica conservadora para rabdomiosarcoma vaginal, con quimioterapia primaria y radiación adjunta (con frecuencia braquiterapia) para la enfermedad residual (Grupo ll o lll), resulta en una supervivencia sin enfermedad, excelente.

En el estudio COG-ARST0331, la tasa de recidivas locales fue inaceptablemente alta en niñas con tumores vaginales del Grupo III que no se sometieron a RT. En consecuencia, el COG-STS recomienda que se administre RT a pacientes con tumor vaginal residual viable a partir de la semana 24.

Debido a que el número de pacientes con rabdomiosarcoma uterino es más pequeño, es difícil tomar una decisión definitiva sobre el tratamiento, pero la quimioterapia con RT o sin ella también resulta eficaz. De las 14 niñas con rabdomiosarcoma embrionario de cuello uterino primario (principalmente botrioide), 12 no presentaban enfermedad después de recibir quimioterapia VAC (vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida) y cirugía conservadora. Cabe destacar que dos niñas también tenían un blastoma pleuropulmonar y otra tenía un tumor de células de Sertoli-Leydig.Generalmente, la exenteración de tumores primarios no es necesaria en estos sitios pero, si lo fuera, se puede llevar a cabo con preservación rectal la cual es posible en la mayoría de los casos.

Se debe proteger o posiblemente mover el ovario en niñas con tumores primarios genitourinarios, en un intento por preservar la fecundidad durante el tratamiento con RT en la sección inferior del abdomen y la pelvis. Ocasionalmente el rabdomiosarcoma surge en sitios diferentes a los debatidos anteriormente mencionados. Los pacientes con rabdomiosarcoma localizado del cerebro pueden ser ocasionalmente curados con una combinación de escisión tumoral, RT y quimioterapia.

Los pacientes con rabdomiosarcoma de la laringe generalmente serán tratados con quimioterapia y RT después de llevarse a cabo la biopsia, como una forma de intentar salvar la laringe.

Los pacientes con tumores del diafragma generalmente presentan enfermedad localmente avanzada que no es macrorresecable inicialmente por su fijación a estructuras vitales adyacentes tales como el pulmón, los vasos grandes, pericardio o el hígado. En esa circunstancia, la quimioterapia y la RT se deberán iniciar después de una biopsia diagnóstica con la intención de considerar la extracción del tumor residual un tiempo después si fuera posible.

Dos casos bien documentados de rabdomiosarcoma primario del ovario (uno en estadio III y el otro en estadio IV) han sido informados como sustentadores de los ocho pacientes previamente informados. Estos dos pacientes estuvieron vivos a los 20 y a los ocho meses después del diagnóstico. Seis de los ocho previamente informados habían muerto de su enfermedad.

La resección primaria de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (Estadio 4, M1, Grupo IV) se indica con poca frecuencia.

En el estudio IRSG se revisó a 46 pacientes IRS-IV (1991–1997) con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico limitado a los pulmones. Solo 11 (24%) se sometieron a una biopsia del pulmón, incluidos seis en el momento del diagnóstico primario. Se compararon con 234 pacientes con sitios metastásicos únicos que no eran el pulmón o muchos otros sitios de metástasis. Los pacientes con afectación al pulmón solamente tuvieron más probabilidades de presentar rabdomiosarcoma embrionario y tumores primarios parameníngeos que el grupo más grande de 234 pacientes y tuvieron menos probabilidades de presentar enfermedad regional de los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico. Las tasas de supervivencia sin fracaso (SSF) y SG a 4 años fueron 35% y 42%, respectivamente, mejor que las tasas con dos o más sitios de metástasis (P = 0,005 y 0,002, respectivamente).

Tener menos de 10 años de edad en el momento del diagnóstico también fue un factor de pronóstico favorable. En los protocolos se recomendó la radiación al pulmón para el grupo con afectación del pulmón solamente,

pero muchos no la recibieron. Los pacientes que se sometieron a la radiación del pulmón tuvieron SSF y SG mejores a 4 años que los que no lo hicieron (P = 0,01 y P = 0,039, respectivamente).

Todos los niños con rabdomiosarcoma deberán recibir quimioterapia. La intensidad y duración de la quimioterapia dependen del grupo de riesgo asignado.

Los adolescentes en tratamiento para el rabdomiosarcoma presentan menos toxicidad hematológica y más toxicidad del nervio periférico que los pacientes más jóvenes.

Los pacientes de riesgo bajo presentan tumor de histología embrionaria localizado (no metastásico) en un sitio favorable que ha sido resecado macrocíticamente (Grupos I y II), los tumores embrionarios en la órbita que no han sido resecados de forma completa (Grupo lll), y tumores localizados en un sitio desfavorable que ha sido resecado de forma macrocítica (grupos I y II).

Ciertos subgrupos de pacientes en riesgo bajo, han logrado tasas de supervivencia mayores de 90% cuando se trataron con un régimen quimioterapéutico de dos fármacos como vincristina y dactinomicina (VA) más RT para el tumor residual.

Cuadro 6. Características de los pacientes de riesgo bajo con tasas altas de supervivencia mediante tratamiento de dos fármacos con vincristina y dactinomicina con radioterapia o sin ella.

Lugar	Tamaño	Grupo	Nódulos
N0 = ausencia de diseminación ganglionar.			
Favorable	Cualquiera	I, IIA	N0
Orbital	Cualquiera	I, II, III	N0
Desfavorable	≤5 cm	I	N0

En el estudio COG-D9602, se estratificó a 388 pacientes con rabdomiosarcoma embrionario de riesgo bajo en dos grupos. El tratamiento para el subgrupo de pacientes A (n = 264; estadio 1 Grupo I/IIA, estadio 2 Grupo I, y estadio 1 Grupo III órbita) consistió de VA con RT o sin esta durante 48 semanas. Los pacientes con enfermedad en el subgrupo B (n = 78; estadio 1 Grupo IIB/C, estadio I Grupo III no orbital, estadio 2 Grupo II, y enfermedad en estadio 3 Grupo I/II) recibieron VAC (dosis total acumulada 28,6 g/m^2).

Las dosis de radiación se redujeron de 41,4 a 36 Gy a 36 Gy para los pacientes en estadio 1 grupo llA y de 50 o 59 Gy a 45 Gy para los pacientes del grupo lll orbital.

En los pacientes del subgrupo A, la tasa de SGSF general fue de 88% y la tasa de SG fue de 97%. Para los pacientes del subgrupo B la tasa de SGSF a 5 años fue de 85% y la tasa de SG fue de 93%.Otros subgrupos con pacientes de riesgo bajo han logrado tasas de supervivencia de al menos 90% con quimioterapia de tres fármacos con VAC(dosis total de ciclofosfamida de 28,6 g/m^2) más RT para el tumor residual.

Cuadro 7. Características de los pacientes de riesgo bajo con tasas de supervivencia altas mediante terapias de tres fármacos con vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida con radioterapia o sin ella (estrato ll)

Lugar	Tamaño	Grupo	Nódulos
N0 = ausencia de diseminación ganglionar; N1 = presencia de diseminación ganglionar regional más allá del sitio primario.			
Favorable (orbital o no orbital)	Cualquiera	IIB, IIC, III	N0, N1
Desfavorable	≤5 cm	ll	N0
Desfavorable	≤5 cm	I, ll	N0, N1

En IRS-IV**,** los pacientes de riesgo intermedio presentaron tasas de supervivencia a 3 años entre 84 y 88%. Esta categoría incluye pacientes con rabdomiosarcoma embrionario en sitios no favorables (estadios 2 y 3) con enfermedad residual macroscópica (es decir, Grupo III) y pacientes con rabdomiosarcoma alveolar no metastásico (estadios 2 y 3) en cualquier lugar (grupos I, II y III). El estudio IRS-IV asignó al azar a los pacientes de riesgo intermedio para recibir ya sea la terapia VAC estándar o uno de otros dos regímenes quimioterapéuticos usando ifosfamida como alquilante. Los resultados con VAC fueron tan buenos como con los otros dos regímenes y más fáciles de administrar. Dado que no hubo diferencia en los resultados entre estos tres tratamientos, lo que confirma el VAC como la quimioterapia estándar en niños con rabdomiosarcoma de riesgo intermedio.

Una comparación de la supervivencia en pacientes con tumores de histología embrionaria tratados en el IRS-IV (quienes recibieron dosis altas de fármacos alquilantes) se comparó con pacientes similares tratados en el IRS-III (quienes recibieron dosis más bajas de fármacos alquilantes) indica que hay un beneficio con el uso de dosis más altas de ciclofosfamida para ciertos grupos de pacientes con riesgo intermedio. Estos incluyen a pacientes con tumores en sitios favorables y ganglios linfáticos positivos, los pacientes con enfermedad residual macrocítica o pacientes con tumores en sitios no favorables que se sometieron a un resecado macrocítico completo, pero sin pacientes con rabdomiosarcoma embrionario no resecado en sitios no favorables. En otros grupos de pacientes con riesgo intermedio, la intensificación de la ciclofosfamida fue factible pero no mejoró los resultados.

El COG también evaluó si el hecho de añadir topotecán y ciclofosfamida a la terapia VAC estándar mejoró los resultados en niños con rabdomiosarcoma de riesgo intermedio. El topotecán resultó priorizado para ser evaluado sobre la base de su actividad preclínica en los modelos de xenoinjertos del rabdomiosarcoma, al igual que su actividad como fármaco único en niños con rabdomiosarcoma no tratados previamente, en particular aquellos con rabdomiosarcoma alveolar. Más aún, la combinación de ciclofosfamida y topotecán mostró actividad sustancial tanto en pacientes con enfermedad recidivante como en los pacientes recién diagnosticados con enfermedad metastásica.

El ensayo clínico del COG-D9803 para pacientes recién diagnosticados con enfermedad de riesgo intermedio, agrupó de forma aleatoria a los pacientes para recibir ya sea terapia VAC o terapia VAC con ciclos adicionales de topotecán y ciclofosfamida. Sin embargo, los pacientes que recibieron topotecán y ciclofosfamida, les fue igual que a los tratados con VAC solamente; la SSF a cuatro años fue 73% con VAC y 68% con VAC/VTC (vincristina, topotecán y ciclofosfamida). De este modo, VAC es aún la forma estándar de quimioterapia multifarmacológica para los pacientes de riesgo intermedio.

En un estudio institucional piloto limitado, se usó una combinación de vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida (VDC), que se alternó con ifosfamida y etopósido (IE) se usó para tratar a pacientes con rabdomiosarcoma de riesgo intermedio. La eficacia relativa de este enfoque frente al enfoque estándar exige investigación adicional.

Aproximadamente 20% de pacientes del Grupo III tendrán una masa residual al completarse la terapia. La presencia de una masa residual no tuvo ninguna importancia pronóstica adversa. Puede ser que no se justifique una terapia alternativa enérgica para los pacientes de rabdomiosarcoma con una masa residual al final de la terapia planificada. Para los pacientes del grupo III, la mejor respuesta a la quimioterapia inicial no tuvo impacto en los resultados en general. Si bien la quimioterapia de inducción se administra, por lo general, de 9 a 12 semanas, en los estudios IRS-IV y COG-D9803 se determinó que 2,2% de los pacientes con rabdomiosarcoma de riesgo intermedio presentaban evolución incipiente de la enfermedad y no recibió el curso planeado de RT.Los investigadores del COG estudian ahora el valor de la administración temprana de la RT en pacientes de riesgo intermedio.

Los pacientes que presentan enfermedad metastásica en uno o más sitios en el momento del diagnóstico (estadio IV). Estos pacientes continúan presentando un pronóstico relativamente precario (tasa de supervivencia a 5 años de 50% o menos) con el tratamiento actual y se necesitan nuevos enfoques de tratamiento para mejorar la supervivencia en este grupo. En dos estudios retrospectivos se analizaron los pacientes que presentan metástasis limitada en los pulmones.

En un análisis conjunto con 788 pacientes de rabdomiosarcoma de riesgo alto tratados con quimioterapia multifarmacológica (todos los regímenes usaron ciclofosfamida o ifosfamida más dactinomicina y vincristina con otros fármacos quimioterapéuticos o sin ellos) seguida de terapia local (cirugía con RT o sin esta) dentro de los 3 a 5 meses de comienzo de la quimioterapia, se identificaron varios factores pronósticos adversos. Estos fueron tener menos de 1 año de edad o tener 10 años de edad o más, sitio primario no favorable, compromiso óseo o de médula ósea y tres o más sitios metastásicos diferentes. La tasa de SSC a tres años fue de 50% para los pacientes sin ninguno de estos factores pronósticos adversos. Las tasas de SSC a tres años fue de 42% para pacientes con un solo factor pronóstico adverso, 18% para pacientes con dos factores pronósticos adversos, 12% para pacientes con tres factores pronósticos adversos y 5% para los pacientes con cuatro factores pronósticos adversos ($P < 0,0001$).

La terapia sistémica estándar en niños con rabdomiosarcoma metastásico es la combinación de los tres fármacos VAC. A pesar de los muchos ensayos clínicos realizados con la intención de mejorar los resultados en los que se añadieron otros fármacos adicionales a la quimioterapia VAC estándar (o sustituyeron sustancias nuevas con uno o más de los componentes de la quimioterapia VAC), hasta la fecha, ningún régimen quimioterapéutico ha mostrado ser más eficaz que VAC, ni siquiera lo siguiente:

En el estudio IRS-IV se analizaron tres combinaciones de fármacos en pares durante un período inicial: IE, vincristina/melfalán (VM), e ifosfamida/doxorrubicina (ID).Estos pacientes recibieron VAC luego que se evaluaron los fármacos iniciales en la 6ta y 12ava semana. Las tasas de SG para pacientes tratados con IE e ID fueron comparable (31% y 34%, respectivamente) y mejor que en aquellos tratados con VM (22%). Sin embargo, los resultados de la quimioterapia para el rabdomiosarcoma en estadio IV en el entorno norteamericano son similares. Los resultados de un ensayo inicial en fase ll de pacientes con enfermedad metastásica en el momento de presentación y tratados con topotecán y ciclofosfamida mostró actividad en esta combinación de dos fármacos, pero la supervivencia no fue diferente a la observada en regímenes previos.

Un ensayo inicial con topotecán entre niños y adolescentes con rabdomiosarcoma metastásico sin tratamiento previo, rindió resultados similares.

Irinotecán e irinotecán con vincristina también han sido evaluados inicialmente por el COG-STS; las tasas de respuesta fueron mejores cuando el irinotecán se administró con vincristina que sin esta, igualmente, la supervivencia no mejoró en el análisis preliminar en comparación con los estudios previos.

En un estudio francés, 20 pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico recibieron terapia inicial con doxorrubicina durante dos cursos. Trece de 20 pacientes respondieron a la terapia y cuatro pacientes presentaron enfermedad evolutiva.

Un estudio de la International Society of Pediatric Oncology (SIOP) mostró la continuación de resultados precarios en aquellos pacientes con características de riesgo alto como tener 10 años o más de edad o compromiso óseo o de la médula ósea. Este estudio comparó una combinación estándar con seis fármacos seguida de mantenimiento con vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida (VDC) en oposición con el brazo que evaluó un período de doxorrubicina o carboplatino como fármaco único seguido de una secuencia con cursos de monoterapia de alta dosis que incluyen ciclofosfamida, etopósido y carboplatino seguido por VAC como mantenimiento. No se observó beneficio alguno en el grupo terapéutico de dosis alta.

Aunque los pacientes con rabdomiosarcoma recidivante o evolutivo a veces puede lograr una remisión completa con terapia secundaria, el pronóstico a largo plazo es usualmente precario. El pronóstico es más favorable (tasas de supervivencia a 5 años de 50 a 70%) en niños que inicialmente presentan enfermedad en estadio 1 o Grupo I e histología embrionaria, y que presentan tumores pequeños, y para aquello que presentan una recidiva local o regional. Un análisis retrospectivo de niños con recidiva después de la presentación inicial con rabdomiosarcoma localizado en la órbita, informó una supervivencia de 80% a 5 años luego de una recidiva mediante tratamiento de extracción dinámico. Una cantidad pequeña de niños con histología botrioide con recaída, tienen un pronóstico favorable similar.

La mayoría de los niños con recaídas, tienen un pronóstico extremadamente precario. Un análisis retrospectivo de los pacientes de rabdomiosarcoma del ensayo alemán sobre sarcoma de tejido blando, identificó el tiempo que tomó en presentarse la recidiva como un factor pronóstico importante. Un menor tiempo transcurrido hacia la recidiva se relacionó con riesgos más altos de mortalidad para el rabdomiosarcoma recidivante. Investigadores europeos realizaron una revisión retrospectiva de pacientes con recidiva de rabdomiosarcoma inscritos en ensayos clínicos cooperativos. Identificaron que la recidiva metastásica (en oposición a la recidiva local), antes de la radioterapia, con un tamaño de tumor inicial (>5 cm) y tiempo hasta la recaída (<18 meses) eran factores pronósticos desfavorables para la supervivencia después de la recidiva. En una revisión retrospectiva del German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group, los pacientes de rabdomiosarcoma alveolar que presentaron un solo tumor focalizado al recaer y que después quimioterapia multifarmacológica además de un tratamiento adecuado para la recaída local (resecado completo o macrocítico con radioterapia) tuvieron mejores probabilidades de controlar la enfermedad a largo plazo que los pacientes con recidivas diseminadas o tumores sin un tratamiento adecuado para la recidiva local.

Para seleccionar un tratamiento adicional depende de varios factores, incluyendo el sitio o los sitios de la recidiva, el tratamiento previo, así como las consideraciones individuales de cada paciente. El tratamiento de la recidiva regional o local puede incluir escisión local amplia o la remoción quirúrgica intensa del tumor, sobre todo ante la ausencia de metástasis ósea ampliamente diseminada. También se ha informado sobre algunos sobrevivientes luego de la remoción quirúrgica de una o varias metástasis pulmonar. La radioterapia se debe tomar en cuenta en pacientes que aún no han recibido radioterapia en el área de recidiva y, muy pocas veces, en aquellos que ya han recibido radioterapia pero en los que la escisión quirúrgica no es posible. Los fármacos activos únicos, que no han sido previamente utilizados o las combinaciones de fármacos, pueden mejorar también las probabilidades de controlar la enfermedad.

Los siguientes regímenes de quimioterapia estándar se han utilizado en el tratamiento del rabdomiosarcoma recidivante:

Carboplatino/etoposido.

Ifosfamida, carboplatino y etoposido.

Ciclofosfamida/topotecán.

Irinotecán con vincristina o sin esta. Un ensayo prospectivo aleatorizado de ventana inicial COG-ARST0121, del Children's Oncology Group (COG) no mostró diferencia alguna entre vincristina más irinotecán (20 mg/m^2/d) diario x 5 días durante 4 semanas por curso de tratamiento de 6 semanas (Régimen 1A) y el irinotecán (50 mg/^{2}/d) diarios x 5días por dos semanas por curso de tratamiento de 6 semanas en pacientes de riesgo deficiente (Régimen 1B) para el rabdomiosarcoma recidivante o en evolución. A un año después de la iniciación del tratamiento por recidiva, la tasa de supervivencia sin fracaso (SSF) fue de 37% y la tasa de supervivencia general (SG) fue de 55% para el Régimen 1A; la tasa SSF fue de 38% y la SG fue de 60% para el Régimen 1B.

Vinorelbina y ciclofosfamida. En un estudio piloto, tres pacientes (N = 9) de rabdomiosarcoma tuvieron una respuesta objetiva. En un estudio de fase II en Francia (N = 50), se trataron niños con rabdomiosarcoma recidivante o resistente al tratamiento con vinorelbina y ciclofosfamida de dosis bajas por vía oral. Se observaron cuatro respuestas completas y 14 respuestas parciales para una tasa de respuesta objetiva de 36%.

Gemcitabina y docetaxel. En un ensayo de una institución sola, dos pacientes (N = 5) de rabdomiosarcoma recidivante lograron una respuesta objetiva.

Topotecán, vincristina y doxorrubicina.

Vincristina, irinotecán y temozolomida. Uno de cuatro pacientes de rabdomiosarcoma alveolar recidivante presentó una respuesta radiográfica completa que se sostuvo por 27 semanas sin efectos tóxicos de grado 3 o 4.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Evaluar la efectividad del esquema de tratamiento IRSG IV en niños con Rabdomiosarcoma, en el servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo enero 2006 a enero 2014.

JUSTIFICACIÓN

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejidos blandos más común en pediatría y requiere de un abordaje interdisciplinario coordinado para alcanzar la curación. La participación de diversos especialistas involucrados en el manejo de esta neoplasia es conocido como tratamiento multimodal y debe incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia.

El RMS puede presentarse en diferentes sitios del organismo por lo que el abordaje diferirá notablemente si se trata de un primario localizado en senos paranasales a uno localizado en extremidad inferior, incluso las vías de diseminación y comportamiento biológico son variables dependiendo del sitio primario e histología del tumor.

Por lo anterior, el equipo involucra a un gran número de especialistas quirúrgicos como oftalmólogos, neurocirujanos, otorrinolaringólogos, cirujanos oncólogos y, en algunas ocasiones, ortopedistas. Debido a que las tres modalidades terapéuticas se ven involucradas en el tratamiento, se debe protocolizar el tiempo para la adecuada intervención de cada una de ellas con el fin de alcanzar un control adecuado del primario, control de la enfermedad sistémica y preservación de la función y estética del órgano afectado.

Por lo tanto, es indispensable integrar a todos estos especialistas en un grupo enfocado al tratamiento de los pacientes con RMS empleando un protocolo que nos permita alcanzar tasas de curación similares a las obtenidas por los grupos multihospitalarios del primer mundo.

El protocolo que ha probado tasas de curación más altas a nivel internacional es el IRS IV y por lo tanto será el adoptado para el manejo de nuestros pacientes.

HIPOTESIS

No requiere por ser un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico.

OBJETIVOS GENERALES

Conocer la efectividad del esquema de tratamiento IRSG IV empleado en pacientes con Rabdomiosarcoma en el Servicio de oncología, del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo enero 2006 a enero 2014.

Conocer la supervivencia de los pacientes con Rabdomiosarcoma tratados con el esquema de tratamiento IRSG IV en el servicio de Oncología, del Hospital Infantil Federico Gómez durante el periodo enero 2006 a enero 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir características clínicas de niños con Rabdomiosarcoma

- Sexo, edad, cuadro clínico, estadificación y grupos de riesgo.

Describir características de Rabdomiosarcoma

- Subtipo histológico

Describir tasas de respuesta al tratamiento

- Respuesta a la inducción

Evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a los grupos de riesgo o estadificación.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo de una cohorte de paciente con Rabdomiosarcoma tratados con esquema IRSG IV en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre enero 2006 y enero 2014.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se identificaron todos los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma que ingresaron al Servicio de Oncología del Hospital infantil de México Federico Gómez en enero 2006 y enero 2014.

CRITERIOS DE INCLUSION

Expedientes de niños con diagnóstico de Rabdomiosarcoma tratados con esquema IRSG IV que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en enero 2006 y enero 2014.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expediente incompleto.

Niños con diagnóstico de Rabdomiosarcoma que reciben tratamiento en otras instituciones o pacientes con diagnóstico distinto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no aleatorio de casos consecutivos.

VARIABLES DE ESTUDIO

SEXO		Cualitativa dicotómica (hombre, mujer)
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa, continua
Localización	Parameníngeos (cavidad nasal, nasofaringe, senos paranasales, oído medio, región mastoidea, fosa pterioidea infratemporal) Cabeza y cuello Aparato genitourinario Tronco Extremidades Retroperitoneal Pelvis Perineal Tórax Gastrointestinal	Cualitativa
Subtipos histológicos	Embrionario -Botroide -Fusiforme Alveolar Pleomórfico Sarcoma indiferenciado	Cualitativa
Entidades genéticas asociadas	Síndrome de Li-Fraumeni Neurofibromatosis tipo 1 Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Cualitativa
Factores pronósticos	Edad Sitio de presentación Subtipo histológico Resecabilidad quirúrgica Metástasis	Cualitativa
Grupos de riesgo de recaída	Bajo Riesgo: Alto riesgo:	
Respuesta a la quimioterapia a la semana 9	Respuesta parcial Respuesta completa Progresión de la enfermedad Enfermedad Estable	Cuantitativa
Supervivencia		Cuantitativa

MATERIAL Y METODOS

Revisión retrospectiva de todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma en tratamiento con esquema IRSG IV atendidos en Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero 2006 a enero 2014.

De cada uno de los expedientes se registraron los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución, cuadro clínico, exploración física, hallazgos por estudio de imagen, sitio primario, reporte histopatológico, cirugía, quimioterapia empleada, respuesta a la quimioterapia, radioterapia, secuelas y causas de muerte atribuidas a complicaciones del tratamiento y a la misma enfermedad.

FUENTE E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de recolección de datos o formato de captura.

Revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados al servicio de Oncología en un periodo de tiempo.

ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables clínica se empleara estadística descriptiva, medidas de tendencia central para las variables continuas (media, desviación estándar), frecuencias y porcentajes para las dicotómicas.

El análisis de los resultados de la enfermedad incluye la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de evento.

La supervivencia global se interpreta de la fecha del diagnóstico a la fecha de muerte por cualquier causa o fecha de último contacto.

La supervivencia libre de evento es el tiempo que ocurre al fallo a la inducción, recaía a cualquier sitio o muerte, cualquiera que ocurra primero.

La supervivencia libre de enfermedad es el tiempo que existe entre el término de la inducción a la remisión hasta la recaída o muerte por progresión de la enfermedad.

La supervivencia se evalúa mediante el método de Kaplan-Meier la cual se estimara a 48 meses y 60 meses.

RESULTADOS

Se han incluido a 26 pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma en un período de 8 años hasta Enero 2014. Dentro de esta muestra todos incluidos en el esquema de tratamiento IRGS IV. El grupo de niños mostro mayor frecuencia de sexo masculino. La edad media más frecuente de presentación es de 2 años (edad mínima: 1 mes).

Tabla 1. Características clínicas al diagnóstico de los 26 pacientes con Rabdomiosarcoma.

Sexo	Número de pacientes (26)
- Femenino	11
- Masculino	15
Edad de presentación	
< 1 año	3
1 – 5 años	15
6 - 10 años	2
11- 15 años	5
>15 años	1
Sitio primario	
Parameníngeos (cavidad nasal, nasofaringe, senos paranasales, oído medio, región mastoidea, fosa pterioidea infratemporal)	5
Cabeza y cuello	6
Aparato genitourinario	4
Tronco	0
Extremidades	4
Retroperitoneal	0
Pelvis	5
Perineal	0
Tórax	1
Gastrointestinal	1
Subtipo histológico	
Embrionario	11
-Botroide	4
-Fusiforme	2
Alveolar	8
Pleomórfico	0
Sarcoma indiferenciado	1
Entidades genéticas asociadas	
Neurofibromatosis tipo 1	1
Metástasis al diagnóstico	
Pulmón	5
Médula ósea	1
Pulmón/médula ósea	1
Pulmón/ médula ósea/hueso	1
Pulmón/hueso	2
Médula ósea/hueso	2
ETAPAS IRSG	
I	1
II	0
III	15
IV	10

Tabla II. Subtipo histológico y Clasificación de acuerdo al IRSG en los pacientes con Rabdomiosarcoma.

Caso No.	Sexo	Edad	Sitio primario	Subtipo histológico	IRSG
1	Femenino	1 año 10 meses	Piso pélvico	Alveolar	EC III
2	Femenino	2 años	Vesical	Botroide	EC III
3	Masculino	5 años	Carrillo derecho	Embrionario	EC IV
4	Masculino	6 meses	Cervical	Embrionario	EC IV
5	Femenino	8 años	Labio inferior	Alveolar	EC III
6	Masculino	17 años	Maxilar	Alveolar	EC III
7	Masculino	5 años	Fosa pterigopalatina	Alveolar	EC III
8	Femenino	3 años	Vesical	Botroide	EC III
9	Femenino	7 años	Orbita, maxilar	Embrionario	EC III
10	Masculino	8 meses	Piso pélvico	Embrionario	EC IV
11	Masculino	1 mes	Orbita	Embrionario	EC III
12	Femenino	11 años	Extremidades	Embrionario	EC IV
13	Masculino	1 año	Sacrococcigeo	Embrionario	EC III
14	Masculino	3 años	Ala nasal	Embrionario	EC III
15	Masculino	5 años	Oído medio	Embrionario	EC III
16	Femenino	13 años	Extremidades	Indiferenciado	EC III
17	Masculino	11 años	Extremidades	Alveolar	EC IV
18	Femenino	5 años	Extremidades	Alveolar	EC IV
19	Masculino	3 años	Mastoides	Embrionario	EC IV
20	Masculino	14 años	Tórax	Embrionario	EC IV
21	Masculino	2 años	Hepático	Embrionario	EC I
22	Femenino	2 años	Sacrococcígeo	Alveolar	EC III
23	Femenino	1 año 6 meses	Vagina	Botroide	EC IV
24	Masculino	14 años	Piso pélvico	Alveolar	EC IV
25	Femenino	2 años	Vesical	Botroide	EC III
26	Masculino	2 años	Senos paranasales	Embrionario	EC III

Las características al diagnóstico, edad, sexo, subtipo histológico, Clasificación de acuerdo al IRS se recogen en la tabla II.

Tabla III. Manifestaciones clínicas en pacientes con Rabdomiosarcoma

Caso No.	Cuadro clínico inicial	Primario	Metástasis
1	Distensión abdominal	Piso pélvico	-
2	Infección vías urinarias	Vesical	-
3	Aumento de volumen cara	Carrillo derecho	X
4	Masa cervical	Cervical	X
5	Aumento volumen labios	Labio inferior	-
6	Proptosis, epifora, conjuntivitis	Maxilar	-
7	Edema y eritema malar	Fosa pterigopalatina	-
8	Pujo vesical, micción en goteo	Vesical	-
9	Proptosis	Orbita, maxilar	-
10	Aumento volumen pelvis	Piso pélvico	X
11	Proptosis desde el nacimiento	Orbita	-
12	Aumento volumen antebrazo	Extremidades	X
13	Estreñimiento	Sacrococcigeo	-
14	Edema ala nasal derecha	Ala nasal	-
15	Otorrea	Oído medio	-
16	Aumento volumen antebrazo	Extremidades	-
17	Aumento volumen brazo	Extremidades	X
18	Aumento volumen muslo	Extremidades	X
19	Parálisis facial	Mastoides	X
20	Edema facial, cervical	Tórax	X
21	Distensión abdominal	Hepático	-
22	Estreñimiento	Sacrococcígeo	-
23	Masa en canal vaginal desde nacimiento	Vagina	X
24	Dolor abdominal, retención urinaria, estreñimiento	Piso pélvico	X
25	Disuria	Vesical	-
26	Rinorrea, congestión nasal	Senos paranasales	-

Tabla IV. Clasificación histológica en pacientes con Rabdomiosarcoma.

Pronóstico superior	No. Pacientes
Rabdomiosarcoma embrionario -Variedad Botroide -Variedad células fusiformes	 4 2
Pronóstico intermedio	
-Rabdomiosarcoma embrionario	11
Pronóstico pobre	
-Rabdomiosarcoma alveolar -Rabdomiosarcoma indiferenciado	8 1

Los rabdomiosarcomas se pueden dividir en varios subtipos histológicos: rabdomiosarcoma embrionario, que consta de los subtipos embrionario, botrioide y de células fusiformes; rabdomiosarcoma alveolar y rabdomiosarcoma pleomorfo. En el estudio 61% de los pacientes presentaron el subtipo embrionario, 30% de los pacientes presentaron el subtipo alveolar y 3.8% el subtipo indiferenciado.

Tabla V. Factores pronósticos en pacientes con Rabdomiosarcoma.

Factores pronósticos	No. Pacientes
Sitios favorables: -Orbita -Cabeza -Cuello -Genitourinario	7 2 3 1 1
Sitios desfavorable: -Parameníngeo -Vejiga -Extremidades -Otros	19 5 3 4 7
Histología Embrionaria Alveolar	 17 9
Edad del paciente < 1 año >10 años	 3 6

Tabla VI. Respuesta de tratamiento a la semana 9 de inducción en pacientes con Rabdomiosarcoma y dosis de radioterapia.

Caso No.	IRSG	Quimioterapia	Respuesta al tratamiento semana 9	Dosis RT Semana
1	EC III	VAC 75%	EE	50.4Gy
2	EC III	VAC	EE	50.4Gy
3	EC IV	VAC-adria	EE	50.4Gy
4	EC IV	VAC 75%	EE	41.1Gy
5	EC III	VAC	RP	50.4Gy
6	EC III	VAC	RP	50.4Gy
7	EC III	VAC/CFM-top	PE	-
8	EC III	VAC	EE	50.4Gy
9	EC III	VAC	EE	50.4Gy
10	EC IV	VAC 75%	EE	50.4Gy
11	EC III	VAC 50%	EE	55.8Gy
12	EC IV	CDDP/irino/doxo	EE	50.4Gy
13	EC III	VAC	EE	50.4Gy
14	EC III	VAC	EE	50.4Gy
15	EC III	VAC	EE	50.4Gy
16	EC III	VAC	EE	50.4Gy
17	EC IV	VAC-adria	EE	50.4Gy
18	EC IV	VAC-adria	EE	-
19	EC IV	CFM, VCR/adria	EE	50.4Gy
20	EC IV	VAC-adria	PE	-
21	EC I	VAC	RP	-
22	EC III	VAC	RP	50.4Gy
23	EC IV	VAC –adria	EE	50.4Gy
24	EC IV	VAC- adria	RP	55.8Gy
25	EC III	VAC	EE	-
26	EC III	VAC	RP	-

Tabla VII. Respuesta al tratamiento en fase de Inducción (semana 9) en pacientes con Rabdomiosarcoma.

		No. Pacientes
Respuesta parcial	Reducción > 50% tumor	6
Respuesta completa	Ausencia de tumor	0
Progresión de la enfermedad	Incremento > 25% tumor	2
Enfermedad Estable	Reducción < 50% o incremento < 25%	18

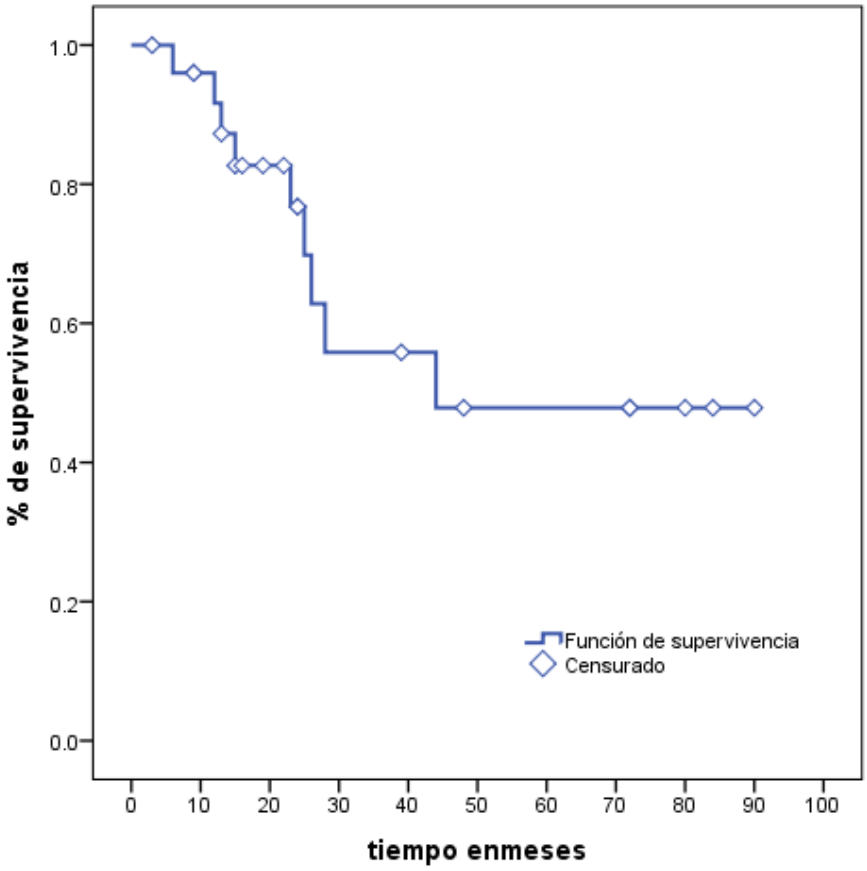
Tabla VII. Complicaciones durante el tratamiento en la inducción en pacientes con Rabdomiosarcoma.

Caso No.	Toxicidad
1	Fiebre/neutropenia
2	Fiebre/neutropenia
3	Neumonía
4	Choque séptico
5	Neumonía
6	Colitis neutropénica
7	Fiebre/neutropenia
8	Fiebre/neutropenia
9	Colitis neutropénica
10	Varicela
11	Choque séptico
12	Fiebre/neutropenia
13	Fiebre/neutropenia
14	Colitis neutropénica
15	Choque séptico
16	Neumonía
17	Colitis neutropénica
18	Fiebre/neutropenia
19	Fiebre/neutropenia
20	Fiebre/neutropenia
21	Colitis neutropénica
22	Choque séptico
23	Choque séptico
24	Colitis neutropénica
25	Fiebre/neutropenia
26	Fiebre/neutropenia

Tabla VIII. Supervivencia Global de los 26 pacientes con Rabdomiosarcoma.

Caso No.	Supervivencia global	Causa de Muerte
1	13 meses	Sepsis multifactorial, perforación
2	72 meses	-
3	72 meses	-
4	13 meses	-
5	16 meses	-
6	44 meses	Insuficiencia respiratoria, progresión de la enfermedad
7	39 meses	-
8	3 meses	-
9	48 meses	-
10	24 meses	-
11	19 meses	-
12	24 meses	-
13	80 meses	-
14	84 meses	-
15	2 meses	-
16	26 meses	2ª. neoplásica, choque cardiogénico
17	23 meses	Choque hipovolémico
18	9 meses	-
19	12 meses	Neumonía, insuficiencia respiratoria.
20	15 meses	Paliativos
21	22 meses	-
22	25 meses	-
23	28 meses	Choque mixto
24	6 meses	Choque séptico
25	90 meses	-
26	15 meses	-

IX. Gráfica de sobrevida global



Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media[a]				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
55.475	8.380	39.049	71.900	44.000	.	.	.

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla X. Supervivencia libre de evento y Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con Rabdomiosarcoma.

Caso No.	Supervivencia libre de evento	Supervivencia libre de enfermedad
1	12 meses	-
2	-	-
3	-	-
4	23 meses	19 meses
5	-	-
6	-	-
7	19 meses	5 meses
8	19 meses	-
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12		-
13	7 meses	-
14	-	-
15	14 meses	2 meses
16	-	-
17	-	
18	9 meses	-
19	32 meses	6 meses
20	15 meses	-
21	12 meses	-
22	9 meses	-
23	6 meses	3 meses
24	6 meses	-
25	12 meses	-
26	6 meses	-

DISCUSIÓN

Se han revisado retrospectivamente los expedientes clínicos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un período comprendido de 8 años.

De ellos 26 casos, con diagnóstico de Rabdomiosarcoma, se recabaron datos referentes al tratamiento recibido, las complicaciones de éste, la respuesta al mismo y la supervivencia global de los pacientes.

En este estudio la impresión de una sobrevida desfavorable fue que los pacientes tenían etapa III o IV. La edad, histología y etapa al diagnóstico se definen como factores que influyen en la sobrevida, siendo el Estadio el principal factor pronóstico, seguido de la histología.

La toxicidad hematológica fue la complicación más frecuente, condicionando una elevada frecuencia de procesos infecciosos. Dichas complicaciones obligan a interrumpir el esquema de tratamiento con quimioterapia en todos los pacientes, y como consecuencia son factores responsables de la falta de la respuesta al tratamiento.

En nuestra revisión de 26 pacientes que recibieron tratamiento con el esquema de tratamiento IRSG IV, evaluados a la semana 9 de inducción, se obtuvo que 23% tuvieron remisión parcial, 7.6% progresión de la enfermedad, 69.2% enfermedad estable y 0% respuesta completa.

Durante el seguimiento 30% de los pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad y/o complicaciones del tratamiento, 3.8% en paliativos. Actualmente el 34.6% se encuentra en vigilancia de la enfermedad y 30.7% en tratamiento, siendo la supervivencia global a 5 años superior a 4 años.

Todas las defunciones asociadas a Estadio IV y factores pronósticos adversos.

CONCLUSIONES

Los estudios del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group entre los años 1972-1991 (IRS-I, IRS-II, IRS-III), han permitido reconocer el papel que juegan el tipo histológico, localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad para establecer el pronóstico a largo plazo. La órbita se considera una localización de pronóstico favorable, sobre todo en su variante histológica más frecuente, la embrionaria. La supervivencia puede mejorar aumentando las dosis de quimioterápicos, sobre todo de los agentes alquilantes como ha demostrado el último estudio clínico del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group IV, con una supervivencia de más del 95% a 5 años.

El grupo europeo de la Sociedad Internacional de Oncología ha obtenido resultados similares en sus estudios MMT 86 y 89, con una supervivencia del 86% tras 5 años de seguimiento. El tratamiento comprende sólo quimioterapia de corta duración, y reserva la radioterapia local para las recidivas o la presencia de tumor residual tras la quimioterapia.

Los dos grupos coinciden en que la quimioterapia aislada de Vincristina y Actinomicina D es suficiente para el rabdomiosarcoma orbitario embrionario no metastático en caso de respuesta completa tras los primeros ciclos de quimioterapia, pero divergen en la indicación de la radioterapia versus quimioterapia más intensa en caso de respuesta parcial.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al.: Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol 28 (15): 2625-34, 2010.

2. 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): 139-41, 1997.

3. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al.: Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer 75 (8): 2186-95, 1995.

4. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999. Also available online. Last accessed May 02, 2014.

5. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, et al.: Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. Cancer 115 (18): 4218-26, 2009.

6. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, et al.: Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 117 (15): 3493-501, 2011.

7. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al.: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13 (3): 610-30, 1995.

8. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 71 (5): 1904-22, 1993.

9. Casanova M, Meazza C, Favini F, et al.: Rhabdomyosarcoma of the extremities: a focus on tumors arising in the hand and foot. Pediatr Hematol Oncol 26 (5): 321-31, 2009 Jul-Aug.

10. Gurney JG, Young JL Jr, Roffers SD, et al.: Soft tissue sarcomas. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 111-123. Also available online. Last accessed May 02, 2014.

11. Parham DM, Qualman SJ, Teot L, et al.: Correlation between histology and PAX/FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Am J Surg Pathol 31 (6): 895-901, 2007.

12. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al.: PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 20 (11): 2672-9, 2002.

13. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, et al.: Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. Cancer 80 (6): 1165-70, 1997.

14. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al.: Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. J Clin Oncol 8 (3): 443-52, 1990.

15. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al.: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13 (3): 610-30, 1995.

16. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al.: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 23 (4): 215-20, 2001.

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 21 (1): 78-84, 2003.
18. Leaphart C, Rodeberg D: Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. Surg Oncol 16 (3): 173-85, 2007

19. Lawrence W Jr, Hays DM, Heyn R, et al.: Surgical lessons from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) pertaining to extremity tumors. World J Surg 12 (5): 676-84, 1988.

20. Lawrence W Jr, Neifeld JP: Soft tissue sarcomas. Curr Probl Surg 26 (11): 753-827, 1989.