



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO.  
EXPERIENCIA DE 37 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGÍA PEDIATRÍCA MÉDICA

PRESENTA

**ROSALBA BELLIDO MAGAÑA**

Director de Tesis

**Dra. Rocío del Socorro Cárdenas Cardós**

México, D.F

Febrero del 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO.  
EXPERIENCIA DE 37 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIVISIÓN DE POSGRADO**

**RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO. EXPERIENCIA  
DE 37 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA PEDIÁTRICA  
PRESENTA

**ROSALBA BELLIDO MAGAÑA**

Director de Tesis  
**Dra. Rocío del Socorro Cárdenas Cardós.**

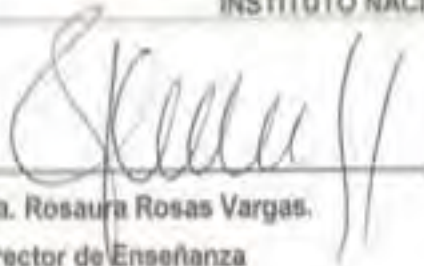
México, D.F

# **INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

## **RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO. EXPERIENCIA DE 37 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO. EXPERIENCIA DE 37 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

---



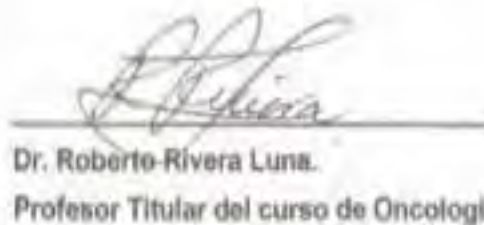
---

Dra. Rosaura Rosas Vargas.  
Director de Enseñanza



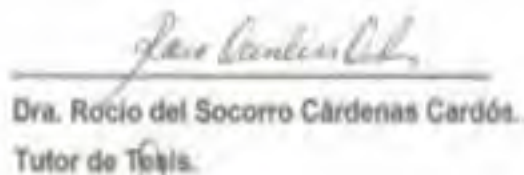
---

Dr. Luis Martín Garrido García.  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



---

Dr. Roberto-Rivera Luna.  
Profesor Titular del curso de Oncología Médica Pediátrica.



---

Dra. Rocio del Socorro Cárdenas Cardós.  
Tutor de Tesis.



---

Dra. Lilliana Velasco Hidalgo.  
Co-Tutor de Tesis



---

**Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado.**

**Co- Tutor de Tesis**



---

**M. en C. Alejandro González Garay.**

**Asesor Metodológico**

***RABDOMIOSARCOMA PARAMENINGEO. EXPERIENCIA DE 37 AÑOS EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.***

---

**Tesista**

Dra. Rosalba Bellido Magaña  
Médico Cirujano y Partero  
Médico Pediatra  
Residente de la Especialidad en Oncología Pediátrica Médica  
Instituto Nacional de Pediatría

**Tutor de Tesis**

Dra. Rocío del Socorro Cárdenas Cardós  
Jefe del Servicio de Oncología Médica Pediátrica  
Instituto Nacional de Pediatría

**Co-Tutor de Tesis**

Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado  
Médico Adscrito al Servicio de Patología  
Instituto Nacional de Pediatría

**Co-Tutor de Tesis**

Dra. Liliana Velasco Hidalgo  
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica Pediátrica  
Instituto Nacional de Pediatría

**Asesor Metodológico**

M. en C. Alejandro González Garay  
Maestro en Ciencias  
Instituto Nacional de Pediatría



---

---

## AGRADECIMIENTOS

---

---

A mi esposo por darme en todo momentos el apoyo, amor y ayuda incondicional, eres una parte esencial en mi vida, parte del motor de seguir en la lucha continua; gracias amor...

A mi madre que siempre va a mi lado, con su mano cálida y sus palabras de apoyo y fuerza, me mantuvo en pie, sin ti no podría haber culminado esta parte que me forje en mi vida....Gracias.

A toda mi familia quienes estuvieron viviendo conmigo parte de esta etapa profesional, donde jugaron un papel importante y forman parte del roble que soy, me recordaron día a día mi esencia.

A todos mis amigos y compañeros que me dieron siempre su mano y fuerza para seguir durante este tiempo tan importante de mi vida...

A mis maestros quienes siempre sembraron la constancia del aprendizaje y dieron lecciones además de vida...

A ti Dios por siempre darme tu mano en cada paso que doy, sin ti no hubiera tenido la fé y entereza necesaria para seguir con la frente en alto y perseverar las metas forjadas, gracias por mostrarme quien soy...

---

---

## **TABLA DE CONTENIDOS**

---

---

<b>Abreviaturas</b>	<b>11</b>
<b>Resumen</b>	<b>12</b>
<b>I Introducción</b>	<b>16</b>
<b>II Marco Teórico</b>	<b>18</b>
<b>III Antecedentes</b>	<b>41</b>
<b>IV Planteamiento del Problema</b>	<b>43</b>
<b>V Justificación</b>	<b>45</b>
<b>VI Objetivos</b>	<b>46</b>
<b>VII Material y Métodos</b>	<b>47</b>
<b>VIII Resultados</b>	<b>57</b>

<b>IX</b>	<b>Discusión</b>	<b>73</b>
<b>X</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>76</b>
<b>XI</b>	<b>Referencias</b>	<b>77</b>
<b>XII</b>	<b>Anexos</b>	<b>85</b>

---

---

## ABREVIATURAS

---

---

RMS	Rabdomiosarcoma.
RMS-A	Rabdomiosarcoma Alveolar.
RMS-E	Rabdomiosarcoma Embrionario.
RMS-PM	Rabdomiosarcoma Parameningeo.
INP	Instituto Nacional de Pediatría.
IRSG	Grupo Internacional de Estudio de Rabdomiosarcoma.
IRS	Estudio Internacional de Rabdomiosarcoma.
MMT	Tumores Mesenquimales Malignos.
SNC	Sistema Nervioso Central.

## RESUMEN

### Introducción

El Rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor de partes blandas más común en la edad pediátrica, correspondiendo al 50% de este tipo de tumores; constituye aproximadamente el 10% de los tumores sólidos infantiles y entre 4 al 8% de todas las enfermedades malignas en esa misma edad. <sup>(1,2)</sup>

En México la prevalencia anual del RMS es de 2.5 casos por millón de niños sanos, con una razón masculino - femenino de 2:1. <sup>(3)</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) actualmente representa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas en la infancia. <sup>(3)</sup>

El 35% de los RMS se localizan en cabeza y cuello; donde el 50% de los casos esta representado por sitios parameningeos (oído medio/ mastoides, nasofaringe, senos paranasales, fosa infratemporal, fosa pterigoidea) los cuales son de difícil diagnóstico y se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad causando una alta mortalidad a nivel mundial. <sup>(4)</sup>

En nuestro país no contamos con datos estadísticos para conocer si nuestra prevalencia es similar a lo descrito en la literatura mundial; por lo cual se realizó este estudio el cual describe las características clínicas más frecuentes y la evolución que ha tenido el Rabdomiosarcoma parameningeo (RMS-PM).

### JUSTIFICACION.

En la actualidad el Rabdomiosarcoma constituye una de las principales causas de cáncer infantil; ocupa el tercer lugar en E.U.A y el séptimo a nivel nacional en menores de 15 años con sarcomas de tejidos blandos. <sup>(77)</sup> Aproximadamente el 50% de los casos son diagnosticados en menores de 5 años, alcanzando una supervivencia libre de enfermedad del 60% a cinco años, siempre y cuando hayan tenido un diagnóstico y tratamiento oportuno.

El RMS parameningeo suele encontrarse en fases avanzada de la enfermedad por un diagnóstico tardío y falta de sospecha diagnóstica, debido a su forma de presentación tan heterogénea en etapa pediátrica; por lo cual al realizar este estudio permitirá conocer las características clínicas más frecuentes y evolución en población pediátrica, con lo cual se podrá reconocer de forma más temprana y así establecer un tratamiento oportuno, lo que mejorará la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

### OBJETIVOS.

- ▶ Analizar las características clínicas, sitio de localización, estadio clínico más frecuente en la población pediátrica con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameningeo (RMS-PM) atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio 2010.

- ▶ Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameningeo atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.

**DISEÑO DE ESTUDIO:** Observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

**POBLACIÓN:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameningeo tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero de 1973 a Julio del 2010.

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- 1) **Recursos humanos:** Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo la asesoría del tutor metodológico, recolectó la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico. Investigador principal: Elaboró el protocolo general desde el aspecto del marco teórico hasta resultados finales. Co-tutores: Realizaron el análisis en apartados como patología y biología molecular, así como asesoraron el aspecto de sintaxis y redacción del protocolo. Asesor metodológico: Fue el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción y el análisis de la información para la presentación de los resultados.
- 2) **Recursos materiales:** Expediente clínico. Hoja de recolección de datos. Equipo de cómputo para el vaciado de datos obtenidos y análisis de resultados.
- 3) **Descripción:** Se hizo la lista de los pacientes con diagnóstico de RMS-PM del periodo de Enero de 1973 a Julio del 2010. Se realizó la búsqueda de pacientes basados en los datos del archivo clínico, además de la utilización de la base de datos por el Servicio de Patología con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameningeo de Enero de 1973 a Julio del 2010. Se realizó recolección de los siguientes datos de los expedientes y se incluirán según los criterios de selección: Edad, signos y síntomas del cuadro clínico inicial, tomografía simple y contrastada de cabeza / cuello/ pulmón, Resonancia Magnética Nuclear de sitio primario, biopsia del tumor, biopsia de médula ósea bilateral, gammagrama óseo, registro de tratamiento en hoja de oncología, registro de tratamiento otorgado por el servicio de radioterapia, registro de eventos quirúrgicos con porcentajes de resección de tumor, datos de progresión tumoral. Se descargó la información a la hoja de recolección de datos anexa a este protocolo. (Anexo 1) Se estableció una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos para el análisis con el programa estadístico SPSS.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Debido a la prevalencia de la enfermedad < 4% de todos los tipos de tumores en la infancia y de estos corresponde al 50% de patología de partes blandas y que nuestro Instituto es centro de referencia a nivel nacional para establecer diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, por lo que se analizaron de forma consecutiva no probabilística todos aquellos que presenten los criterios de

inclusión y exclusión que fueron atendidos en el departamento de Oncología de este Instituto en el periodo de enero 1973 a julio del 2010 con la finalidad de alcanzar un tamaño muestra suficiente con el cual se pueda observar distribución normal de la población.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó un análisis univariado para identificar las medidas de tendencia central y así conocer las características de la muestra estudiada y establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables de tipo numérico continuo se analizaron a través de media y desviación estándar (edad, tamaño del tumor, tiempo a la muerte), mientras que las variables categóricas se observaron por frecuencia y proporción. (sexo, síntomas neurológicos, síntomas respiratorios, localización del tumor, tipo histológico, estadio clínico, metástasis y eventos de muerte)

En caso de las variables no tuvieron una distribución normal se estimó la mediana y los valores mínimo y máximo.

Posteriormente se graficaron dichos resultados a través de caja y bigotes en caso de obtener media y desviación estándar; y barras cuando se obtuvieron frecuencias.

Se analizó la frecuencia de muertes y el tiempo de presentación de los mismos dependiendo del tipo de tumor y el estadio clínico del mismo.

**ASPECTOS ÉTICOS:** Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos. Estos mecanismos de seguridad están basados en la buena práctica clínica y son los siguientes: 1) Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría, 2) Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años. 3) Se puso a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio. 4) Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

## **RESULTADOS**

Se registraron 35 casos de pacientes con el diagnóstico de RMS-PM del periodo comprendido de enero de 1973 a julio del 2010. El RMS-PM se presentó más en el sexo masculino con una relación 1.5:1 con respecto al sexo femenino, con una mediana de presentación a los 5 años. De los 35 pacientes, 25 casos tuvieron histología embrionaria y 10 alveolar. El sitio parameningeo más frecuente de presentación fue senos paranasales en un 61% de los casos. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron cefalea en un 48% y parálisis facial en un 50%.

El 98% de los pacientes con RMS parameningeo se diagnosticaron en estadio III y IV. En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, el 68% (17) de los pacientes con RMS embrionario y 90% (9) de los pacientes con RMS alveolar se les realizó biopsia para el diagnóstico. El tratamiento de quimioterapia fue con el esquema VAC (vincristina, actinomicina D, adriamicina, ciclofosfamida) en un 48% (12) del grupo

RMS-E y el 60% (6) del grupo de RMS-A. A Radioterapia, fueron sometidos el 80% de los pacientes en ambos grupos. El 57%(14) de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad; 40% al sitio primario, 11.4% (4) a pulmón, 3% a SNC(1) y ganglios(1) respectivamente. El 17%(6) de los pacientes presentó recaída; en el sitio primario fueron 11%(4) y el 6%(2) a SNC y ganglios. Del total de la población el 63% (22) fallecieron, el 25%(9) abandonaron tratamiento y 12% (4) sobrevivieron.

### **CONCLUSIONES**

El Rabdomiosarcoma parameningeo constituye una neoplasia de difícil sospecha diagnóstica por el cuadro clínico heterogéneo en la edad pediátrica por lo que aún sigue siendo un reto el tratamiento y sobrevida de los pacientes, teniendo altos índices de mortalidad.



## I. INTRODUCCIÓN

El Rhabdomyosarcoma (RMS) es el tumor maligno que se origina en el mesénquima embrionario con diferenciación del músculo esquelético. Posee una variación considerable del cuadro clínico, tratamiento y pronóstico según sea el sitio anatómico en que se presenta, la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y la histología tumoral. <sup>(1)</sup>

Es el tumor de partes blandas más común en el niño y el adolescente, constituye aproximadamente el 10% de todos los tumores sólidos infantiles y entre el 4 a 8% de las enfermedades malignas en esa misma etapa pediátrica. <sup>(1,2)</sup> Tiene una incidencia anual de 4 a 7 casos por millón de niños menores de 15 años con predominio del sexo masculino, un 67% de los casos se presentan en menores de 14 años, siendo más frecuente encontrarlo en etapa escolar en un 47% de los casos. <sup>(2)</sup>

En México representa un grupo heterogéneo de neoplasias tanto en edad como en sitio anatómico de presentación, con una incidencia anual promedio de 2.5 casos por millón de niños sanos y la razón masculino - femenino es de 2:1. <sup>(3)</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) ocupa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas. <sup>(3)</sup>

Cerca del 35% de los RMS se localizan en cabeza y cuello y de éstos se subdividen por el sitio de origen como son sitios parameningeos (oído medio/mastoides, nasofaringe, senos paranasales, fosa infratemporal, fosa pterigoidea), órbita y no parameningeos. <sup>(4)</sup> En lo que respecta al RMS parameningeo (RMS-PM) representa el 50% de todos los casos de RMS de cabeza y cuello. El tipo histológico encontrado más frecuente en estos sitios es el tipo embrionario y raramente involucra nódulos linfáticos. <sup>(5,6)</sup>

En las últimas décadas el tratamiento de RMS ha tenido un avance considerable. El porcentaje de curación y supervivencia ha mejorado, esto por el incremento en la intensidad de la quimioterapia, la radioterapia en fases tempranas y

las técnicas quirúrgicas más avanzadas <sup>(7-9)</sup>, así como los protocolos terapéuticos multimodales que han venido desarrollando los grupos cooperativos internacionales, como es el Grupo Internacional de Estudio de Rabdomiosarcoma (IRSG), posteriormente Estudio Internacional de Rabdomiosarcoma (IRS) y actualmente Tumores Malignos Mesenquimales (MMT). <sup>(10)</sup>

A pesar de esto, el RMS-PM sigue siendo una entidad difícil en lo que respecta a curación y por consiguiente de sobrevida. Podemos mencionar desde un diagnóstico poco oportuno por la falta de sospecha clínica encontrando estadios avanzados de la enfermedad, así como la pobre respuesta con el tratamiento multimodal como son cirugía, quimioterapia y radioterapia por las áreas anatómicas comprometidas y su fácil diseminación a sistema nervioso central (SNC).

Debido a la importancia clínica que tiene dicha patología, con pocos estudios a nivel mundial y de manera nula a nivel nacional se realizó una revisión de casos de pacientes con RMS-PM en el INP durante un periodo de 37 años con un enfoque de las características clínicas al diagnóstico, estadio de la enfermedad, tratamiento y sobrevida.

## II. MARCO TEÓRICO

### **Definición.**

El Rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos que se origina de células mesenquimales inmaduras que dan origen a tejido muscular estriado, músculo liso, adiposo, fibroso y cartílago; por lo cual este tipo de tumores pueden localizarse en sitios donde no hay tejido músculo-esquelético. <sup>(10)</sup> Fue descrito por Weber en 1854 en un paciente de 21 años con un tumor en la lengua. En 1937 Raycoff publica la primera descripción en la literatura inglesa. En 1946 Storet describe una serie de casos en adultos con enfermedad maligna en tronco y extremidades. En 1952 y 1954 Pack describe una serie de casos de RMS y sarcoma de partes blandas en niños. En 1958 Horn y Enterline propusieron una clasificación de este tumor dentro de uno de estos 4 grupos: embrionario, alveolar, botroide y pleomórfico, que es utilizada hasta hoy en día. <sup>(10)</sup>

### **Epidemiología.**

El RMS es el tumor de tejidos blandos más común en la etapa pediátrica, siendo responsable de la mitad de todos los sarcomas en este grupo. Representa el 3 al 4% de todos los cánceres pediátricos. <sup>(10)</sup> Aproximadamente hay 350 casos nuevos diagnosticados cada año en E.U.A y la incidencia anual en menores de 20 años es de 4.7 casos por millón. <sup>(11)</sup> Dos terceras partes son diagnosticados en menores de 6 años, el resto se encuentra en la etapa temprana de la adolescencia. Tiene una mayor predilección en niños que niñas con una relación de 1.5: 1. La incidencia parece baja en Asia en comparación en población caucásica. <sup>(11)</sup>

### **Etiopatogenia.**

La etiología y factores de específicos de riesgo para RMS son desconocidos. En un reporte epidemiológico sugiere que se incrementa de 3 a 5 veces más el riesgo de desarrollo de RMS en edades más tempranas sobre todo en individuos expuestos a radiación in útero en el primer trimestre del embarazo, uso de antibióticos en etapas tempranas durante el embarazo y con mayor énfasis el uso de

marihuana y cocaína por ambos padres un año antes del embarazo. <sup>(12-16)</sup> Sin embargo, de estos factores no está confirmado.

### **Síndromes asociados.**

Algunos de los casos de Rabdomiosarcoma pueden aparecer de manera esporádica, pero también se ha encontrado asociado con síndromes familiares como neurofibromatosis, síndrome de Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann y síndrome de Costello. <sup>(15-16)</sup>

La asociación de Rabdomiosarcoma con Síndrome de Li-Fraumeni es muy pequeña, se presenta en niños muy pequeños. En un estudio se vio una serie de 33 casos con evidencia de mutación de línea germinal de p53 que fue encontrado en 3 de 13 niños durante un seguimiento de 3 años. <sup>(16)</sup>

Estos datos sugieren que el desarrollo de RMS en menores de 3 años puede tener una predisposición hereditaria a cáncer, debido a mutaciones germinales de p53. En caso de que se identifique dicha mutación, el tratamiento debe tener ciertas modificaciones ya que la radioterapia debe ser reducida y algunos agentes de quimioterapia que pueden estar asociados a un incremento en el riesgo de segundas neoplasias. <sup>(16)</sup>

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann el cual consiste en un sobrecrecimiento fetal que condiciona también un incremento en la incidencia de tumores sólidos en la infancia incluyendo RMS, tumor de Wilms, Hepatoblastoma y carcinoma suprarrenal. Las anomalías genéticas encontradas son en el 11p15, donde se encuentra el locus del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-II) que ha sido implicado en el desarrollo de este síndrome. <sup>(17)</sup>

El Síndrome de Costello es caracterizado por retardo en el crecimiento, macrocefalia, fascies gruesas, piel lisa, cardiomiopatía, retraso en el desarrollo. <sup>(18)</sup> Los niños con este síndrome tienen una predisposición a desarrollar diferentes tipos de cánceres, que incluyen RMS, epiteloma, carcinoma de vejiga y schwannoma

vestibular. <sup>(19)</sup> El incremento de esta susceptibilidad está relacionado con la presencia de mutaciones germinales en el protooncogen HRAS. <sup>(20-21)</sup>

### **Histopatología y Biología Molecular.**

El RMS forma parte de la familia de tumores de células pequeñas redondas y azules, donde también encontramos linfomas, osteosarcoma de células pequeñas, condrosarcoma mesenquimal y Sarcoma de Ewing. <sup>(22)</sup> Desde el punto de vista histológico, el RMS semeja al músculo esquelético fetal normal antes de la innervación. Por consiguiente, se expresan genes específicos del músculo como la familia Myo-D de factores reguladores, en rhabdomioblastos y también músculo esquelético fetal normal. <sup>(23-28)</sup> Clásicamente el RMS se presenta en el músculo estriado, el cual se diferencia desde el mesénquima, por lo tanto, podemos encontrarlo en cualquier sitio del cuerpo, incluyendo donde no hay músculo estriado, por ejemplo en vejiga y colédoco.

Macroscópicamente es un tumor firme y liso que no se puede distinguir entre otros sarcomas de partes blandas, a excepción del RMS botroide que tiene aspecto peculiar en “racimo de uvas” (polipoide, edematoso, mixomatoso).

En 1994, el grupo de patólogos del IRS dieron origen a una clasificación más universal (International Rhabdomyosarcoma Pathologic Classification) que básicamente separa tres grupos y les da significado pronóstico en lo que respecta al porcentaje de supervivencia libre de enfermedad que va desde favorable (EFS 70 a 85%), intermedio (EFS 50-70%) y desfavorable (<30%) según la histología del tumor. Estos grupos son: <sup>(29)</sup>

- a) RMS con pronóstico favorable: La variante fusocelular se encuentra en niños con RMS paratesticular y ocasionalmente son lesiones superficiales de cabeza y cuello, este tipo de tumores tienen muy buen pronóstico. El sarcoma botroide es una variante del RMS embrionario y se presenta en cavidades viscerales como vagina, nasofaringe, árbol biliar. Esta variante se presenta en niños menores de 4 años.

- b) RMS de pronóstico intermedio: El RMS más común es el tipo embrionario, el que esta compuesto por rabiomioblastos fusiformes, pequeños, redondos con citoplasma, eosinófilo y estriaciones. Este tipo de RMS embrionario es el más común en menores de 8 años. Son el 18% de los tumores del tracto urinario, el 60% de cabeza y cuello y el 50% de otros sitios incluyendo tronco y extremidades. También se incluye el tipo pleomórfico que es menos común en niños, pero cuando se presenta es en tronco y extremidades.
- c) RMS de pronóstico desfavorable: El tipo alveolar es el segundo en frecuencia. Es más frecuente en tronco y extremidades. Este tipo de tumor crece en cordones con espacios en forma de alvéolos pulmonares, células alargadas con citoplasma eosinofílico. Existe un subtipo que es el sólido donde la arquitectura y la apariencia es igual que el alveólo pulmonar pero hay mayor condensación de células pequeñas, redondas y azules en un 20 a 35% de los casos y de éste subtipo el 50% son metastásicos.

El análisis inmunohistoquímico demuestra diferenciación de musculatura estriada usando anticuerpos contra músculo estriado y otras proteínas miogénicas. La antidesmina, actina multiespecífica, miogenina, Myo D1 son las más sensibles de estos marcadores. La vimentina, miogenina, desmina son las más ampliamente usadas. <sup>(29-30)</sup> La expresión de Miogenina tiene un especial significado en la conversión de precursores miogénicos dentro de la célula muscular, un proceso que puede ser deficiente o estar inhibida en las células del RMS y desde el punto de vista práctico ésta es la más ampliamente utilizada. <sup>(30-31)</sup>

Los dos tipos histológicos de RMS, embrionario y alveolar tienen distintas alteraciones genéticas que pueden jugar un papel importante en la patogénesis de este tipo de tumor y cuando existe duda diagnóstica la aplicación de biología molecular puede resultar de gran ayuda.

El RMS alveolar se ha demostrado que tiene translocaciones en el brazo largo del cromosoma 2 y del 13, referido como t (2; 13) (q35; q14). La fusión de estas

translocaciones son el gen PAX3 (se cree que regula la transcripción durante el desarrollo neuromuscular) con el gen FKHR (el nombre conocido por la familia de los factores de transcripción). Se cree que tienen la fusión de los factores de transcripción pueden ser inapropiadamente inactivos los genes que contribuyen a la transformación del fenotipo, en ocasiones se ha visto implicado con un pronóstico intermedio ó desfavorable, aunque se han encontrado que la asociación de esta fusión con la histología embrionaria y no metastásico. <sup>(32-33)</sup>

Existe otra variante t (1: 13) (p36; q14) la fusión del gen PAX7 localizado en el cromosoma 1 con FKHR. Se ha encontrado que pacientes con PAX7 tienen mejor sobrevida libre de enfermedad (EFS a 5 años >75%), aunque aún no es concluyente. Existe otra expresión del tumor PAX-FKHR que tienden a ser pacientes pequeños y con presentación clínica en extremidades, sugieren otro distinto fenotipo. Los ensayos ahora son más viables con PCR para diagnóstico confirmatorio de RMS alveolar basado en la fusión de genes. <sup>(34-36)</sup>

### **Manifestaciones clínicas.**

La presentación de los signos y síntomas del RMS son variables y la influencia del sitio de origen, la edad del paciente y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. En general, la lesión primaria da la apariencia de una masa blanda que ocasionalmente esta rodeado por eritema. La historia de un traumatismo previo en el sitio primario es poco frecuente, así como también la aparición de fiebre.

La presencia de un nódulo linfático comprometido depende del sitio primario del RMS. La propagación linfática es rara en sitios como cabeza y cuello particularmente en niños menores de 10 años. Por lo contrario, se encuentra en más de la mitad de niños con RMS en extremidades y en la mitad de los niños mayores de 10 años con tumor paratesticular. <sup>(37-39)</sup>

Alrededor del 25% de los pacientes tienen metástasis a distancia al diagnóstico y la otra mitad tienen un solo sitio metastásico comprometido que por lo general es

pulmón (40-50%).<sup>(40-42)</sup> Otros sitios metastásicos que se pueden encontrar son médula ósea (20 a 30%), hueso (10%), nódulos linfáticos (20%) y sitios poco frecuentes como visceral y metástasis cerebrales.<sup>(43)</sup>

### **Presentación clínica según sitio anatómico.**

Cualquier parte del cuerpo puede estar afectado por RMS. Sin embargo, los sitios más comunes son: cabeza y cuello (35 a 40%); genitourinario (25%); extremidades (20%).<sup>(44-46)</sup>

a) Cabeza y cuello: En cabeza y cuello el sitio más frecuente es en órbita (25%), sitios parameníngeos (oído medio, cavidad nasal, senos paranasales, fosa pterigoidea, mastoides, nasofaringe) en un 50% de los casos y otras localizaciones incluyendo cuero cabelludo, parótidas, cavidad oral, faringe, glándula tiroidea y paratiroides, cuello en un 25%. El tipo histológico encontrado más frecuentemente en estos sitios es el tipo embrionario y raramente involucra nódulos linfáticos.<sup>(46)</sup> Clínicamente se puede encontrar proptosis, oftalmoplejía cuando son localizados en órbita. En sitios parameníngeos se puede encontrar datos de obstrucción nasal con o sin descarga mucopurulenta o sanguinolenta. El RMS de cabeza y cuello casi siempre surge de los sitios donde se produce poco dolor y por lo tanto cuando se diagnostica es por una gran masa.

b) Tracto Genitourinario: Histológicamente son de tipo embrionario. En varones la localización más frecuente es en vejiga y próstata y en niñas en cualquier parte del tracto genital. Los tumores de vejiga pueden ser asociados con hematuria, obstrucción urinaria, en sitios primarios como próstata típicamente se presenta como una masa pélvica que causa frecuentemente constipación por compresión extrínseca de la vejiga o tracto intestinal. Los tumores localizados en vagina se encuentran por lo general en niñas muy jóvenes (menores de 3 años) como una masa polipoide que protruye de la región vaginal (tipo botroides) acompañada de descarga mucosanguinolenta. Los tumores localizados en región cervico uterina son



más comunes en adolescentes. El tumor paratesticular puede producir crecimiento escroto inguinal en niños pre o postpúberes.<sup>(47)</sup>

c) Extremidades: Se presenta más frecuentemente en adolescentes y típicamente es una masa que produce dolor ó solo aumento de volumen en el sitio primario, con o sin eritema. Entre 50 a 75% de los RMS de extremidades son de tipo alveolar y con mayor involucro de nódulos linfáticos y metástasis al diagnóstico.<sup>(47)</sup>

d) Otros: Los sitios menos comunes son tronco, parrilla costal, región perianal o perineal, tracto biliar. Los sitios primarios de hígado, cerebro, tráquea, corazón, mama y ovarios han sido reportados.

## **Estudios de Laboratorio y Gabinete.**

### **A) Estudios de Imagen para la evaluación inicial del Tumor Primario.**

Las radiografías simples son esenciales como parte inicial del abordaje y generalmente es solicitado por los médicos de primer contacto del paciente con probable diagnóstico de tumores de tejidos blandos. Se debe realizar dos proyecciones de ambas extremidades para compararlas.

En el caso de tumores localizados en aparato genitourinario en especial vejiga el ultrasonografía (USG) juega un papel importante para delimitar el la masa de tejido blando, especialmente sarcomas localizados de manera superficial o en pelvis, escroto (Varma 1999). Es una herramienta que se utiliza para la intervención en caso de toma de biopsia y ablación.<sup>(48)</sup>

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha sido uno de los estudios de imagen más importantes en la evaluación de sarcomas de tejidos blandos ya que tiene mejor definición de tejidos blandos con capacidad multiplanar, delimita de manera certera la localización del sitio primario y la invasión a sitios adyacentes, principalmente de RMS-PM, extremidades, pelvis. La RMN puede ser utilizada en dos planos ortogonales, sobre todo en tumores pequeños pero que puede ser impráctico en caso de tumores grandes en extremidades donde no se puede ver la articulación

(Fletcher 1997). La toma de imagen de sarcomas de tejidos blandos de manera longitudinal ayuda a la exclusión de lesiones sarcomatosas. Las tomas coronales o sagitales pueden ser utilizadas en húmero para evitar la fase de artefactos relacionada con el tórax. (Hoffer 2002).<sup>(48)</sup>

Para lo que respecta a la búsqueda de metástasis debe incluir Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax es útil en la detección de calcificaciones para delimitar metástasis en otros sitios como pulmón (Kransford et al. 1993) y gammagrama óseo con tecnecio 99 aunque tiene baja sensibilidad (62-89%) (Daldrup-Link et al. 2001), los sitios que se encuentren positivos deben ser investigados más a fondo que puede ser desde radiografías y ante mayor sospecha resonancia magnética nuclear (RMN) como en el caso de pacientes con RMS de cabeza y cuello.<sup>(49)</sup> El papel del PET CT en la fase inicial de evaluación y monitorización aún no tiene un valor certero, pero puede ser útil, sobre todo en fase inicial de protocolo.<sup>(50)</sup>

### **B) Laboratorio.**

Los estudios que pueden ser incluidos son biometría hemática, electrolitos, química sanguínea completa, pruebas de función hepática. Se han reportado casos de hipercalcemia secundaria a metástasis óseas (0.4-6%), hiperuricemia (5%), coagulación intravascular diseminada (10%) de los pacientes con metástasis en médula ósea, por ello la importancia de la toma de pruebas de coagulación.<sup>(51)</sup>

### **C) Biopsia de médula ósea y punción lumbar.**

Se toma biopsia de médula ósea bilateral que debe ser realizada en todos los pacientes a pesar de que no se encuentre aparentemente metastásico; ya que se puede encontrar infiltración a médula ósea en un 10% de los casos y de forma única de sitio metastásico hasta el un 1.3% de los casos.<sup>(51)</sup>

Aunque es en ocasiones no es necesario la toma de líquidos cefalorraquídeo en todos los pacientes, se debe realizar sobre todo en paciente con RMS

parameningeo o con evidencia de invasión meníngea corroborado por estudios de imagen. La diseminación leptomeníngea puede ocurrir en algunos pacientes, aunque son casos extremadamente raros, si esta presente, se debe dar radioterapia craneoespinal. <sup>(52)</sup>

### **Diagnóstico Diferencial.**

La clasificación del RMS requiere de la identificación de las características del linaje músculo esquelético. Por lo general, esto compromete la identificación de los rhabdomioblastos o estriaciones cruzadas por medio de microscopia.

La inmunohistoquímica es usada y confiable para la identificación específica de las proteínas del músculo, tales como: miosina, desmina, mioglobina. <sup>(53-57)</sup> Cerca del 99% de los RMS marcan para desmina policlonal, mientras lo que son actina, miogenina y mioglobina es positivo entre el 78 y 95%. La miogenina es expresada en mayor grado en histología alveolar que en el embrionario. <sup>(58)</sup>

Se utilizan otros marcadores para realizar el diagnóstico diferencial de los tumores de células pequeñas, redondas y azules como son: CD99 (MIC-2) es cual es un marcador específico para la familia de Sarcoma de Ewing, es positivo en 15% de los casos de RMS, por lo general es débil y focal. <sup>(59)</sup>

El antígeno común leucocitario y los anticuerpos de linfocitos B pueden ser positivos en un 6% de los casos. Por lo general la presencia de positividad de estos marcadores de superficie puede ser altamente sugestiva de neoplasias como infiltración por leucemia o linfoma, en este caso el diagnóstico diferencial es con linfoma No Hodgkin. <sup>(60)</sup>

A pesar del origen mesenquimal del cual proviene el RMS, se pueden encontrar marcadores epiteliales tales como: citoqueratina y antígeno epitelial de membrana que se encuentra positivo en un 10% de los casos. Los marcadores

neurales (por ejemplo enolasa específica, proteína S100) se encuentran positivos en un 6 a 19% de los casos. <sup>(60)</sup>

### **Estadificación y Factores Pronósticos.**

El pronóstico para un paciente con rhabdomioma se relaciona con el sitio de origen, el grado e histopatología de la enfermedad. <sup>(61-62)</sup> Existen datos preliminares que describen la posible importancia pronóstica de las características biológicas específicas de las células tumorales del Rhabdomioma las cuales son:

1. Sitios primarios con un pronóstico más favorable incluyen la órbita, la cabeza y el cuello no parameningeo, paratesticular y vagina (ni de la vejiga ni de la próstata genitourinaria) y el tracto biliar. <sup>(62-63)</sup>
2. La carga tumoral al momento de la diagnosis tiene importancia pronóstica. Los pacientes con tumores más pequeños (<5 cm) tienen una supervivencia mayor comparada con niños con tumores más grandes, mientras que los niños con enfermedad metastásica en el diagnóstico tienen el pronóstico más precario. <sup>(62-64)</sup>
3. La importancia pronóstica de la enfermedad metastásica es modificada por la histología del tumor, edad al momento del diagnóstico y sitio primario. Los pacientes con enfermedad metastásica con menos de 10 años de edad y cuyos tumores tienen histología embrionaria, tienen una tasa de supervivencia de 5 años mayor del 50% mientras que aquellos mayores de 10 años o con histología alveolar tienen un resultado mas precario <sup>(65)</sup>. De forma similar, los pacientes con enfermedad metastásica y con tumores genitourinarios primario (que no sean de la vejiga o próstata) tienen un resultado más favorable que los pacientes con enfermedad metastásica y tumores primarios en otros lugares. <sup>(65)</sup> Además, los pacientes que de otra manera muestran enfermedad localizada pero con un demostrado compromiso de los ganglios linfáticos regionales, tienen un pronóstico más precario que los pacientes sin compromiso de los ganglios regionales. <sup>(65-67)</sup>

4. El grado de extensión de la enfermedad después del procedimiento quirúrgico primario (p.ej., el grupo clínico) también está correlacionado con el resultado. (62-67)

En el estudio de Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) III, los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía inicial (Grupo clínico III) tuvieron tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente 70% comparado con una tasa de supervivencia a 5 años mayor de 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 clínico II).<sup>(68)</sup>

5. El subtipo alveolar prevalece más entre los pacientes con características clínicas menos favorables (por ejemplo, menos de un año o más de 10 años de edad, extremidades primarias, y enfermedad metastásica), y generalmente está relacionado con el más precario de los resultados. En los estudios IRS-I e IRS-II, el subtipo alveolar se asoció con un resultado menos favorable en los pacientes cuyo sitio primario fue completamente resecado (Grupo clínico I).<sup>(68)</sup> Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas de supervivencia para el subtipo histológico en un grupo grande de niños alemanes con rhabdomyosarcoma.
6. En el estudio IRS-III, el resultado para pacientes con tumores del Grupo clínico I y subtipo alveolar fue similar a el de otros pacientes con tumores del Grupo clínico I, pero los pacientes con subtipo alveolar recibieron terapia más intensiva. Los pacientes con sarcoma no diferenciado presentan sitios de la enfermedad así como resultados similares a aquellos con rhabdomyosarcoma alveolar (ARMS), y generalmente se les aplica el mismo tratamiento que a los pacientes con ARMS. Así surgieron las distintas clasificaciones posquirúrgicas, prequirúrgicas y de grupo de riesgo por parte de IRS y de acuerdo a ello se dá un manejo y porcentaje de sobrevida. Los pacientes se asignan de acuerdo a los siguientes lineamientos:

**a) Clasificación posquirúrgica del grupo IRS**

<b>Grupo 1</b>	Enfermedad localizada, resección completa sin residual microscópico
<b>A</b>	Confinada al sitio de origen, completamente reseçada
<b>B</b>	Infiltrando más allá del sitio de origen, completamente reseçada
<b>Grupo 2</b>	Resección macroscópica total
<b>A</b>	Resección macroscópica total, con residual microscópico local
<b>B</b>	Enfermedad regional con nódulos linfáticos afectados completamente reseçados sin residual microscópico
<b>C</b>	Enfermedad Residual microscópica local o linfática
<b>Grupo 3</b>	Residual macroscópico o sólo toma de biopsia
<b>Grupo 4</b>	Metástasis a distancia

**b) Sistema de Estadificación Prequirúrgico del IRS.**

<b>Estadio</b>	<b>Sitio de localización</b>	<b>T invasividad</b>	<b>T tamaño</b>	<b>N nódulos</b>	<b>M metástasis</b>
<b>1</b>	<b>Órbita</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>a o b</i>	<i>NO, N1, o Nx</i>	<i>MO</i>
	<b>Cabeza y cuello</b>				
	<b>Genitourinario</b>				
<b>2</b>	<b>Vejiga-próstata</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>A</i>	<i>No o Nx</i>	<i>MO</i>
	<b>Extremidad</b>				
	<b>Craneal parameningeo</b>				
	<b>Otros</b>				
<b>3</b>	<b>Vejiga/próstata</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>A</i>	<i>N1</i>	<i>MO</i>
	<b>Extremidad</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>B</i>	<i>NO, N1, o Nx</i>	<i>MO</i>
	<b>Craneal parameningeo</b>				
	<b>Otros</b>				
<b>4</b>	<b>Todos</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>a o b</i>	<i>No o N1</i>	<i>M1</i>

NOTA. Tumor: T1, confinado al sitio anatómico de origen, (a) ≤ 5 cm en diámetro, (b) > 5 cm en diámetro; T2, extensión o fijo a tejido circundante; ganglios regionales: N0, ganglios regionales sin afección clínica; N1, ganglios regionales clínicamente afectados por neoplasia; Nx, estado clínico de los ganglios desconocido; metástasis: M0, sin metástasis a distancia; M1, metástasis presentes.

Para la estadificación pronóstica o grupos de riesgo se tiene una combinación de los incisos anteriores.

### c) Grupos de Riesgo

Pronóstico	Etapas	Grupo	Sitio	Tamaño	Histología	Mets	Ganglios
<b>Excelente</b> (>85%)	1	I	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N0
	2	I	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
<b>Muy bueno</b> (70-85%)	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0,N1, Nx
	2	II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0, Nx
	3	I o II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	I o II	Desfavorable	b	Embrionario	No	No,N1,Nx
<b>Bueno</b> (50-70%)	2	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
	3	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	III	Fav o Desfav	a	Embrionario	No	N0, Nx, N1
	1,2,3	I,II,III	Fav o Desfav	a o b	Alveolar	No	N0, N1, Nx
	4	I,II,III,IV	Fav o Desfav	a o b	Embrionario	Si	N0, N1
<b>Malo</b> (<30%)	4	IV	Fav o Desfav	a o b	Embrionario	Si	N0 o N1
	4	IV	Fav o Desfav	a o b	Alveolar	Si	N0 o N1

### Tratamiento. <sup>(69-72)</sup>

Para el estudio y tratamiento del RMS fue necesaria la creación de grupos multi-institucionales que consiguieran mejorar el pronóstico y disminuir las secuelas del tratamiento. Así, se formaron dos grandes grupos cooperativos: el Intergrupo para el Estudio del Rbdomiosarcoma (IRS) formado en 1972, que después fue

integrado con el Grupo de Oncología Pediátrica (COG) en el año 2000; el Estudio Alemán Multicéntrico (CWS) y el estudio cooperativo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (MMT 84). Con la formación de estos grupos se pudo obtener información que llevó a la mejora de las tasas de curación de 25% en 1970 hasta 70% en 1991. <sup>(68)</sup>

El grupo del IRS y sus cuatro estudios han sido un instrumento en la identificación de factores pronósticos, desarrollo de terapias basados en el riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad y aumento de sobrevida para RMS. Desde su inicio, integró 3700 pacientes (Maurer et al 1988; Maurer et al. 1993; Crist et al. 1995, Crist et al. 2001; Breneman et al. 2003): IRSG-I (1972-1978); IRS-II (1978-1984); IRS-III (1984-1991); IRS-IV (1991-1997). La edad media de diagnóstico de todos los pacientes es aproximadamente 5 años y dos tercios de los pacientes menores de 10 años. El sitio primario del tumor más común fueron los de cabeza y cuello (36%), tracto genitourinario (25%) y las extremidades (18%). Estos estudios Durante el seguimiento a los protocolos y se observó un incremento en los porcentajes de sobrevida global a 5 años de un 55% en el IRS-I, 63% en el IRS-II y 72% en el IRS-III y IV. <sup>(69)</sup>

A continuación se describe el avance de tratamiento por grupo clínico que se basa en un sistema de estadificación post quirúrgica del grupo IRS de los protocolos del I al IV: <sup>(69-70)</sup>

**a) Grupo Clínico I.**

Cerca del 90% de los pacientes completamente resecaos y con márgenes negativos tienen mayor expectativa de curación. El primer estudio de IRS, los pacientes fueron escogidos de manera aleatoria al recibir vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida (VAC) por dos años con o sin radiación. El porcentaje de sobrevida libre de evento (EFS a 5 años) fue similar, la radioterapia fue eliminada en los estudios siguientes. En el IRS-II fue estratificado de acuerdo al sitio e histología. Todos los pacientes a excepción de tumores alveolares en extremidades recibieron quimioterapia con VAC o



vincristina y actinomicina D (VA) por dos años, EFS 5 años fue similar en ambos grupos demostrando que la ciclofosfamida puede ser omitido de manera segura en la mayoría de los niños en grupo clínico I. En el IRS-III se utilizó una intensificación con VA para todos los pacientes con histología favorable con un resultado EFS 5 años de 93%. En los casos de tumores orbitarios y testiculares en IRS-IV con excelentes resultados (EFS 3 años >90%), en el caso de otros sitios primarios que se incluyeran en el grupo clínico I recibieron VAC versus vincristina, actinomicina D e ifosfamida (VAI) o vincristina, ifosfamida, etopósido (VIE). Aunque no hubo diferencia que fuera notable entre los diferentes brazos de tratamiento que usan tres drogas en pacientes con grupo I embrionario, estadio 2 y 3 que aumenta significativamente el EFS de los pacientes comparados con IRS-III.

**b) Grupo Clínico II.**

Cerca de los 700 pacientes con Grupo Clínico II ha sido tratado en estudios IRS y aproximadamente 90% tienen larga supervivencia. En el IRS-I, la adición de ciclofosfamida y terapia estándar con VA con radioterapia aumentaron la supervivencia en estos pacientes. En el IRS-II todos los pacientes en este grupo clínico fueron incluidos, a excepción de tumores en extremidades con histología alveolar, recibieron radioterapia y secuencia intensiva de VA o repetitiva de VAC. La adición de ciclofosfamida (CFM) no cambió los resultados con estudio previo. En el IRS-III los pacientes con histología favorable del tumor (excluyendo órbita, cabeza y cuello no parameningeo) y paratesticulares se les dio radioterapia y VA o VA con doxorubicina, siendo EFS superior con el uso de tres drogas (77 y 89% versus 56 y 54%), siendo evidente el efecto benéfico de la doxorubicina combinada en el tratamiento. En el IRS-IV todos los pacientes excepto los que presentaran tumores orbitarios fueron tratados con tres drogas incluyendo alquilante (ciclofosfamida) teniendo EFS 5 años 80%.

**c) Grupo Clínico III.**

Este grupo de pacientes constituye el más grande de todos los estudios de IRS y son los que se han beneficiado de las nuevas modalidades de tratamiento. La supervivencia global a 5 años se ha incrementado de 52% en el IRS-I a 76% en el IRS-IV (Crist et al. 1995, 2001). En el primer IRS, se agregó doxorubicina combinada con vincristina, ciclofosfamida con buenos resultados. En el IRS-II se incrementó las dosis acumuladas de actinomicina D (ACT-D), doxorubicina, vincristina y el uso repetido de pulsos con VAC con aumento de resultados (EFS 5 años: de 52% del IRS-I a 66% en IRS-II). En el IRS-III incluyen un régimen más intenso y complejo con exclusión de paciente con tumores en pelvis, órbita, cabeza y cuello); este tratamiento comparó VAC con tumores en pelvis, órbita, cabeza y cuello); este tratamiento comparó VAC y VAC con doxorubicina y cisplatino y VAC con cisplatino y etopósido. De los resultados de las distintas combinaciones de quimioterapia fue similar, obteniendo respuesta completa del 81%. En el IRS-IV los pacientes recibieron VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), VIE (vincristina, ifosfamida, etopósido), VAI (vincristina, adriamicina, ifosfamida) y radioterapia convencional o hiperfraccionada. Los pacientes tratados con ciclofosfamida o ifosfamida tuvieron resultados similares de EFS 3 años de 75%.

**d) Grupo Clínico IV.**

La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica (excepto tumores con histología embrionaria y con menos de tres sitios metastásicos) tienen resultados con porcentajes bajos, EFS 3 años menos del 25%. La combinación de varios agentes quimioterapéuticos que incluyen desde doxorubicina, cisplatino, etopósido con la terapia de VAC ya utilizada tienen resultados poco alentadores. En el IRS-IV fue donde se comenzó la combinación de dichos agentes, se incluyeron 127 pacientes y recibieron tratamiento de manera aleatoria: 68 pacientes fueron tratados con vincristina y melfalán seguido de VAC y 59 recibieron ifosfamida más etopósido con VAC. Se obtuvieron respuestas similares con ambos regímenes (EFS 3 años de 33% y 55% para cada grupo) siendo mejor la respuesta con ifosfamida y

etopósido. Otras drogas han sido recientemente introducidas para este grupo de pacientes como topotecan, ciclofosfamida en combinación con topotecan más ifosfamida, aunque aún se encuentran estudios en fase II. La sobrevida de estos pacientes aún es muy baja a pesar de las diferentes combinaciones de tratamiento con quimioterapia.

El estudio CWS 86 del grupo alemán agrupo 372 pacientes y utilizó un sistema de estadificación postquirúrgico, la quimioterapia consistió en Vincristina, actinomicina, ifosfamida y doxorrubicina. La radioterapia se administró de la semana 10 a 13 junto con el segundo ciclo de quimioterapia. La sobrevida libre de evento obtenida fue de 59%.<sup>(71)</sup>

El estudio de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica trató 186 pacientes con RMS no metastático, que no se encontrarán en órbita, en el estudio MMT 84. Se consideró sólo 3 ciclos de quimioterapia a base de VAI (vincristina, actinomicina D, ifosfamida alternado con adriamicina) para pacientes con tumores completamente resecaos y de 6 a 10 ciclos para aquellos con resección incompleta. La diferencia entre el MMT 84 y el IRS fue la omisión de la radioterapia o la segunda cirugía para los pacientes que obtuvieron remisión completa sólo con quimioterapia. Se dio radiación a los mayores de 5 años con tumores parameningeos y a mayores de 12 años con tumor en cualquier sitio. La sobrevida libre de evento reportada en este estudio fue de 53%, ésta es inferior a los pacientes de riesgo similar tratados bajo el esquema IRS III e IRS IV.<sup>(72)</sup>

A) **Quimioterapia.**

El esquema de tratamiento se individualiza de acuerdo al sitio primario, etapa TNM y grupo clínico. El esquema de quimioterapia de IRS IV que es de los protocolos más utilizados a nivel internacional lo constituyen las siguientes drogas antineoplásicas:

1. Vincristina.
2. Actinomicina-D.

3. Ciclofosfamida.

4. Doxorubicina.

La duración del tratamiento con quimioterapia dependerá del estadio y grupo de riesgo como se explica en los siguientes incisos:

a) Quimioterapia en pacientes de bajo riesgo.

El objetivo es mantener una tasa de EFS 5 años >90% con la menor toxicidad posible. En pacientes con localización favorable (órbita, cabeza y cuello no parameningeo, genitourinarios que no son próstata, vejiga) y resección completa quirúrgica o con mínimo residual y ganglios negativos ó localizaciones desfavorables (extremidades, parameningeos, próstata, vejiga) con tumores pequeños y resección completa o primarios de órbita con enfermedad macroscópica residual. La quimioterapia otorgada es vincristina, actinomicina D, que en algunos casos se ven beneficiados con la adición de CFM ( EFS 5 años a 95%).

b) Quimioterapia en pacientes de riesgo intermedio.

Son pacientes con tasas de supervivencia entre 55 y 70%. El régimen estándar del tratamiento VAC frente a dos tratamientos alternativos como VAI (vincristina, actinomicina D, ifosfamida) y VIE (vincristina, ifosfamida, etopósido) demostraron todos actividad frente al RMS con buena respuesta. El pacientes con subtipo embrionario, localización favorable, tumores localizados desfavorables con resección amplia y macroscópico como residual, responden a ciclofosfamida e ifosfamida.

c) Quimioterapia en pacientes de alto riesgo.

Se encuentran los pacientes con metástasis al diagnóstico con mal pronóstico y con nuevas estrategias de tratamiento en desarrollo. En el IRS-IV se dió tres nuevas combinaciones de citostáticos: ifosfamida y etopósido; vincristina más melfalán y adriamicina con ifosfamida. La supervivencia de los tratados en el primer grupo y último fueron similares (31 vs 34%) y superior a los tratados con vincristina con melfalán (supervivencia 22%) los pacientes con subtipo embrionario y menos de dos localizaciones metastásicas presentaron mejor pronóstico (supervivencia 47%) se ha visto mejor resultado la combinación de VAC con adriamicina. Se han administrado

diferentes combinaciones quimioterapéuticas como son con topotecan más ciclofosfamida ó irinotecan que aún se encuentran en fase de estudio. Diferentes programas que emplean altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas han sido aplicados a pacientes con enfermedad metastásica o en fase de progresión, por el momento no queda claro el beneficio del mismo en términos de supervivencia.

**B) Tratamiento quirúrgico.**

El objetivo quirúrgico inicial en un paciente con diagnóstico de RMS es la resección completa del primario con un margen adecuado de tejido peritumoral sano y con toma de muestras de ganglios linfáticos locorreionales, siempre que sea factible desde un punto de vista funcional y cosmético y dependiendo del sitio de localización de tumor primario, lo que nos dará mejor control local de la enfermedad con mejores resultados cuando es una resección completa hasta resultados desfavorables para aparición de progresión o recurrencia en los casos de irreseccabilidad. El papel inicial del cirujano es fundamental y se inicia desde la estadificación pretratamiento y en la estadificación quirúrgica misma.

El tratamiento quirúrgico del RMS debe ser realizado por cirujanos oncólogos pediatras que posean un conocimiento completo de la biología y las opciones de tratamiento de este complejo tumor.

Los principios generales de tratamiento quirúrgico incluyen resección local amplia completa del tumor primario conservando la función siempre que sea posible. Si no es posible realizar resección inicial, se recomienda realizar únicamente biopsia; la resección parcial en la primera intervención no tiene ventajas sobre la resección diferida (cirugía de segunda vista) luego de biopsia inicial y tratamiento neoadyuvante. La biopsia debe incluir suficiente material para realizar estudios de histopatología y de biología molecular. Una biopsia por aspiración con aguja fina no es adecuada, y debe realizarse cuando menos una biopsia con aguja cortante o bien una biopsia abierta.

*a) Re-resección o re-escisión primaria o pre-tratamiento.*

Aún cuando es conocido que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia pueden controlar la enfermedad microscópica residual, también se sabe que los pacientes del grupo clínico I (sin tumor residual) tienen mejor pronóstico que los del grupo II (tumor microscópico residual). En base a esto, se propone que si la primera cirugía se realizó sin obtener márgenes adecuados se realice una nueva intervención antes de comenzar el tratamiento. Esta intervención debe efectuarse tanto si los bordes fueron positivos, como si los bordes fueron negativos pero la cirugía fue sólo un resección local y no una resección local amplia (es decir, si no fue una cirugía con principios oncológicos o no se sospechaba cáncer).

*b) Operaciones de segunda vista (second-look).*

Cuando una resección inicial no ha sido posible, la cirugía puede mejorar el pronóstico si puede resecarse el tumor después de la administración de quimioterapia. La respuesta a la quimioterapia puede considerarse como Respuesta Completa (CR), Respuesta Parcial (PR), o respuesta nula (NR). La clínica y los métodos de imagen pueden ser insuficientes para documentar fielmente el grado de respuesta, y por ello cuando sea posible se recomienda fuertemente evaluar la respuesta con histopatología. Las operaciones de segunda vista pueden cambiar una respuesta parcial a una respuesta completa si se logra un resección completa del tumor; a esto se le conoce como respuesta quirúrgica (xRs). Pueden incluso existir situaciones en que un paciente calificado clínicamente como sin respuesta pueda cambiarse a respuesta completa con una resección diferida.

*d) Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica.*

Puede estar indicado el manejo quirúrgico en aquellas instancias en que la o las metástasis sean únicamente pulmonares y la enfermedad primaria esté controlada. De no ser así, la cirugía para resecar enfermedad metastásica sólo añade morbilidad y no mejora la sobrevida.

c) **Tratamiento de Radioterapia.**

La meta de la radioterapia (RT) en RMS es la de lograr el control loco regional de la enfermedad, con o sin cirugía, siempre en conjunto con la quimioterapia, lo que nos dará mayor remisión de la enfermedad con poca probabilidad de recurrencia o recaída. La estrategia terapéutica multidisciplinaria no deberá interferir una de otra.

La respuesta a la radioterapia del RMS fue conocida desde 1940, y se utilizaron dosis altas 50-60 Gy, y se demostró que fueron suficientes para el control local de la enfermedad, demostrándose un control del 90%.

Puesto que el RMS es conocido por su extensa infiltración a los tejidos circunvecinos, grandes volúmenes de tejido fueron radiados: La eficacia de la quimioterapia para la enfermedad microscópica fue establecida y el riesgo de daño a los tejidos normales con la modalidad combinada fue reconocida.

A través de estudios multi-institucionales se ha demostrado, que es posible eliminar o disminuir la dosis y tamaños de campos de radiación en ciertos grupos de pacientes. La radioterapia en su modalidad de teleterapia, es aplicada a los pacientes según la clasificación de agrupamiento del paciente.

Esta es aplicada diariamente en el servicio de radioterapia, en una máquina de cobalto 60, la técnica de tratamiento se decidirá según el área afectada (distancia fuente piel o isocéntrica) y el número de campos.

Las dosis de aplicadas se definen según el agrupamiento, es imperativo que cuando la radioterapia se utilice en este tumor, el volumen de radiación abarque el área afectada pre-quimioterapia y sea cubierto con márgenes adecuados. Estos márgenes se basan en la identificación de estos, a base de las imágenes radiológicas TAC y/o IRM según el área afectada, este volumen debe dar un margen de 2 centímetros alrededor del área identificada como tumor, así a su vez evitar los órganos críticos lo más posible.

La radioterapia con cambio en el ritmo de la su aplicación (hiperfraccionamiento) se a utilizado en estos pacientes con el fin de mejorar control loco regional, y disminuir la toxicidad tardía, pero no ha demostrado su superioridad a la radioterapia convencional. La modalidad de braquiterapia, es aconsejable en algunos sitios (cérvix uterino, vagina, cabeza y cuello) seleccionados.

### **Tratamiento en Tumores parameníngeos.**

Los tumores de localización parameníngea dan manifestaciones tardías por estar en sitios ocultos, y frecuentemente avanzan local y regionalmente por falta de compartimentos que los contengan. Tiene el peor pronóstico dentro del grupo de cabeza y cuello. En casos selectos pueden realizarse intervenciones con cirugía maxilofacial y de base de cráneo para el tumor residual. Esto deberá considerarse para cada caso específico. Dado que frecuentemente no pueden obtenerse márgenes adecuados, la radioterapia sigue teniendo un papel fundamental. <sup>(74)</sup>

#### *1. Tumores parameníngeos, TNM 2 ó 3, grupo clínico I*

- Reciben radioterapia 4140 cGy iniciando la semana 9.
- Quimioterapia: Se basa en: vincristina 1.5 mgm2dosis (dosis tope de 2mg) intravenosa en bolo semanal por 12 semanas. Posteriormente cada 3 semanas hasta completar 52 semanas en total. Actinomicina D 0.015 mg/kg/día (dosis tope 0.5 mg) intravenosa por 5 días cada tres semanas hasta completar 52 semanas en total. Durante radioterapia se suspende actinomicina D. Ciclofosfamida 2.2 gr/m2/dosis intravenosa por 1 día con Mesna 100% administrado cada 3 semanas hasta completar 52 semanas.
- La valoración de la respuesta se realiza a la semana 9, 18, 29, 36, 46 y 56.



*II. Tumores parameníngeos, TNM 2 ó 3, grupo clínico II*

- Radioterapia.

Reciben 4140 cGy inician en el día 0 para tumores con extensión intracraneal limitada, invasión a la base de cráneo, erosión ósea o neuropatía craneal. Si no hay extensión intracraneal iniciar a la semana 9.

- Quimioterapia: Es la misma quimioterapia que se utiliza en el grupo anterior.
- La valoración de la respuesta se realiza en las mismas semanas que el grupo anterior.

*III. Tumores parameníngeos, TNM 2 ó 3, grupo clínico III.*

- Radioterapia.

Reciben 5040 cGy inician en el día 0 para tumores con extensión intracraneal limitada, invasión a la base de cráneo, erosión ósea o neuropatía craneal. Si no hay extensión intracraneal iniciar a la semana 9.

- La Quimioterapia y la evaluación de la respuesta al tratamiento es igual que en grupos anteriores.

#### **IV. ANTECEDENTES**

En el Instituto Nacional de Tumores de Milan, Maezza y colaboradores realizaron un estudio descriptivo de pacientes con RMS parameningeo de 1970 al 2002. <sup>(5)</sup> Las variables analizadas fueron: edad, sexo, histología, estadio y el enfoque mayor a los cambios en las modalidades en el tratamiento, así como repercusión en la sobrevida. Los resultados fueron un total de 90 pacientes, predominando el sexo femenino en 50 pacientes (55%); la edad media de presentación fue de 8 años. En las características propias del tumor: se encontraron 71 pacientes (87%) con histología embrionaria, según los sitios anatómicos revisados radiológicamente la mayor afectación fue en senos paranasales, fosa infratemporal y oído medio en 55 pacientes (60%); en 80 pacientes (88%) se encontraron en grupo clínico III (IRS) (solo toma de biopsia). De acuerdo a la estadificación predominaron los siguientes datos: se encontraron al diagnóstico tumores mayores de 5 cm, que rebasaban más allá del sitio primario, sin afectación de ganglios en 61 pacientes (66%) y 9 pacientes (10%) presentaron metástasis al diagnóstico con erosión de la base del cráneo y extensión intracraneal, 6 pacientes (67%) presentaron progresión de la enfermedad durante tratamiento y fallecieron con una media de tiempo de 6 meses, 2 pacientes (22%) tuvieron recaída pulmonar y fueron sometidos a segunda línea de tratamiento con lo cual tienen remisión completa de 188 y 204 meses respectivamente y un paciente quien falleció de meningitis 8 meses después de concluir tratamiento encontrándose en remisión completa. En el caso de pacientes con enfermedad localizada tuvieron una sobrevida global y una sobrevida libre de enfermedad de 45.1% y 43.4% respectivamente; con una media de 160 meses después del diagnóstico. La progresión local y la recurrencia fueron las mayores causas de falla al tratamiento (65% de los casos). Ellos concluyen que la sobrevida aumentó debido a los cambios en el tratamiento en los distintos años, haciendo mención de uso de la terapia intratecal en los años 70s como parte de la profilaxis de diseminación a SNC, actualmente en desuso quedando como parte anecdótica en el tratamiento de RMS-PM. El punto pivote del tratamiento sigue siendo la cirugía, radioterapia con acelerador lineal (se ha visto menor número de secuelas) y la quimioterapia sistémica.

Otro estudio realizado en Cuba por Renó-Céspedes y cols. <sup>(76)</sup> de pacientes con sarcomas parameningeos atendidos en el Instituto de Oncología y Radiobiología durante 1985 a 1995 encontraron 11 pacientes, predominando el sexo masculino, con un rango de presentación entre los 6 y 10 años, la histología mayor fue la embrionaria, un solo paciente tenía metástasis al diagnóstico con extensión a base de cráneo. Durante el tratamiento 4 pacientes tuvieron progresión de la enfermedad a nivel local. La sobrevida libre de enfermedad y global a 10 años fue de 64 y 90% respectivamente. Concluyen que esta sobrevida fue mayor debido al uso de radioterapia en base de cráneo y a sitio de tumor, (antes a todo el cráneo), además la combinación de quimioterapia sistémica y un control mayor con la resección quirúrgica completa que permite el control de la enfermedad.

En México no contamos con publicaciones en la literatura internacional acerca del Rbdomiosarcoma Parameningeo y resulta necesario la realización de un estudio para conocer las características más frecuentes de esta patología en nuestra población pediátrica y siendo que el INP atiende un amplio número de pacientes facilitará la obtención de información la cual se podrá comparar con lo descrito en la literatura mundial, cabe hacer mención que solo se tiene al respecto un trabajo de investigación de nuestro instituto del departamento de anatomía patológica donde se enfoca a la reclasificación anatomopatológica del Rbdomiosarcoma parameningeo (Dr. Peter Grombe / M. en C Rodríguez Jurado, 2012), dejando aún varios aspectos de investigación a describir, por lo que se complementará dicha información obtenida con este trabajo.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Rhabdomyosarcoma (RMS) es el tumor de partes blandas más común en la edad pediátrica, correspondiendo al 50% de este tipo de tumores; constituye aproximadamente el 10% de los tumores sólidos infantiles y entre 4 al 8% de todas las enfermedades malignas en esa misma edad. <sup>(1,2)</sup> Presenta una gran variedad en el cuadro clínico, tratamiento y pronóstico según sea el sitio anatómico en el que se localice, la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y la histología tumoral.

El 35% de los RMS se localizan en cabeza y cuello; éstos se subdividen por el sitio de origen: órbita y sitios parameníngeos (oído medio/ mastoides, nasofaringe, senos paranasales, fosa infratemporal, fosa pterigoidea), que como su nombre lo dice son adyacentes a las meninges y representan el 50% de los casos. <sup>(4)</sup>

En México la prevalencia anual del RMS es de 2.5 casos por millón de niños sanos, con una razón masculino - femenino de 2:1. <sup>(3)</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) actualmente representa el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas en la infancia. <sup>(3)</sup>

En nuestro país no contamos con datos estadísticos para conocer si nuestra prevalencia es similar a lo descrito en la literatura mundial; por lo cual es necesario realizar este estudio el cual permitirá describir las características clínicas más frecuentes y la evolución que ha tenido el RMS-PM de nuestros pacientes, generando así un mejor abordaje diagnóstico y tratamiento para incrementar la supervivencia y calidad de vida.

## 5.1 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Rabdomiosarcoma parameningeo (RMS-PM) atendidos en el INP de Enero 1973 a Julio del 2010?
2. ¿Cuál es la localización más frecuente en pacientes pediátricos con RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010?
3. ¿Cuál es el estadio clínico más frecuente en pacientes pediátricos con RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010?
4. ¿Cuál es la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con RMS-PM del Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1973 a Julio de 2010?

## 5.2 HIPÓTESIS

1. Las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con RMS-PM atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero de 1973 a Julio del 2010 serán: <sup>(4,8,45)</sup>
  - Aumento de volumen en la vía aérea en un 80%.
  - Cefalea en 65% y vómito en 25%.
  - Exoftalmos en 35-40%.
  - Afección de pares craneales 25%.
2. La localización más frecuente de presentación clínica en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1973 a Julio del 2010 será: senos paranasales en 40%.
3. El estadio clínico más frecuente en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM de Enero de 1973 a Julio del 2010 será: Grupo Clínico III (IRS), TNM (T2bN1M0) y “Grupo de Riesgo Bueno”, en un 80%.
4. La frecuencia de muertes de pacientes pediátricos con RMS-PM en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1973 a Julio del 2010 será 45-50%.

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad el Rbdomiosarcoma constituye una de las principales causas de cáncer infantil; ocupa el tercer lugar en E.U.A y el séptimo a nivel nacional en menores de 15 años con sarcomas de tejidos blandos. <sup>(77)</sup>

Aproximadamente el 50% de los casos son diagnosticados en menores de 5 años, alcanzando una supervivencia libre de enfermedad del 60% a cinco años, siempre y cuando hayan tenido un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Los Rbdomiosarcomas localizados en cabeza y cuello representan el 35% de todos los casos y de estos 50% son en sitios parameningeos. <sup>(78)</sup> El RMS parameningeo suele encontrarse en fases avanzada de la enfermedad por un diagnóstico tardío y falta de sospecha diagnóstica, debido a su forma de presentación tan heterogénea en etapa pediátrica; por lo cual al realizar este estudio permitirá conocer las características clínicas más frecuentes y evolución en población pediátrica, con lo cual se podrá reconocer de forma más temprana y así establecer un tratamiento oportuno, lo que mejorará la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

## **XI. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

- ▶ Analizar las características clínicas, sitio de localización, estadio clínico más frecuente en la población pediátrica con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameningeo (RMS-PM) atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio 2010.
- ▶ Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameningeo atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.

### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ▶ Identificar las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- ▶ Identificar la localización más frecuente en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-pm atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- ▶ Observar el estadio clínico más frecuente en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.

### **C. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- ▶ Identificar la histología más frecuente de pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- ▶ Identificar los sitios metastásicos más frecuentes en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- ▶ Analizar los esquemas de tratamientos administrados en pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS-PM atendidos en el INP de Enero de 1973 a Julio del 2010.

## **X. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- ▶ Observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

### **POBLACIÓN OBJETIVO**

- ▶ Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameníngeo (RMS-PM) tratados en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

### **POBLACIÓN ELEGIBLE**

- ▶ Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameníngeo tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero de 1973 a Julio del 2010.

### **Criterios de inclusión**

- ▶ Expediente de pacientes de cualquier sexo.
- ▶ Expediente de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Rabdomiosarcoma Parameníngeo, corroborados por un patólogo pediatra del Instituto Nacional de Pediatría.
- ▶ Expediente de pacientes que acudieron al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- ▶ Pacientes que cuenten con los siguientes datos en el expediente:

Edad, signos y síntomas del cuadro clínico inicial, tomografía simple y contrastada de cabeza / cuello/ pulmón, Resonancia Magnética Nuclear de sitio primario, biopsia del tumor, biopsia de médula ósea bilateral, gammagrama óseo, registro de tratamiento en hoja de oncología, registro de tratamiento otorgado por el servicio de radioterapia, registro de eventos quirúrgicos con porcentajes de resección de tumor, datos de progresión tumoral.

### **Criterios de exclusión.**

- ▶ Pacientes que recibieron tratamiento en otra institución hospitalaria.



- ▶ Pacientes con diagnóstico de linfomas, condrosarcoma mesenquimal, osteosarcoma de células pequeñas, sarcoma de Ewing, Sarcomas no Rabdos que conforman el grupo de neoplasias que clínica e histológicamente se pueden confundir con RMS-PM.

### DEFINICIÓN DE VARIABLES OPERACIONALES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad Medición
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	-	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Síntomas neurológicos.	Manifestación objetivable consecuente a una afección directa del tumor a SNC y meninges.	Cualitativa nominal dicotómica.	<p>a) Afección de pares craneales. <sup>(4,8)</sup></p> <p>b) Cráneo hipertensivo: elevación sostenida de la presión intracraneal por encima de 15mmHg originado por la pérdida de mecanismos compensatorios o ruptura del equilibrio existente entre el cráneo y su contenido, se caracteriza por: <sup>(8,45)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cefalea: Síntoma que incluye a todo dolor localizado en el cráneo. <sup>(79)</sup></li> <li>▪ Irritabilidad: Respuesta excesiva a estímulos externos. <sup>(80)</sup></li> <li>▪ Vómitos en proyectil: expulsión oral del contenido gástrico con fuerza asociada a la contracción de la musculatura</li> </ul>	Si/ No

			<p>abdominal y torácica, no precedida de náusea.<sup>(80)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dilatación pupilar uni o bilateral.</li> <li>▪ Deterioro neurológico.</li> </ul> <p>La presencia de 3 síntomas o más hace el diagnóstico de cráneo hipertensivo y será realizado por médico neurólogo estandarizado.<sup>(81)</sup></p> <p>*El diagnóstico de positividad para síntomas neurológicos se realiza con la presencia de un signo, ya sea afección de pares craneales y/o cráneo hipertensivo.<sup>(4,8)</sup></p> <p>4. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sacomas in children. <i>Curr Opin Oncol</i> 1996; 8: 311-316.</p> <p>8. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al: Parameningeal rhabdomyosarcoma: Results of an international workshop. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 36:533-540, 1996.</p> <p>79. Goadsby, P. J.; Silberstein, S. D., Headache. <i>Blue Books of Practical Neurology</i>, volume 17. Butterworth-Heinemann, 1997.</p> <p>80. McCarthy PL. Evaluation of the sick child in the office and clinic. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. <i>Nelson Textbook of Pediatrics</i>. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007.</p> <p>81. Risco-Cortés R, Pulido-Barba JNJ, Carrillo-López H, Caballero-Velarde C, Galicia-Negrete H. Vigilancia de la Presión Intracraeana en niños gravemente enfermos con riesgo de hipertensión intracraeana. <i>Bol Med Hosp Infant Mex</i> 1994; 51(5):311.</p>	
Síntomas respiratorios	Manifestación objetivable	Cualitativa nominal	<p>a) Obstrucción nasal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiración oral:</li> </ul>	Presente/ Ausente.

	<p>secundaria al origen o invasión del tumor hacia órganos de la vía aérea (cavidad nasal, faringe, laringe, tráquea)</p>	<p>dicotómica</p>	<p>Entidad clínica polifacética, que produce alteraciones que pueden afectar el desarrollo físico desde la deformación de los huesos y crecimiento inadecuado de la dentición, así como el cese de la respiración predominantemente nocturno. (81,82)</p> <p>b) Dificultad respiratoria. (81)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea.</li> <li>• Tiraje intercostal.</li> <li>• Disociación toracoabdominal</li> <li>• Retracción xifoidea.</li> </ul> <p>La presencia de 2 o más criterios establece el diagnóstico de dificultad respiratoria realizado por el médico de primer contacto (pediatra/ oncólogo pediatra). (81)</p> <p>*La positividad de síntomas respiratorios se dá con la presencia de un un solo signo ya sea obstrucción nasal y/o dificultad respiratoria.</p> <p>8. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al: Parameningeal rhabdomyosarcoma: Results of an international workshop. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:533-540, 1996. 81. 43. Hughes M. Upper Airway Emergencies. En: Reisdorff EJ, Roberts MR, Wiegenstein JG. Pediatric emergency medicine.</p>	
--	---	-------------------	---	--

			Philadelphia: W B Saunders, 1993; 260-272. 82. Defabjanis P. Impact of nasal airway obstruction on dentofacial development and sleep disturbances in children: preliminary notes. J Clin Pediatr Dent 2003;27(2):95-100.	
Localización del tumor	Sitio anatómico donde se encuentre el tumor y extensión a sitios adyacentes.	Cualitativa nominal politómica.	Diagnóstico por imagen ya seas por TAC de cabeza/cuello y/o RMN de cráneo. <sup>(4)</sup>  Interpretación por médico radiólogo estandarizado.  4. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sacomas in children. Curr Opin Oncol 1996; 8: 311-316.	Sitios parameningeos: a) Oído medio, b) Nasofaringe, c) Senos paranasales, d) Fosa pterigoidea, e) Mastoides.
Tamaño de tumor	Medida expresado en cm del tumor.	Cuantitativa discreta	Se observan diámetros de tumor por medio de *TAC de cabeza/cuello interpretado por médico radiólogo. *TAC: Tomografía axial computarizada la cual es una técnica radiológica que obtiene una serie de proyecciones angulares que se procesan en un ordenador con unos cortes coronales y axiales de grosor entre 2 a 4 mm y uso de contraste de yodo. La medición se realiza de diámetros transversales y perpendiculares. <sup>(83)</sup>  83. Peter M. Som, Hugh D. Curtin. Head and Neck Imaging 1233-1299. Mosby Year Book, Inc. MA USA 1994	Cms
Histología del tumor	Tipo de tejido encontrado microscópicamente a la resección parcial o completa del tumor.	Cualitativa ordinal	1) Alveolar. 2) Embrionario. 3) Pleomórfico.  Diagnóstico por médico patólogo según características microscópicas encontradas por medio de biopsia.	1) Alveolar. 2) Embrionario. 3) Pleomórfico.

			4. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas in children. Curr Opin Oncol 1996; 8: 311-316.	
Estadio Clínico	Depende del sitio de origen, tamaño de tumor, histología y metastásis.	Cualitativa ordinal	Ver Anexo 2.	Ver Anexo 2.
Metástasis	Sitios fuera de tumor primario donde hay positividad de la enfermedad.	Cualitativa nominal dicotómica.	<p>El diagnóstico es a través de TAC del sitio de sospecha de metástasis y/o RMN interpretada por médico radiólogo; gammagrama óseo por médico de medicina nuclear y la biopsia de médula ósea interpretada por médico patólogo.</p> <p>Se interpreta como positivo a metástasis con la confirmación de al menos un sitio afectado (pulmón, hueso, médula ósea) con al menos un estudio radiológico (TAC y/o RMN) o medicina nuclear. <sup>(4,8)</sup></p> <p>4. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas in children. Curr Opin Oncol 1996; 8: 311-316. 8. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al: Parameningeal rhabdomyosarcoma: Results of an international workshop. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:533-540, 1996.</p>	Ausente/ Presente.
Frecuencia de Muerte	Número de repeticiones de un fenómeno o suceso periódico en la unidad de tiempo.	Cuantitativa discreta.	-	Número.
Tiempo a la muerte.	Periodo determinado durante el cual existe el cese completo, definitivo e irreversible de las funciones vitales.	Cuantitativa discreta.	Calendario.	Meses.

**Recursos humanos:**

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo la asesoría del tutor metodológico, hizo la recolección de la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador principal: Elaboró el protocolo y dio asesoría general desde el aspecto del marco teórico hasta resultados finales.
- Co-tutores: Se hicieron cargo del análisis en apartados como patología y biología molecular, así como la asesoría continua en cuanto al aspecto de sintaxis y redacción del protocolo.
- Asesor metodológico: Fue el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción y el análisis de la información para la presentación de los resultados.

***Recursos materiales:***

- Expediente clínico.
- Hoja de recolección de datos.
- Equipo de cómputo para el vaciado de datos obtenidos y análisis de resultados.

**Descripción**

- Se hizo la lista de los pacientes con diagnóstico de RMS-PM del periodo de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- Se realizó la búsqueda de pacientes basados en los datos del archivo clínico, además de la utilización de la base de datos del Servicio de Patología con diagnóstico de Rabdomiosarcoma Parameníngeo de Enero de 1973 a Julio del 2010.
- Se realizó la recolección de los siguientes datos de los expedientes y se incluyeron según los criterios de selección: Edad, signos y síntomas del cuadro clínico inicial, tomografía simple y contrastada de cabeza / cuello/ pulmón, Resonancia Magnética Nuclear de sitio primario, biopsia del tumor,

biopsia de médula ósea bilateral, gammagrama óseo, registro de tratamiento en hoja de oncología, registro de tratamiento otorgado por el servicio de radioterapia, registro de eventos quirúrgicos con porcentajes de resección de tumor, datos de progresión tumoral. Se descargó la información a la hoja de recolección de datos anexa a este protocolo. (Anexo 1)

- Se estableció una base de datos en hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recabada en la hoja de recolección de datos para su posterior análisis con el programa estadístico SPSS.

#### **4) TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Debido a la prevalencia de la enfermedad  $< 4\%$  de todos los tipos de tumores en la infancia y de estos corresponde al 50% de patología de partes blandas y que nuestro Instituto es centro de referencia a nivel nacional para establecer diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, por lo que se analizó de forma consecutiva no probabilística todos aquellos que presentaron los criterios de inclusión y exclusión que fueron atendidos en el departamento de Oncología de este Instituto en el periodo de enero 1973 a julio del 2010 con la finalidad de alcanzar un tamaño muestra suficiente con el cual se pudo observar una distribución normal de la población.

#### **5) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis univariado para identificar las medidas de tendencia central y así conocer las características de la muestra estudiada, estableciendo el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables de tipo numérico continuo se analizaron a través de media y desviación estándar (edad, tamaño del tumor, tiempo a la muerte), mientras que las variables categóricas se observó su frecuencia y proporción. (sexo, síntomas neurológicos, síntomas respiratorios, localización del tumor, tipo histológico, estadio clínico, metástasis y eventos de muerte).

En caso de que las variables que no tuvieron una distribución normal se estimó la mediana y los valores mínimo y máximo.

Posteriormente se graficaron dichos resultados a través de caja y bigotes en el caso de la obtención de media y desviación estándar; y barras cuando fueron frecuencias.

Se analizó la frecuencia de muertes y el tiempo de presentación de los mismos dependiendo del tipo de tumor y el estadio clínico del mismo.

### **PRINCIPIOS ÉTICOS Y BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.**

La Buena Práctica Clínica (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles. Los lineamientos fueron desarrollados en consideración de las buenas prácticas clínicas actualmente de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18°deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29°deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35°deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41°deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.



Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad están basados en las buenas prácticas clínicas y son los siguientes:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se puso a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Se aseguró la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

## **FINANCIAMIENTO**

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría. Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

## XI. RESULTADOS

### Datos Generales

Se registraron un total de 35 casos de pacientes con el diagnóstico de RMS-PM del periodo comprendido de enero de 1973 a julio del 2010.

Todos los expedientes contaron con los datos clínicos considerados entre las variables a evaluar, entre ellos los resultados histopatológicos, los detalles del tratamiento, evolución y morbilidad – mortalidad relacionada a supervivencia.

La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico de RMS en meses fue de 67.82 meses (4-180meses). Se presentaron 14 casos en pacientes del sexo femenino y 21 en pacientes masculinos.

De los 35 pacientes, 25 casos tenían histología embrionaria y 10 alveolar, con una mediana de edad al diagnóstico de 59 y 120 meses respectivamente ( $p < 0.05$ ). (Ver Cuadro 1).

**Cuadro 1. Edad al diagnóstico de Rbdomiosarcoma Parameningeo.**

Variable	Sarcoma embrionario Mediana (n= 25)	Min – max	Sarcoma Alveolar Mediana (n = 10)	Min - max	P
Edad al dx. (meses)	59	4 – 146	120	8 – 180	0.21
Dosis de Radioterapia	45	0 – 55	45	0 – 50.4	1.00
Edad alcanzada (meses)	91	7- 486	154.5	23 – 284	0.63
Edad a la muerte (meses)	68	7 – 161	102.5	23 – 165	0.63

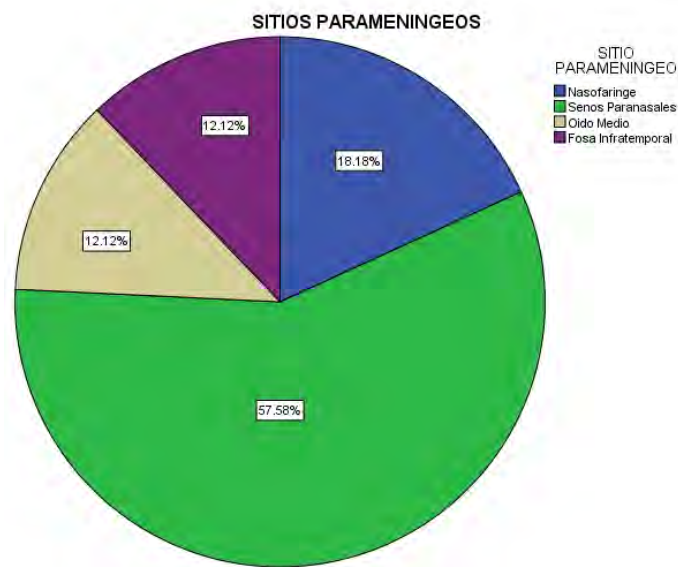
No hubo diferencia significativa en cuanto al sexo en ambos grupos ( $p=0.70$ ) en el grupo de RMS embrionario fueron 56% de hombres y 44% de mujeres y en el de Alveolar 70 y 30% respectivamente. (Ver Cuadro 2)

**Cuadro 2. Características Generales de los pacientes con RMS-PM embrionario y alveolar.**

Variable	Sarcoma embrionario		Sarcoma Alveolar		P
	Frecuencia (n= 25)	%	Frecuencia (n = 10)	%	
Hombres	14	0.56	7	0.70	0.70
Mujeres	11	0.44	3	0.30	0.70
Síntomas respiratorios	13	0.52	5	0.50	0.60
Síntomas neurológicos	12	0.48	5	0.50	0.60
Cefalea	2	0.08	4	0.40	<b>0.04*</b>
Parálisis	10	0.40	1	0.10	0.08
<b>Sitio Primario</b>					
Senos paranasales	13	0.52	7	0.70	0.28
Fosa infratemporal	4	0.16	1	0.10	0.55
Nasofaringe	5	0.20	1	0.10	0.43
Oído Medio	3	0.12	1	0.10	0.68
<b>Estadio</b>					
I	0	-	0	-	-
II	1	0.04	0	-	-
III	13	0.52	5	0.50	0.60
IV	11	0.44	5	0.50	0.52
<b>Cirugía</b>					
Biopsia	17	0.68	9	0.90	0.18
Resección parcial	4	0.16	1	0.10	0.55
Resección total	4	0.16	0	-	-
<b>Esquema de quimioterapia</b>					
VAC	12	0.48	6	0.60	0.39
VAC/CDDP	11	0.44	2	0.20	0.17
CDDP/MTX	2	0.08	0	-	-
Multiple	0	-	2	0.20	-
Terapia intratecal	4	0.16	0	-	-
Radioterapia	20	0.80	8	0.80	0.66
<b>Progresión</b>					
Primario	10	0.40	4	0.40	0.64
Pulmón	0	-	1	0.10	-
SNC	3	0.12	1	0.10	0.68
Ganglios	1	0.04	0	-	-
Erosión ósea	3	0.12	1	0.10	0.68
Extensión intracraneal	4	0.16	2	0.20	0.56
<b>Recaída</b>					
Primario	1	0.04	3	0.30	<b>0.06*</b>
Ganglios	1	0.04	0	-	-
SNC	1	0.04	0	-	-
Muertos	16	0.64	6	0.60	0.56

Abandono de Tx	8	0.32	1	0.10	0.18
----------------	---	------	---	------	------

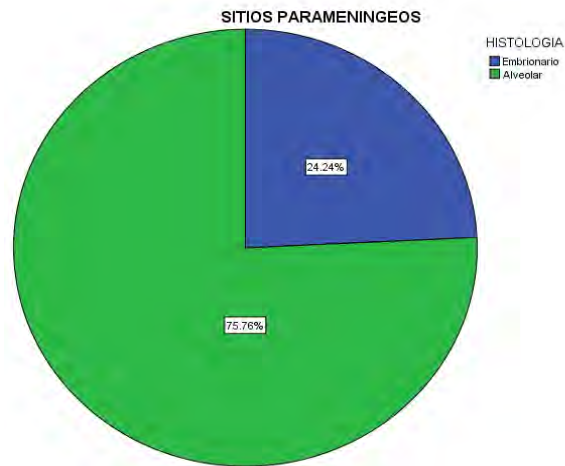
Los sitios parameníngeos primarios en el grupo de embrionarios fueron: 52% senos paranasales, 16% fosa infratemporal, 20% nasofaringe y 12% (12%) oído medio. En el grupo de Alveolar el 70% se presentó en senos paranasales, y 10% en cada uno de los siguientes sitios Fosa infratemporal, nasofaringe y oído medio. No se encontraron diferencias significativas. (Gráfico 1).



**Gráfico 1. Sitios parameníngeos primarios en pacientes con RMS.**

El 100% de los pacientes con RMS alveolar se diagnosticaron en estadio III y IV contra el 96% de los pacientes en el grupo de RMS embrionario sin significancia estadística entre grupos. (Gráfico 2)

**Gráfico 2. Histología en los pacientes con RMS Parameníngeo**



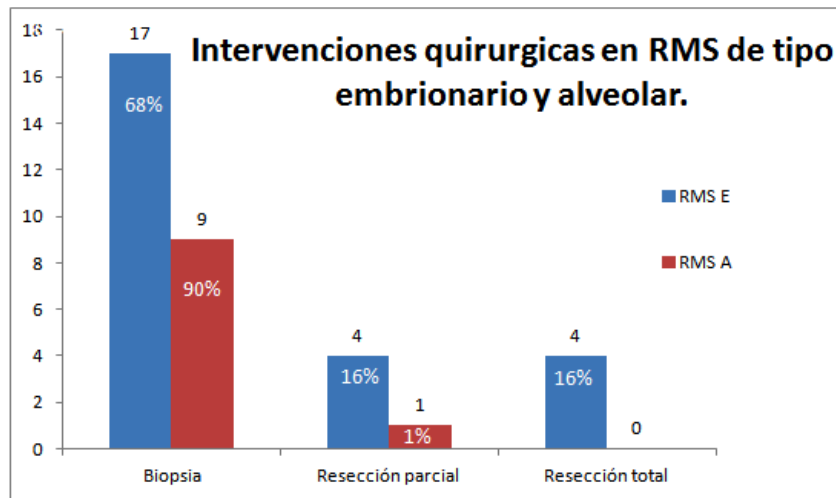
### Manifestaciones Clínicas

El 50% de los pacientes en ambos grupos de RMS presentaron síntomas respiratorios y neurológicos. Los síntomas neurológicos se dividieron en cefalea y parálisis de algún par craneal. Se encontró que solo el 8% de los pacientes con RMS embrionario presentaron cefalea contra 40% del grupo de RMS alveolar ( $p < 0.05$ ). El 40% de los pacientes con RMS embrionario presentaron parálisis de algún par craneal contra 10% de los de RMS alveolar, sin significancia estadística entre estos dos grupos.

Al momento del diagnóstico se encontró erosión ósea en 12% de los pacientes con RMS embrionario y 10% en el grupo de RMS alveolar, así como extensión intracraneal en el 16 (4) y 20% (2) de los casos respectivamente. (Ver cuadro 2)

### Tratamiento.

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, el 68% (17) de los pacientes con RMS embrionario y 90% (9) de los pacientes con RMS alveolar se les realizó biopsia para el diagnóstico; el 16% (4) de RMS embrionario se sometió a resección parcial contra 10% (1) del grupo RMS alveolar; así como 16% del grupo de RSM embrionario fueron sometidos a resección total. (Gráfico 3)



**Gráfico 3. Intervenciones quirúrgicas en RMS de tipo embrionario y alveolar**

Los tratamientos a base de quimioterapia fueron con los siguientes esquemas VAC (vincristina, actinomicina D, adriamicina, ciclofosfamida). El 48% (12) del grupo RMS-E y el 60% (6) del grupo de RMS-A fueron incluidos en este protocolo.

Otro protocolo de tratamiento utilizado fue VAC + CDDP (cisplatino) al 44% (11) del grupo de RMS-E y 20% (2) del grupo con RMS-A. En el esquema de MTX (metotrexate) más CDDP se administró al 8% (2) del grupo de RMS-E y ninguno del grupo de RMS-A. Se incluyó al 20% (2) de los pacientes del grupo de RMS-A en otros esquemas de tratamiento de segunda o tercera línea. (Cuadro 3)

En lo que respecta a Radioterapia, fueron sometidos el 80% de los pacientes en ambos grupos.

**Cuadro 3. Análisis de Tratamiento con diferentes intervenciones terapéuticas en cada uno de los grupos de RMS-PM.**

Tratamiento	RMS embrionario		RMS alveolar		P
	Frecuencia (n= 25)	%	Frecuencia (n = 10)	%	
<b>Intervención quirúrgica</b>					
Biopsia	17	0.68	9	0.90	0.18
Resección parcial	4	0.16	1	0.10	0.55
Resección total	4	0.16	0	-	-
<b>Esquema de quimioterapia</b>					
VAC	12	0.48	6	0.60	0.39
VAC/CDDP	11	0.44	2	0.20	0.17
CDDP/MTX	2	0.08	0	-	-
Múltiple	0	-	2	0.20	-
Terapia intratecal	4	0.16	0	-	-
Radioterapia	20	0.80	8	0.80	0.66
Estadístico de prueba = $\chi^2$ , * P < 0.05					

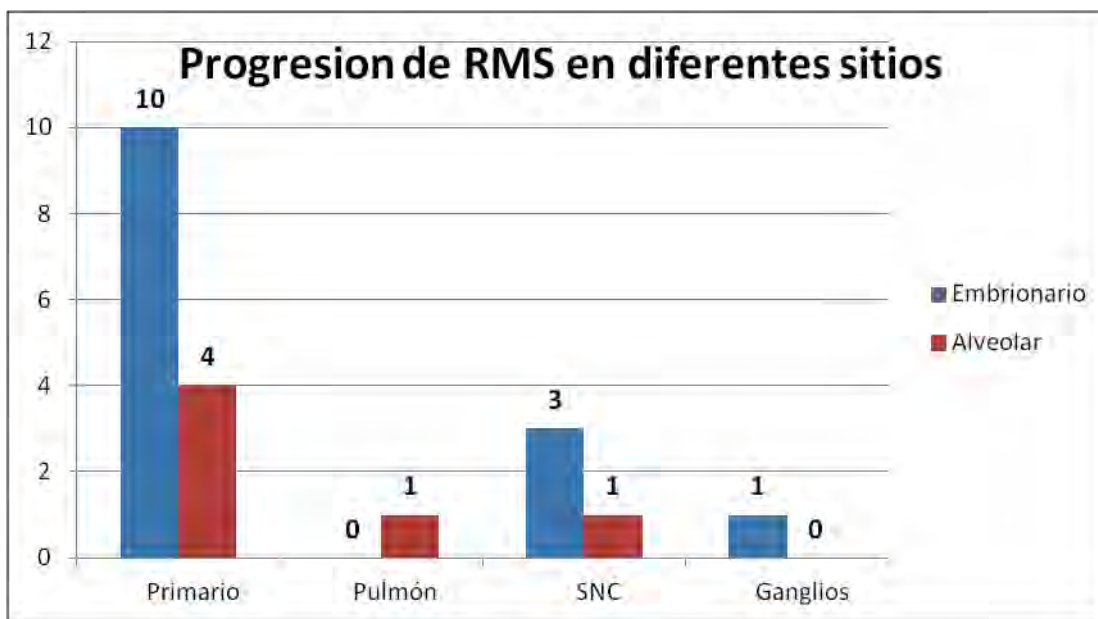
## Evolución

Durante el seguimiento 20 pacientes del total de la población de RMS presentaron progresión. Se dividieron en sitio primario con un 40% del total, 10 pacientes del grupo de RMS-E y 4 con RMS-A. El 10% (1) del grupo de RMS-A con progresión a pulmón; 12% (3) con RMS-E y 10% (1) con RMS-A con progresión a SNC (Sistema Nervioso Central). Con progresión a ganglios se encontró solo el 4%(1) de los pacientes del grupo de RMS-E.

Los pacientes que presentaron recaída, 12% (3) fueron del grupo RMS -E y 30% (3) del grupo RMS-A respectivamente. Se dividió en recaída a sitio primario 4% (1) del grupo de RMS-E y 30% (3) con RMS-A. Recaída a ganglios y SNC se encontró el 4% (1) del grupo de RMS-E. (Gráfico 4)

Del total de la población el 64% (16) del grupo RMS-E y 60% (6) del grupo RMS-A fallecieron. El 32%(8) y 10%(1) de los grupos de RMS-E y RMS-A respectivamente abandonaron tratamiento.

**Gráfico 4. Diferentes sitios de progresión en RMS Embrionario y Alveolar.**



Se realizó un análisis de regresión logística simple para valorar factores de riesgo para muerte, se encontró como factores de riesgo las siguientes variables: Aparición de RMS en Senos paranasales (OR=0.06 IC 95% 0.006-0.59 p=0.01), pertenecer a estadio III (OR=0.05 IC 95% 0.005-0.49 p=0.01), tratamiento con VAC (OR= 0.05 IC 95% 0.005-0.49 p= 0.01) y progresión en el sitio primario (OR 10.8 IC 95% 1.16-100.4 p=0.03). (Cuadro 4)

**Cuadro 4. Factores de Riesgo para muerte.**

Variable	OR	IC95%	P
Edad al dx.	0.98	0.96 – 1.00	0.10
<b>Sexo</b>			
Hombre	1.16	0.25 – 5.41	0.84
Síntomas respiratorios	0.29	0.06 – 1.46	0.13
Síntomas neurológicos	2.16	0.47 – 9.94	0.32
Cefalea	0.36	0.05 – 2.27	0.28
Parálisis	7.5	0.80 – 69.7	0.07
<b>Histología</b>			
Alveolar	0.87	0.16 – 4.53	0.87
Metástasis	-	-	-



<b>Sitio primario</b>			
<b>Senos paranasales</b>	0.06	0.006 – 0.59	<b>0.01*</b>
<b>Fosa infratemporal</b>	-	-	-
<b>Nasofaringe</b>	-	-	-
<b>Oído Medio</b>	1.42	0.13 – 15.6	0.77
<b>Estadio</b>			
<b>I</b>	-	-	-
<b>II</b>	-	-	-
<b>III</b>	0.05	0.005 – 0.49	<b>0.01*</b>
<b>IV</b>	-	-	-
<b>Resección parcial</b>	1.42	0.12 – 15.6	0.77
<b>Resección total</b>	0.4	0.04 – 3.34	0.39
<b>Esquema de quimioterapia</b>			
<b>VAC</b>	0.05	0.005 – 0.49	<b>0.01*</b>
<b>VAC/CDDP</b>	-	-	-
<b>CDDP/MTX</b>	0.42	0.02 – 7.63	0.56
<b>Múltiple</b>	-	-	-
<b>Progresión</b>			
<b>Primario</b>	10.8	1.16 – 100.4	<b>0.03*</b>
<b>Pulmón</b>	-	-	-
<b>SNC</b>	-	-	-
<b>Ganglios</b>	-	-	-
<b>Erosión ósea</b>	-	-	-
<b>Extensión intracraneal</b>	2.64	0.26 – 26.2	0.40
<b>Recaída</b>			
<b>Primario</b>	-	-	-
<b>Ganglios</b>	-	-	-
<b>SNC</b>	-	-	-
<b>Abandono tx</b>	0.38	0.06 – 2.27	0.28

En el análisis de regresión logística múltiple para valorar factores de riesgo combinados de muerte con las variables que fueron significativas en la regresión simple, ninguno de los factores conservó significancia estadística. Los resultados se muestran en el cuadro 5.

**Cuadro 5. Factores de Riesgo combinados para muerte.**

Variable	OR	IC95%	P
Sitio (senos paranasales)	0.25	0.013 – 4.63	0.35
Estadio III	0.15	0.01 – 2.01	0.15
Qxtx VAC	0.33	0.01 – 6.30	0.46
Progresión 1°	7.77	0.58 – 103.5	0.12

Estadístico de prueba = Regresión logística múltiple

\* P = 0.05

En la prueba de regresión logística simple para estudiar los factores de riesgo para progresión de la enfermedad se encontró como significativo el tener síntomas neurológicos (OR 5.10, IC=1.17–22.15, p=0.03); presencia de metástasis (OR 9.33, IC=1.91–45.8, p=0.006); diagnóstico en sitio primario: Senos paranasales (OR 0.08, IC=0.01–0.47, p=0.005); estadificarse en grupo clínico III (OR 0.19, IC=0.04–0.85, p= 0.03) o IV (OR 7.42, IC=1.55–35.4, p=0.01); y ser tratado con el esquema VAC (OR 0.19, IC=0.04–0.85, p=0.03) que se muestra en el cuadro 6.

**Cuadro 6. Factores de Riesgo para Progresión de la Enfermedad.**

Variable	OR	IC95%	P
Edad al dx.	0.99	0.97 – 1.00	0.21
<b>Sexo</b>			
Hombre	1.62	0.41 – 6.38	0.48
Síntomas respiratorios	0.33	0.08 – 1.34	0.12
Síntomas neurológicos	5.10	1.17 – 22.15	<b>0.03*</b>
Cefalea	1.62	0.25 – 10.31	0.60
Parálisis	5.31	0.94 – 29.99	0.05
<b>Histología</b>			
Alveolar	1.17	0.26 – 5.23	0.53
Metástasis	9.33	1.91 – 45.8	<b>0.006*</b>
<b>Sitio primario</b>			
Senos paranasales	0.08	0.01 – 0.47	<b>0.005*</b>
Fosa infratemporal	-	-	-
Nasofaringe	4.66	0.48 – 45.0	0.18
Oído Medio	2.47	0.23 – 26.4	0.45
<b>Estadio</b>			
I	-	-	-

II	-	-	-
III	0.19	0.04 – 0.85	<b>0.03*</b>
IV	7.42	1.55 – 35.4	<b>0.01*</b>
Resección parcial	3.5	0.34 – 35.1	0.28
Resección total	0.72	0.09 – 5.81	0.76
<b>Esquema de quimioterapia</b>			
VAC	0.19	0.04 – 0.85	<b>0.03*</b>
VAC/CDDP	4	0.85 – 18.6	0.07
CDDP/MTX	0.73	0.04 – 12.8	0.83
Múltiple	-	-	-
Erosión ósea	-	-	-
Extensión intracraneal	4.66	0.48 – 45	0.18
<b>Recaída</b>			
Primario	0.72	0.08 – 5.81	0.76
Ganglios	-	-	-
SNC	-	-	-
Abandono tx	0.5	0.10 – 2.31	0.37

En la prueba de regresión Logística múltiple de Factores de Riesgo Combinados para Progresión de la enfermedad, no se encontró significancia estadística. (Ver Cuadro 7).

**Cuadro 7. Regresión Logística Múltiple de Factores de Riesgo para Progresión de la enfermedad**

Variable	OR	IC95%	P
Síntomas neurológicos	1.52	-0.91 a 3.95	0.22
Metástasis	0.65	- 3.33 a 4.64	0.74
Senos paranasales	-1.93	- 4.31 a 0.45	0.11
Estadio III	14.37	-4865 a 4894	0.99
Estadio IV	15.42	-4864 a 4895	0.99
Qtx VAC	1.29	-3.25 a 5.84	0.57

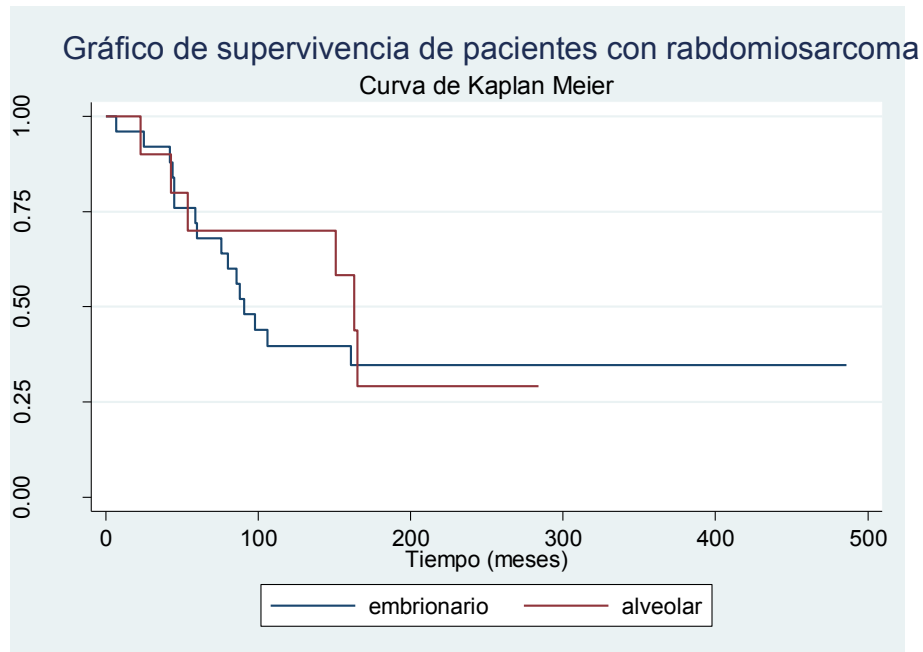
Estadístico de prueba = Regresión logística múltiple

\* P = 0.05

En el análisis de Kaplan Meier de pacientes con rhabdomyosarcoma se observó una supervivencia de 27% para los pacientes con histología alveolar y del 31% para los de histología embrionaria sin diferencia estadísticamente significativa. (Gráfico 5)

**Gráfico 5. Supervivencia de pacientes con RMS de acuerdo a la histología.**

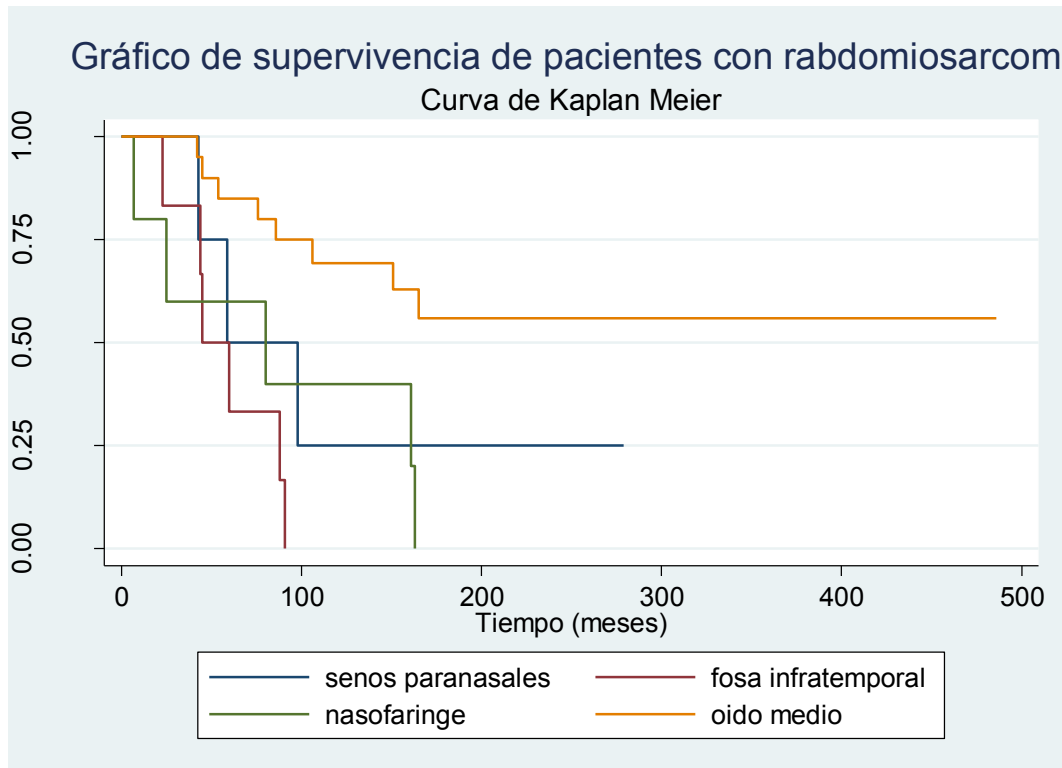
Probabilidad de supervivencia



Estadístico de prueba = Log-Rank  $p = 0.704$

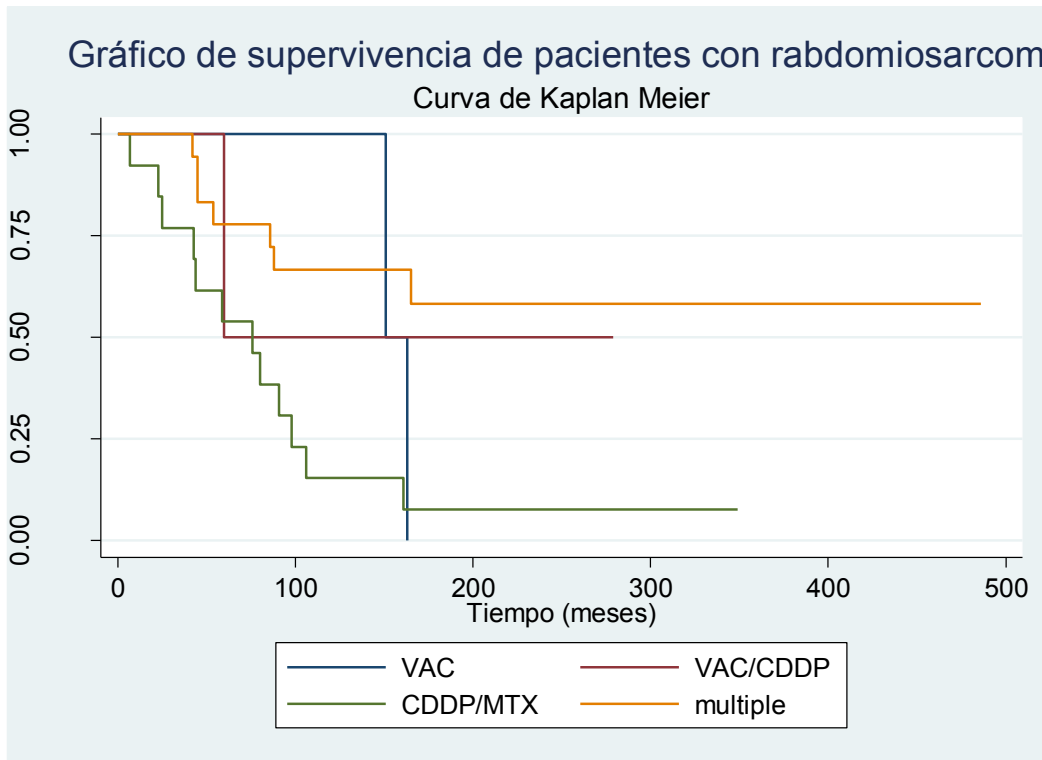
Así mismo en los pacientes con rhabdomiocarcinoma la supervivencia varió de acuerdo al sitio parameningeo primario. Observándose una supervivencia mayor en pacientes en quienes en sitio primario fuera oído medio, los pacientes que presentaron menor supervivencia fueron lo que tuvieron tumor primario localizado en senos paranasales. Con un valor estadísticamente significativo en la prueba de long rank ( $p = 0.0016$ ). Grafico 6.

**Gráfico 6. Supervivencia de pacientes con RMS de acuerdo al sitio primario.**

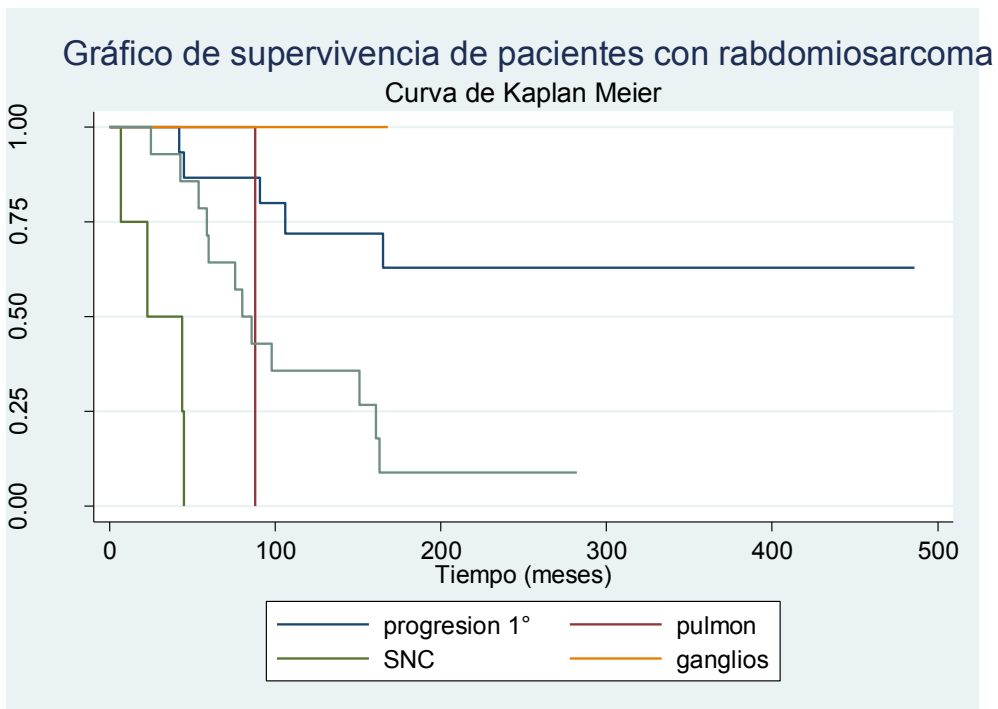


En el análisis de supervivencia de acuerdo al tratamiento para RMS mostró mayor supervivencia para aquellos que recibieron VAC (vincristina, adriamicina, ciclofosfamida) versus CDDP/MTX (cisplatino /metotrexate), con una P de 0.013 (Gráfico 7).

**Gráfico 7. Supervivencia de pacientes con RMS de acuerdo al tratamiento recibido.**

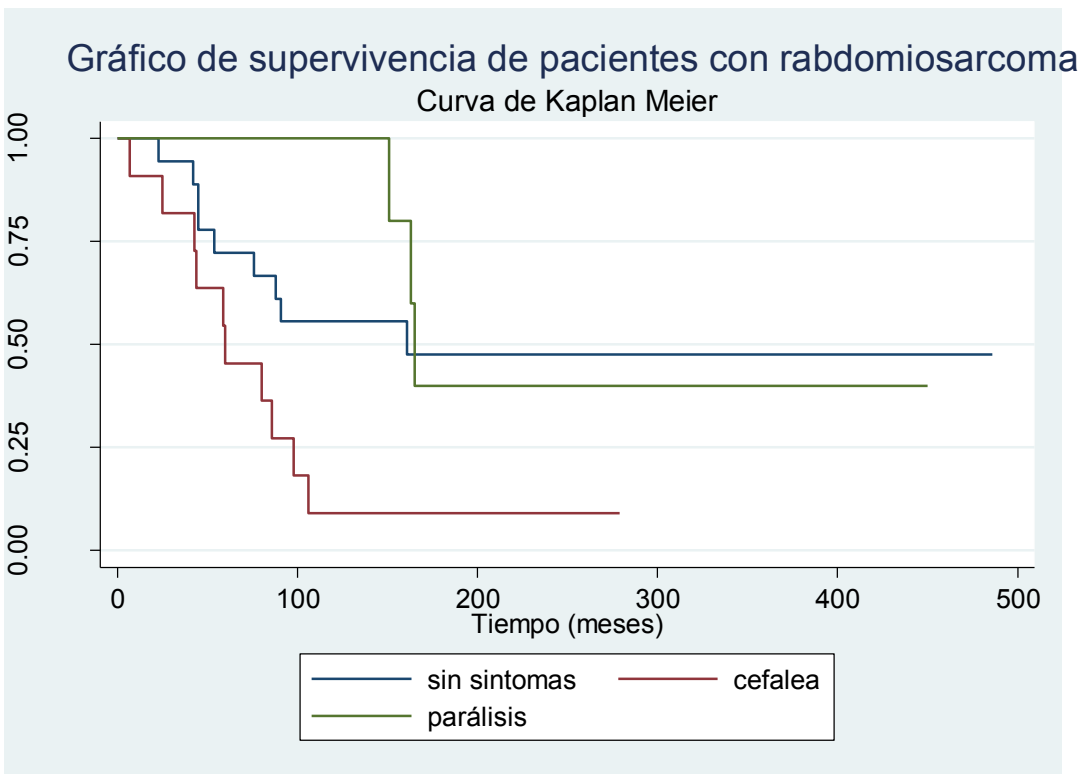


En lo que respecta la supervivencia y sitios de progresión, se obtuvo una menor supervivencia cuando se tiene progresión a Sistema Nervioso Central (SNC) y mayor cuando es en el sitio primario. (Gráfico 8)



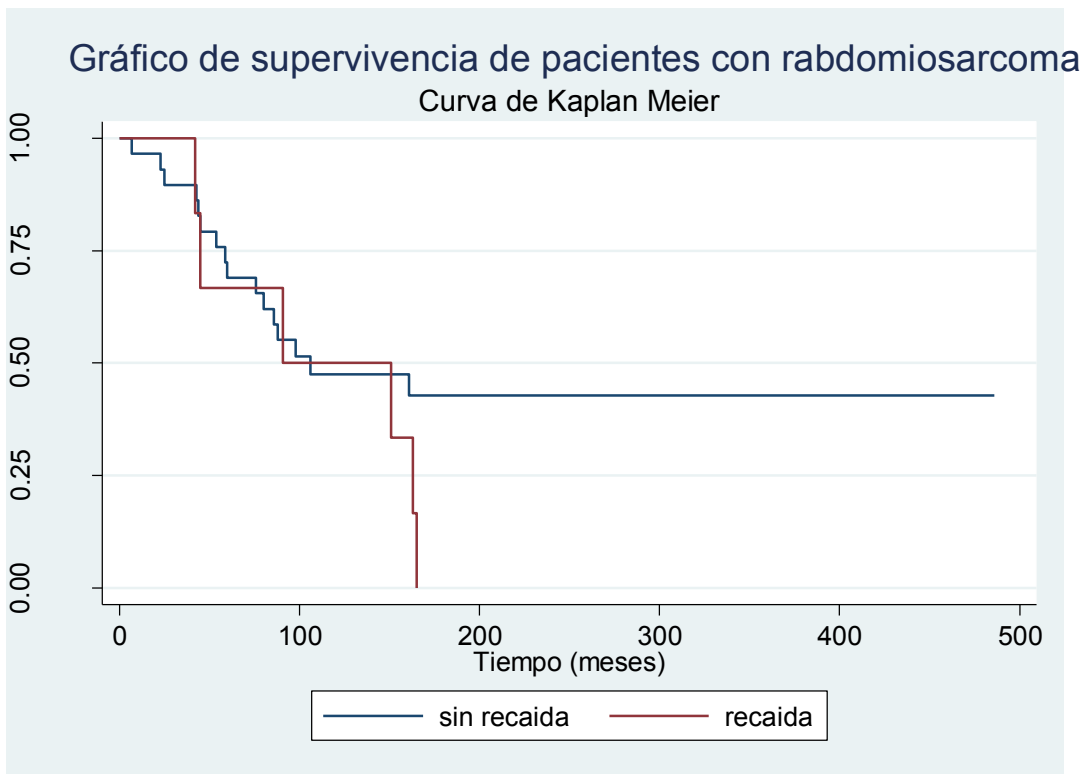
**Gráfico 8.- Supervivencia de pacientes con Rhabdomyosarcoma según sitios de progresión tumoral.**

En lo que respecta a la supervivencia y la presencia de síntomas neurológicos, se demostró mayor supervivencia en pacientes que no presentaron síntomas contra aquellos que presentaron cefalea al diagnóstico con una p de 0.01. (Gráfico 9).



**Gráfico 9. Supervivencia en pacientes con RMS-PM según las manifestaciones clínicas.**





**Gráfico 10.- Supervivencia de acuerdo a pacientes con RMS con y sin recaída.**

La supervivencia de acuerdo a pacientes con o sin recaída encontramos mayor supervivencia en pacientes que no presentaron recaída a comparación de los que presentaron recaída. (Gráfico 10)

## XII. DISCUSIÓN

Nuestro estudio comprendió un periodo de 37 años (1973-2010), las variables analizadas como: edad, sexo, histología, estadio y el enfoque mayor a los cambios en las modalidades en el tratamiento, así como repercusión en la sobrevida fueron similares a otros estudios realizados <sup>(8, 9, 45, 75,76)</sup>.

En el INP se obtuvo un total de 35 pacientes; a diferencia del estudio en Milán reportado por Meazza en 2005 donde publica un número mayor, y considerando una cifra similar con respecto al estudio de Renó Céspedes publicado en 1998 con un número de 11 casos en una década <sup>(75,76)</sup>. Este punto probablemente se explique debido a que no toda la población mexicana constituida por 106.6 millones de habitantes hasta el 2008, es atendida por Secretaría de Salud, sino que el 45% tiene Seguridad Social y no se cuenta dentro de la población de estudio, además de que existen mayor número de centros hospitalarios que cuentan con el servicio de oncología pediátrica a partir del 2002, disminuyendo la población de cáncer infantil atendida en nuestra institución de estudio. <sup>(80)</sup> La incidencia y prevalencia se considera de acuerdo a las estadísticas internacionales.

Se presentó un predominio del sexo masculino en un 60% de los casos, acorde a lo descrito en la literatura <sup>(8, 9, 45, 75,76)</sup>; con una mediana de presentación más temprana (5 años) que lo reportado en la literatura <sup>(75,76)</sup>.

Estos datos demográficos no pueden ser explicados en relación a tipo de población, raza o genética ya que no existen los suficientes estudios que sustenten la predominancia de esta patología en alguna de estas variables.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas predominaron los síntomas neurológicos como fueron: cefalea y parálisis de algún par craneal.

Dentro de las características propias del tumor se encontró: un predominio de histología embrionaria. El sitio anatómico más afectado revisado radiológicamente fue en senos paranasales. En grupo clínico predominó el Estadio o grupo clínico III

(IRS) y IV, este punto puede ser explicado por la detección tardía que se tiene en esta patología.

Durante los 37 años analizados, se utilizaron diferentes modalidades de tratamiento a base de quimioterapia como fueron: VAC, VAC/CDDP, CDDP/MTX/intratecal, todos es ellos asociados a radioterapia como se describe actualmente por el grupo IRS <sup>(9)</sup>.

Durante el seguimiento de los pacientes las causas principales de muerte fueron progresión y recaída de la enfermedad en el sitio primario. El total de pacientes fallecidos fueron de 62% (22) con una edad promedio de 85 meses; así como abandono del tratamiento en un 25% (9) de la población analizada. Estos puntos son de suma importancia ya que podemos explicar el alto porcentaje de muertes debido a estadios avanzados de la enfermedad y las diferentes modalidades de tratamiento durante este periodo que conferían mayor toxicidad infectológica y hematológica. El abandono al tratamiento fue uno de los problemas más importantes, donde el estado psicosocial, el entorno cultural y de educación de la familia y paciente fueron cruciales, a pesar de intervenir otros equipos de salud, entre ellos psicología, no se detuvo dicho proceso y los pacientes no culminaron tratamiento.

Se analizaron factores de riesgo para muerte y no se relacionó con histología, sino con sitio anatómico afectado (senos paranasales), estadio avanzado de la enfermedad (III ) y aplicación de quimioterapia con VAC (vincristina, actinomicina D, adriamicina, ciclofosfamida), siendo este el protocolo de elección que se ha utilizado desde hace muchos años en nuestra institución, por lo que explica que la mayoría de pacientes se integraron a dicho tratamiento y no le confiere un riesgo de mortalidad agregada<sup>(4)</sup>, y tener progresión tumoral en el sitio primario. Este último punto podemos discutir que nuestro resultado con un *OR de 10.8* difiere de lo establecido por Meazza y Renó Céspedes quienes señalan que la extensión intracraneal y la erosión ósea son factores determinantes para mortalidad <sup>(75, 76)</sup>.

Nuestro análisis de sobrevida señala una supervivencia mayor en pacientes en quienes su sitio primario fue oído medio; los pacientes que presentaron menor supervivencia fueron los que tuvieron tumor primario localizado en senos paranasales. No existe ningún reporte que demuestre estadísticamente mayor sobrevida entre estos grupos de pacientes <sup>(75)</sup>.

Así mismo en el análisis de Kaplan Meier aquellos que recibieron VAC como tratamiento versus CDDP/MTX, tienen mayor sobrevida estadísticamente significativa, siendo constantes con los resultados publicados con el manejo terapéutico de RMS parameningeo por Raney <sup>(9)</sup>.

Cuando se presentó progresión a Sistema Nervioso Central el análisis de supervivencia fue menor; resultado esperado por la alta mortalidad que representa la infiltración en este sistema con cualquier tipo de neoplasia <sup>(75)</sup>.

Así mismo el análisis mostró mayor supervivencia estadísticamente significativa en pacientes que no presentaron síntomas neurológicos. Sin embargo no tenemos bases bibliográficas que aseveren o contrapongan este resultado.

Finalmente la supervivencia en pacientes que tuvieron recaída fue menor estadísticamente comparado con los que no tuvieron, considerándose clínicamente una enfermedad refractaria a tratamiento.

### **xiii. CONCLUSIONES**

El Rabdomiosarcoma parameningeo se presentó mayor en el sexo masculino con una relación 1.5:1 con respecto al sexo femenino; con una mediana de presentación a los 5 años.

Los síntomas clínicos más frecuentes fueron cefalea y parálisis facial.

La localización anatómica más frecuente fue senos paranasales.

El estadio clínico más frecuente fue el grupo clínico III.

La sobrevida global fue del 12%.

El Rabdomiosarcoma parameningeo es una patología que tiene una alta mortalidad debido a un diagnóstico tardío y difícil control local de la enfermedad.

## XI. REFERENCIAS

1. Ries, LAG, Harkins, D, Krapcho, M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available online at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003), based on November 2005 SEER data submission, and posted to the SEER web site in 2006. (Accessed April 4, 2007).
2. Gatta, G, Capocaccia, R, Stiller, C, et al. Childhood Cancer Survival Trends in Europe: A EURO CARE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742.
3. Rivera-Luna R. Sarcoma de tejidos blandos. En: Hemato-Oncología Pediátrica. Principios Generales. ETM: 2006: 409-421.
4. Pappo AS. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas in children. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 311-316.
5. Roger M, Macklis E, Nancy J. An update of pediatric radiation oncology. *J Pediatr Surg* 1993; 2:19-28.
6. Edwin C, Shapiro N, Valentine M. et al. Cytogenetic findings clinicopathologic correlations. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 83-7.
7. Tefft M, Fernandez C, Donaldson M, et al: Incidence of meningeal involvement by rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS). *Cancer* 42:253-258, 1978.
8. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al: Parameningeal rhabdomyosarcoma: Results of an international workshop. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:533-540, 1996.
9. Raney RB, Meza J, Anderson JR, et al: Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: Experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through IV, 1978- 1997. *Med Pediatr Oncol* 38:22-32, 2002.
10. Stiller, CA, Parkin, DM. International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8:107.

11. Stiller, CA, McKinney, PA, Bunch, KJ, et al. Childhood cancer and ethnic group in Britain: a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Br J Cancer* 1991; 64:543.
12. Grufferman, S, Wang, HH, DeLong, ER, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68:107.
13. Grufferman, S, Gula, M, Olshan, A, et al. In utero X-ray exposure and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 1991; 5:A6.
14. Grufferman, S, Schwartz, AG, Ruyman, FB, Maurer, HM. Parents use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993; 4:217.
15. Magnani, C, Pastore, G, Luzzatto, L, et al. Risk factors for soft tissue sarcomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1989; 75:396.
16. Li, FP, Fraumeni, JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome. *Ann Intern Med* 1979; 71:747.
17. DeBaun, MR, Tucker, MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132:398.
18. Hennekam, RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet* 2003; 117C:42. Gripp, KW, Scott, CI Jr, Nicholson, L, et al. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet* 2002; 108:80.
19. Franceschini, P, Licata, D, Di Cara, G, et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *Am J Med Genet* 1999; 86:174.
20. Feingold, M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet* 1999; 36:582.
21. Aoki, Y, Niihori, T, Kawame, H, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; 37:1038.

22. Qualman, SJ, Bowen, J, Parham, DM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients (children and young adults) with rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1290.
23. Hicks, J, Flaitz, C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol* 2002; 38:450.
24. Holsinger, FC, Weeks, BH, Hicks, MJ, et al. Contemporary concepts in the management of pediatric rhabdomyosarcoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10:91.
25. Qualman, SJ, Coffin, CM, Newton, WA, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1:550.
26. Parham, DM, Webber, B, Holt, H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. *Cancer* 1991; 67:3072.
27. Dodd, S, Malone, M, McCulloch, W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistochemical study of 59 cases. *J Pathol* 1989; 158:13.
28. Dias, P, Parham, DM, Shapiro, DN, et al. Myogenic regulatory protein (MyoD1) expression in childhood solid tumors: diagnostic utility in rhabdomyosarcoma. *Am J Pathol* 1990; 137:1283.
29. Gloria- Rostion C. Tumores en niños. Primera edición. Ed. Mediterráneo. 2007; 459-478.
30. Dias, P, Chen, B, Dilday, B, et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol* 2000; 156:399.
31. Hostein, I, Andraud-Fregeville, M, Guillou, L, et al. Rhabdomyosarcoma: Value of myogenin expression analysis and molecular testing in diagnosing the alveolar subtype. *Cancer* 2004; 101:2817.
32. Davis, RJ, D'Cruz, CM, Lovell, MA, et al. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1994; 54:2869.



33. Wexler LH, Helman LJ. Pediatric soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 1994; 44:211–247
34. Fiorillo A, Poggi V, Migliorati R, et al. Multidisciplinary treatment of primary orbital rhabdomyosarcoma: a single institution experience. *Cancer* 1991; 67:560
35. Shapiro, DN, Sublett, JE, Li, B, et al. Fusion of PAX3 to a member of the forkhead family of transcription factors in human alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1993; 53:5108.
36. 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* 2002; 20:2672.
37. Lawrence, W Jr, Gehan, EA, Hays, DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol* 1987; 5:46.
38. Wiener, ES, Anderson, JR, Ojimba, JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma?. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10:146.
39. Raney, RB Jr, Tefft, M, Maurer, HM, et al. Disease patterns and survival rate in children with metastatic soft-tissue sarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-I. *Cancer* 1988; 62:1257.
40. Koscielniak, E, Rodary, C, Flamant, F, et al. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:209.
41. Ruyman, FB, Newton, WA Jr, Ragab, AH, et al. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1984; 53:368.
42. Espat, NJ, Bilsky, M, Lewis, JJ, et al. Soft tissue sarcoma brain metastases. Prevalence in a cohort of 3829 patients. *Cancer* 2002; 94:2706.

43. Maurer, HM, Beltangady, M, Gehan, EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988; 61:209.
44. Maurer, HM, Gehan, EA, Beltangady, M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993; 71:1904.
45. Stevens, MC, Rey, A, Bouvet, N, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005; 23:2618.
46. Months, SR, Raney, RB. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:288.
47. Shapiro, E, Strother, D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol* 1992; 148:1761.
48. Spunt, SL, Anderson, JR, Teot, LA, et al. Routine brain imaging is unwarranted in asymptomatic patients with rhabdomyosarcoma arising outside of the head and neck region that is metastatic at diagnosis: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 2001; 92:121.
49. McCarville, MB, Christie, R, Daaw, NC, et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1293.
50. Klem, ML, Grewal, RK, Wexler, LH, et al. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:9.
51. Kawasaki, H, Takayama, J, Nagasaki, K, et al. Hypercalcemia in children with rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20: 327.
52. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19: 3091.
53. Holsinger, FC, Weeks, BH, Hicks, MJ, et al. Contemporary concepts in the management of pediatric rhabdomyosarcoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10:91.

54. Qualman, SJ, Coffin, CM, Newton, WA, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1:550.
55. Parham, DM, Webber, B, Holt, H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. *Cancer* 1991; 67:3072.
56. Dodd, S, Malone, M, McCulloch, W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistochemical study of 59 cases. *J Pathol* 1989; 158:13.
57. Dias, P, Parham, DM, Shapiro, DN, et al. Myogenic regulatory protein (MyoD1) expression in childhood solid tumors: diagnostic utility in rhabdomyosarcoma. *Am J Pathol* 1990; 137:1283.
58. Dias, P, Chen, B, Dilday, B, et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol* 2000; 156:399.
59. Halliday, BE, Slagel, DD, Elsheikh, TE, Silverman, JF. Diagnostic utility of MIC-2 immunocytochemical staining in the differential diagnosis of small blue cell tumors. *Diagn Cytopathol* 1998; 19:410.
60. Parham, DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 2001; 14:506.
61. Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al.: Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. *Cancer* 70(10): 2557-2567, 1991.
62. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al.: Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Journal of Clinical Oncology* 8(3): 443-452, 1990.
63. Spunt SL, Lobe TE, Pappo AS, et al.: Aggressive surgery is unwarranted for biliary tract rhabdomyosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery* 35(2): 309-316, 2000.
64. Lawrence W, Anderson JR, Gehan EA, et al.: Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 80(6): 1165-1170, 1997.

65. Anderson JR, Ruby E, Link M, et al.: Identification of a favorable subset of patients (pts) with metastatic (MET) rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16: A1836, 510a, 1997.
66. Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, et al.: Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. *Medical and Pediatric Oncology* 20: 209-214, 1992.
67. Lawrence W, Hays DM, Heyn R, et al.: Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 60(4): 910-915, 1987.
68. Lawrence W, Gehan EA, Hays DM, et al.: Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *Journal of Clinical Oncology* 5(1): 46-54, 1987.
69. Hayes-Jordan A. Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2009, 21:373–378.
70. Donaldson SS, Meza JL, Breneman J, et al: Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiation in children with rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
71. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jurgens H, Gadner H, Herbst M et al: Results of Treatment for Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence: A Final Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17: 3706-3719, 1999.
72. Flamant F, Rodary C, Rey A, et al: Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence. Results of the Second study of the International Society of Pediatric Oncology: MMT 84. *Eur J Cancer* 1998; 34:1050.
73. McCarville MB, Spunt SL, Pappo AS. Rhabdomyosarcoma in pediatric patients: the good, the bad and the unusual. *AJR* 2001; 176: 1563-1569.

74. Rivera-Luna R. Protocolos Técnicos del Cáncer en niños. Primera edición. Industria Editorial Mexicana. 2010; 265-267.
75. Meazza C, Ferrari A. et al. Evolving treatment strategies for parameningeal rhabdomyosarcoma: Experiencia en el Instituto Nacional de Tumores de Milan. *Head and Neck*. Jan 2005: 49-57.
76. Renó-Céspedes J. Sarcomas Parameníngeos. Estado actual (1985-1995). *Rev Cubana de Oncol* 1998; 14(3):155-60.
77. Brown O. Oluwasola A. Childhood rhabdomyosarcoma in Ibadan, Nigeria: 1984–2003. *Annals of Tropical Paediatrics* (2006) 26, 349–355.
78. Defachelles AS, Rey A, et al. Treatment of Nonmetastatic Cranial Parameningeal Rhabdomyosarcoma in Children Younger Than 3 Years Old: Results from International Society of Pediatric Oncology Studies MMT 89 and 95. *J Clin Oncol* 27:1310-1315. 2009.
79. Goadsby, P. J.; Silberstein, S. D., Headache. *Blue Books of Practical Neurology*, volume 17. Butterworth-Heinemann, 1997.
80. Gómez DO, Sesma SS, et al. *Salud Pública Méx* 2011; Vol. 53(2):220-232

**ANEXO 1**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.  
SUBDIRECCIÓN DE HEMATO-ONCOLOGÍA**

**Rabdmiosarcoma Parameningeo. Experiencia de 37 años en el Instituto Nacional de Pediatría.**

Autores: Bellido-Magaña R. Cárdenas- Cardós R. Velasco-Hidalgo L. Rodríguez-Jurado R. González-Garay A.

Fecha de Diagnóstico:

**DATOS GENERALES PACIENTE.**

Nombre

No de registro:  Sexo: Masculino  Femenino

Edad (meses)  dd/mm/aa

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

SINTOMAS NEUROLÓGICOS	SI	NO
AFECCIÓN DE PARES CRANEALES		
CEFALEA		
IRRITABILIDAD		
VOMITOS EN PROYECTIL		
DILATACION PUPILAR UNI/BILATERAL		
DETERIORO NEUROLÓGICO		

SINTOMAS RESPIRATORIOS	PRESENTE	AUSENTE
RESPIRACION ORAL		
DISNEA		
TIRAJE INTERCOSTAL		
DISOCIACION TORACOABDOMINAL		
RETRACCION XIFOIDEA		

**DATOS GENERALES DE NEOPLASIA.**

1) LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.

a) Oído Medio  b) Nasofaringe  c) Senos paranasales  d) Fosa Pterigoidea  e) Mastoides

2) TAMAÑO DEL TUMOR.

cm.

3) HISTOLOGÍA DEL TUMOR.

1. Alveolar  2. Embrionario  3. Pleomórfico

4) METÁSTASIS.

SI  NO

5) ESTADIFICACIÓN.

a) GRUPO CLÍNICO	T	N	M	b) GRUPO DE RIESGO (PRONÓSTICO)	
I	T1	A	N0	M0	Excelente
II	T2	B	N1	M1	Muy Bueno
III					Bueno
IV					Malo

QUIMIOTERAPIA	
ESQUEMA IRS	
ESQUEMA EUROPEO	

	SI	NO	FECHA
RECAIDA			
PROGRESIÓN			

MUERTO	SI	NO	FECHA

## ANEXO 2

### a) Clasificación posquirúrgica del grupo IRS

<b>Grupo 1</b>	Enf. localizada, resección completa sin residual microscópico
<b>A</b>	Confinada al sitio de origen, completamente reseçada
<b>B</b>	Infiltrando más allá del sitio de origen, completamente reseçada
<b>Grupo 2</b>	Resección macroscópica total
<b>A</b>	Resección macroscópica total, con residual microscópico local
<b>B</b>	Enf. regional con nódulos linfáticos afectados completamente reseçado sin residual microscópico
<b>C</b>	Enf. Residual microscópica local o linfática
<b>Grupo 3</b>	Residual macroscópico o sólo toma de biopsia
<b>Grupo 4</b>	Metástasis a distancia

### b) Sistema de Estadificación Prequirúrgico del IRS.

<b>Estadio</b>	<b>Sitio de localización</b>	<b>T invasividad</b>	<b>T tamaño</b>	<b>N nódulos</b>	<b>M metástasis</b>
<b>1</b>	<b>Órbita</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>a o b</i>	<i>NO, N1, o Nx</i>	<i>MO</i>
	<b>Cabeza y cuello</b>				
	<b>Genitourinario</b>				
<b>2</b>	<b>Vejiga-próstata</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>A</i>	<i>No o Nx</i>	<i>MO</i>
	<b>Extremidad</b>				
	<b>Parameningeo</b>				
	<b>Otros</b>				
<b>3</b>	<b>Vejiga/prostate</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>A</i>	<i>N1</i>	<i>MO</i>
	<b>Extremidad</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>B</i>	<i>NO, N1, o Nx</i>	<i>MO</i>
	<b>Parameningeo</b>				
	<b>Otros</b>				
<b>4</b>	<b>Todos</b>	<i>T1 o T2</i>	<i>a o b</i>	<i>No o N1</i>	<i>M1</i>

NOTA. Tumor: T1, confinado al sitio anatómico de origen, (a)  $\leq$  5 cm en diámetro, (b)  $>$  5 cm en diámetro; T2, extensión o fijo a tejido circundante; ganglios regionales: N0, ganglios regionales sin afección clínica; N1, ganglios regionales clínicamente afectados por neoplasia; Nx, estado clínico de los ganglios desconocido; metástasis: M0, sin metástasis a distancia; M1, metástasis presentes.

c) Grupos de Riesgo

	Etapa	Grupo	Sitio	Tamaño	Histología	Mets	Ganglios
<b>Excelente (&gt;85%)</b>	1	I	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N0
	2	I	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
<b>Muy bueno (70-85%)</b>	1	II	Favorable	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Orbita	a o b	Embrionario	No	N1
	1	III	Favorable	a o b	Embrionario	No	N0,N1, Nx
	2	II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0, Nx
	3	I o II	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	I o II	Desfavorable	b	Embrionario	No	No,N1,Nx
<b>Bueno (50-70%)</b>			Desfavorable				
	2	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N0 o Nx
	3	III	Desfavorable	a	Embrionario	No	N1
	3	III	Fav o Desfav	a	Embrionario	No	N0, Nx, N1
	1,2,3	I,II,III	Fav o Desfav	a o b	Alveolar	No	N0, N1, Nx
4	I,II,III,IV		a o b	Embrionario	Si	N0, N1	
<b>Malo (&lt;30%)</b>	4	IV	Fav o Desfav	a o b	Embrionario	Si	N0 o N1
	4	IV	Fav o Desfav	a o b	Alveolar	Si	N0 o N1



**ANEXO 3**

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

		Periodo de planeación					
		1er Mes	2do Mes	3er Mes	4to Mes	5to Mes	6to Mes
Diseño del protocolo.		XXXXXXXXXXXXX					
Recolección de datos de expedientes clínicos.			XXXXXXX				
Integración y revisión final de la base de datos.				XXXXX			
Análisis de la base de datos				XXXXX			
Interpretación de los resultados.					XXXX		
Integración del escrito final					XXXX		
Publicación del reporte final						XXXX	XXXX