



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

Caracterización de la población pediátrica con
rabdomyosarcoma de cabeza y cuello
parameningeo y no parameningeo en el
Hospital infantil de México en los últimos 10
años

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN :

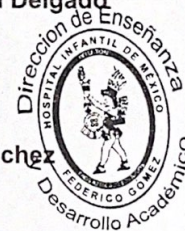
OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Sebastián Barragán Delgado

TUTORA:

Dra. Andrea Orozco Sanchez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

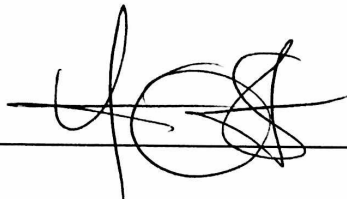
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE FIRMAS

TUTORA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Orozco', written over a horizontal line.

**DRA. ANDREA OROZCO SANCHEZ
MEDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS

Agradezco al equipo de adscritos del servicio de otorrinolaringología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez por día a día brindarnos su ayuda y disposición para ser mejores médicos y cirujanos. También a mis compañeros de residencia, excelentes profesionales a quienes deseo muchos éxitos en su futuro.

3. ÍNDICE

1. HOJA DE FIRMAS	2
2. DEDICATORIAS.....	3
3. ÍNDICE.....	4
4. ANTECEDENTES	6
5. MARCO TEÓRICO	8
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
8. JUSTIFICACIÓN	26
9. HIPÓTESIS.....	27
10. OBJETIVO GENERAL	28
11. OBJETIVOS ESPECIFICOS	28
12. MÉTODOS	29
13. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
14. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	31
15. RESULTADOS	35
16. DISCUSIÓN	40

17. CONCLUSIÓN.....	46
18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	47
19. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	48
20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
21. ANEXOS	53

4. ANTECEDENTES

El rhabdomioma (RMS) es un tumor de tejidos blandos originado en células miogénicas, y a pesar de que es el subtipo de sarcoma más común en población pediátrica, continúa siendo una patología de presentación poco frecuente, representando entre el 3 - 4% de todas las malignidades en niños. La localización en cabeza y cuello ocurre en el 40% de los casos y por su presentación clínica el otorrinolaringólogo pediatra es con frecuencia el especialista de primer contacto con estos niños.^{1,2}

Como consecuencia de la rareza de su presentación, las cohortes que recogen el mayor número de casos pediátricos con RMS de cabeza y cuello no orbitarios, utilizan bases de datos nacionales, con el fin de hacer análisis estadísticamente significativos con muestras más grandes de pacientes. Esta realidad es la de países como Estados Unidos donde estos registros existen de manera estandarizada. No así en países como México ni otros de Latinoamérica.

Un ejemplo de lo anterior es el estudio de Darwish y colaboradores quienes en 2020 publicaron un análisis del tratamiento y la supervivencia de pacientes pediátricos con RMS de cabeza y cuello que fueron recolectados por un período de tiempo de 41 años, según los registros de la Base de Datos Nacional de Cáncer y el Programa de Vigilancia, Epidemiología, y Resultados Finales, (NCDB y SEER por sus siglas en inglés, respectivamente) ambos de Estados Unidos. Ésta, que es una de las series más grandes que se han publicado y que incluyó 1147 pacientes, arrojó hallazgos relevantes como la predominancia del RMS de subtipo embrionario (54,5% de los casos) y de la localización no parameningea/no orbitaria (55,3%). La supervivencia global a 5 años reportada por este estudio fue de 70,3%, con el menor riesgo de mortalidad para el subtipo embrionario.¹

Otros estudios similares han evaluado factores pronóstico, como la cohorte de Curry y colaboradores, publicada este año, que usó bases de datos similares a las del estudio anterior e incluyó 718 casos. Reportó como factores de pronóstico favorable la edad menor a 10 años al diagnóstico, un tamaño tumoral pequeño, ausencia de metástasis, tumor localizado, estadio temprano al diagnóstico, resección quirúrgica completa e histología embrionaria y botrioides.³ En relación a este tema, en México en 2010 se publicó un estudio retrospectivo descriptivo donde se incluyeron 31 pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS, en cualquier localización de los cuales 5 eran parameningeos y 3 cervicales. A diferencia de los estudios de Estados Unidos, el subtipo histológico más frecuente fue el alveolar (48,3% de los pacientes). Este estudio reportó que el 80% de los pacientes se encontraron en estados clínicos avanzados (III y IV) y mencionan que el tamaño tumoral fue mayor a 5 cm y que 38,7% de los pacientes tenían metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Los autores consideran los anteriores factores como responsables de la respuesta parcial que tuvieron los pacientes a la

quimioterapia, y que requirieron manejo con radioterapia o cirugía adicional. Se presentó recaída tumoral en el 51,6% de los casos.⁴

En 2014 otra serie de casos realizada en México de 108 pacientes con sarcomas de cabeza y cuello en población general, reporto un total de 18 RMS, la mayoría en localización orbitaria. Sin embargo el estudio sólo incluyo 19 pacientes menores de 20 años y no se discriminó cual fue el tipo de tumor más prevalente en esta población. La sobrevida a 5 años en esta serie fue de 48%, teniendo en cuenta que se incluyeron todo tipo de sarcomas. Este estudio menciona algunas de las limitaciones en el análisis de este tipo de tumores en cabeza y cuello, tales como la dificultad de encontrar una muestra significativa de pacientes, las restricciones de los estudios imagenológicos en el pasado, la cambiante clasificación de los tumores de tejidos blandos, los avances en la cirugía oncológica que permiten en la actualidad realizar cirugías mas radicales por las posibilidades de reconstrucción con colgajos microvasculares, entre otras.⁵

Es de especial interés dentro de los RMS de cabeza y cuello, aquellos de localización parameningea pues como la han evidenciado varios estudios, tienen un peor pronóstico y deben ser manejados de manera más agresiva.² Si bien existen publicaciones de cohortes de RMS parameningeos en senos paranasales y nasofaringe, es mucho menor el grueso de la literatura para el RMS parameningeo en oído y fosa infratemporal.

En 2017 Unsal reporto 286 casos de RMS de senos paranasales, de los cuales 114 se presentaron en menores de 19 años. El subtipo histológico predominante fue alveolar, mas de la mitad de los casos presentaban compromiso nodal (54,3%) y el 32,2% de los pacientes presentaron metástasis a distancia. El estudio concluyó que la localización tumoral en senos paranasales tenía peor pronóstico que las demás localizaciones parameningeas.²

El estudio de sarcomas de cabeza y cuello realizado en Mexico por Salcedo - Hernández y colaboradores reporta compromiso de senos paranasales en el 21% de sus pacientes, sin discriminar el subtipo de sarcoma.⁵

Como se mencionó, la otras localizaciones parameningeas han sido menos reportadas en las series de casos publicadas. En una serie canadiense por ejemplo, de 39 niños con RMS de cabeza y cuello, sólo 6 casos se presentaron en hueso temporal y su sobrevida a 5 años fue del 66%.⁶ En México la serie de sarcomas previamente mencionada no reporta ningún caso de oído, hueso temporal ni fosa infratemporal. Existe sin embargo una tesis publicada y realizada en nuestro hospital de tumores primarios malignos de oído durante un período de 15 años, donde se reportan 4 casos de tumores de oido medio, de los cuales tres correspondieron a RMS, 2 embrionarios y 1 alveolar. La sobrevida a 15 años fue de 77%.⁷

5. MARCO TEÓRICO

5. 1. EPIDEMIOLOGIA

Las malignidades primarias pediátricas de cabeza y cuello se han reportado entre un 5 y 12%, según bases de datos nacionales de países como Estados Unidos.⁸ De ellas, el linfoma ocupa el primer lugar de presentación en esta localización, seguido de los sarcomas, de los cuales el rhabdomioma (RMS), tumor originado en células miogénicas, representa el más común en la edad pediátrica, esto es el 50 a 70% de todos los sarcomas.⁹

Cuando se considera el rhabdomioma en cualquier localización su incidencia es de 4,5 casos por millón niño/adolescente al año¹⁰, esta incidencia se ha reportado en México de 2,5 casos por millón.⁴

Existe una predominancia del subtipo embrionario en hombres, diferencia que no se ha podido establecer en el subtipo alveolar. La incidencia general por subtipo histológico indica al RMS embrionario como el más frecuente.^{9,10}

Datos del Instituto Nacional de Cancer en Estados Unidos, indican que la incidencia de este tumor en niños es mayor en los primeros 10 años de vida, con una edad promedio de presentación de 6,4 años.⁹

Además de la edad, otro determinante de la incidencia es la etnicidad. Una serie de casos de sarcomas de cabeza y cuello en México, publicada en 2014, reporta al RMS como el subtipo de sarcoma más comúnmente diagnosticado, sin embargo incluye sólo pacientes mayores de 14 años.⁵

No existe amplia información en la literatura médica relacionada con la epidemiología del RMS pediátrico en Latinoamérica, pero hay revisiones que indican que es 4 veces más común en la población blanca en comparación con cualquier otro grupo racial.⁹

En el 40% de los casos el RMS pediátrico se presenta en cabeza y cuello, en donde la localización puede ser parameningea (50% de los casos), orbitaria (25%) y no parameningea (25%). Los RMS parameningeos constituyen el grupo más frecuente e incluyen aquellos localizados en cavidad nasal, nasofaringe, senos paranasales, oído medio y fosa infratemporal.^{2, 11, 12}

Los RMS de cabeza y cuello no localizados en la órbita ni en subsitios parameningeos se consideran no parameningeos.

La importancia de reconocer y diagnosticar de forma temprana el RMS parameningeo radica en el reporte de varias publicaciones de su pobre pronóstico secundario al riesgo de extensión intracraneal y de diseminación a través de LCR. ²

Factores genéticos y ambientales se han descrito asociados al desarrollo de esta neoplasia. Dentro de los ambientales se menciona tabaquismo en los padres, exposición a radiación in utero, edad materna avanzada, historia materna de aborto y uso de drogas recreacionales por parte de la madre.⁹

Por otra parte se han identificado síndromes genéticos asociados a RMS. El síndrome de Li-Fraumeni, originado por variantes patogénicas del gen TP53, es uno de ellos. Publicaciones recientes como la de Rodríguez y colaboradores identificaron un incremento en la proporción de tumores de cabeza y cuello en este síndrome comparado con la ocurrencia de esos tumores en la población general. De los tumores de cabeza y cuello encontrados en 20 pacientes con Li-Fraumeni, todos fueron sarcomas y la mayoría RMS.¹³

El síndrome de Beckwith-Wiedemann, un síndrome genético de sobrecrecimiento se ha asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar tumores incluidos el de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma y RMS. Existen en la literatura reportes de casos de la aparición de RMS embrionario y alveolar en pacientes con esta entidad genética.¹⁴

Otras entidades genéticas reconocidas como de predisposición para desarrollar RMS son la Neurofibromatosis tipo I, los síndromes de Costello, Noonan y DICER1.^{15, 16}

Son de reciente interés las mutaciones genéticas que ya se han identificado como factores pronóstico importantes en la estratificación de riesgo de estos pacientes. Aproximadamente el 80% de los RMS alveolares están caracterizados por traslocaciones entre el gen FOXO1 en el cromosoma 13 y ya sea, el gen PAX 3 del cromosoma 2 (t(2;13)(q35;q14)), ó el PAX 7 en el cromosoma 1 (t(1;13)(q36;q14)). El comportamiento de los RMS fusión PAX-FOXO1 positivos es biológicamente diferente y tiene un peor pronóstico clínico. Por el contrario los RMS alveolares negativos para esta fusión se comportan de forma similar a los RMS embrionarios. Incluso se ha reconocido esta fusión como un factor pronóstico más importante que el subtipo histológico.¹⁷

Un amplio rango de alteraciones se han identificado en RMS embrionarios, como mutaciones en el gen TP53, en genes de la familia RAS, PIK3CA, CTNNB1 y FGFR4; también pérdida de heterocigocidad en 11p15.5.¹⁵

La sobrevida esta determinada por factores tales como la localización, el subtipo histológico, el compromiso a distancia y las características moleculares (fusión PAX-FOXO1) del RMS. Recientemente Curry y colaboradores presentaron una serie de casos durante un período de 40 años, donde se establecieron tasas de sobrevida de 91,2%, 73,2% y 69,4% a 1, 5 y 10 años respectivamente. Este mismo estudio comparó las tasas de sobrevida a lo largo del período de realización del estudio concluyendo que sólo la tasa de sobrevida a un año después del diagnóstico incrementó, no ocurriendo lo mismo a los 5 y 10 años del diagnóstico. Además se

determinaron como factores de pronóstico favorable la edad menor a 10 años, menor tamaño tumoral, ausencia de metástasis a distancia, tumor localizado, estadio temprano al diagnóstico, resección quirúrgica completa e histología embrionaria o botrioide.³

Estos mismo factores también han sido reconocidos como de mejor pronóstico en estudios que evaluaron específicamente RMS nasosinusales en población general como lo reportó Unsal en 2017.²

5. 2. CLASIFICACIÓN TUMORAL /HISTOPATOLOGÍA

Tradicionalmente por su histopatología el RMS de cabeza y cuello se clasifica en subtipos embrionario, alveolar y pleomórfico. El subtipo embrionario, el mas frecuente, representa aproximadamente el 60% de los casos y se caracteriza por la presencia de células hipercromáticas, indiferenciadas, pequeñas y redondas asociado a un número variable de rbdomioblastos eosinofílicos. Este subtipo tiene preferencia de presentación en cabeza, cuello y sistema genitourinario. Pueden existir áreas localizadas de atípica nuclear, que corresponden a anaplasia.^{18,19}

El RMS alveolar constituye aproximadamente el 30% de los casos, e histológicamente presenta rbdomioblastos pequeños y redondos dispuestos en “nidos”, que están separados por tabiques de tejido conectivo y áreas focales de arquitectura alveolar con núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinofílico. Este tipo de RMS además tiene tendencia a presentarse en niños mayores de 10 años de edad y adolescentes, y otras localizaciones diferentes a cabeza y cuello como extremidades, tronco y región perianal.^{17, 18}

Como se mencionó previamente este subtipo histológico en la mayoría de los casos se presenta como consecuencia de una traslocación cromosómica que resulta en la fusión de los genes PAX-FOXO1, lo cual se ha asociado a un pronóstico más desfavorable.¹⁸

La variante pleomórfica es muy rara en población pediátrica, siendo mas frecuente en población mayor de 60 años; su presencia en niños debe hacer pensar en asociación a síndromes genéticos como Li-Fraumeni. Histológicamente su apariencia se asemeja más a la de una sarcoma pleomórfico que a la de un RMS, con presencia de células con abundante citoplasma eosinofílico y poligonales y poca diferenciación rbdomioblástica. Esta apariencia pleomórfica es difusa (y no focalizada como puede verse en RMS embrionarios).¹⁹

En 1995 el Intergrupo para el Estudio de RMS (IRS por sus siglas en inglés) propuso una clasificación que además de caracterizar los tipos de RMS por sus hallazgos histológicos tenía una orientación pronóstica para cada tipo tumoral, y los dividía en aquellos de pronóstico

superior, intermedio y pobre. Esta clasificación consideraba al RMS botriode como un tipo independiente de RMS diferente al embrionario, alveolar y pleomórfico.

Desde entonces y como consecuencia de varios factores que incluyen la identificación de nuevos subtipos histológicos y el hallazgo de la inadecuada clasificación de subtipos embrionarios mal agrupados como alveolares, se estableció una nueva clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013.²⁰ Los cambios en la nueva clasificación incluyeron al tipo botrioides como un subtipo de RMS embrionario típico y no como una categoría independiente. Se estableció el RMS de células fusiformes/esclerosante como un tipo histológico separado del embrionario. Los RMS alveolar y pleomórfico no sufrieron modificaciones.²¹

Los estudios de inmunohistoquímica juegan un papel complementario para hacer el diagnóstico definitivo, siendo la miogenina, la desmina y la proteína MyoD1, las más importantes para diferenciar este tumor de otras neoplasias con un patrón similar de rabdomioblastos. ¹⁸

5. 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

En cabeza y cuello, los síntomas y signos están determinados por la localización de la neoplasia y el efecto compresivo que su presencia y crecimiento genera. Además pueden presentarse síntomas derivados del compromiso a distancia.

5. 3.1 CLÍNICA RMS PARAMENÍNGEO:

Los pacientes con RMS de cavidad nasal, senos paranasales y nasofarínge presentan dentro de los síntomas más frecuentes obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis, edema malar y otalgia. Así lo reportaron Mondal y colaboradores en su serie de casos.²² Lo anterior ha llevado a que con frecuencia pacientes pediátricos que presentan este cuadro clínico sean diagnosticados y manejados como infecciones de tracto respiratorio superior, retrasando el tratamiento definitivo de esta condición. ²³

La presentación de este tumor en oído medio y mastoides es muy rara, pero existen reportes de caso donde la otorrea que asemeja una otitis media supurativa es uno de los síntomas de presentación. Pratt y Gray realizaron un estudio de la presentación clínica de los RMS de oído medio y encontraron que la presencia de masa en la región auricular era el síntoma más frecuente (56% de los casos), seguido de la presencia de pólipo en el conducto auditivo externo (54%) , otorrea (40%), sangrado (30%), otalgia (22%) y parálisis facial (14%). ²⁴

Una localización parameníngea atípica es en la fosa infratemporal, donde el cuadro clínico puede ser menos evidente y un diagnóstico tardío con enfermedad avanzada es mas probable. Kaouani y colaboradores, reportaron el caso de un paciente de 3 años con un RMS en esta

localización donde un dolor paroxístico hemifacial fue el único síntoma de presentación y que se manifestó con ataques de llanto, insomnio, agitación y una manipulación inexplicable en la región parotídea del lado afectado.²⁵

El peor pronóstico de este subgrupo tumoral tiene que ver con el riesgo de extensión a sistema nervioso central. Un estudio retrospectivo realizado en Alemania durante un período de 20 años con pacientes con RMS pediátrico, incluyó 28 pacientes de los cuales 9 (32.1%) cursaban con déficit de pares craneales al diagnóstico inicial.¹¹

5.3.2 CLÍNICA RMS ORBITARIO

El RMS orbitario generalmente tiene localización retrobulbar y causa una proptosis unilateral de inicio súbito y con progresión rápida, en algunos casos con edema y ptosis palpebral. Se presenta más frecuentemente en el cuadrante superior y medial. El compromiso orbitario por RMS, puede ser primario, secundario (por extensión de un RMS parameningeo) o metastásico.²⁶

5.3.3 CLÍNICA RMS NO PARAMENÍNGEO

La clínica de estos tumores es variable y depende de su localización, pero en términos generales se presentan como una masa no dolorosa localizada.

5.3.4 COMPROMISO NODAL Y METÁSTASICO:

La diseminación neoplásica ocurre por vía linfática y hematológica. El IRS reportó metástasis a distancia en aproximadamente 13% de pacientes con RMS de cabeza y cuello, en pulmón, hueso y médula ósea (9). En una de las cortes más grandes, publicada en 2021 por Curry y colaboradores, se incluyeron 718 casos pediátricos de RMS de cabeza y cuello durante un período de 40 años. El compromiso nodal al diagnóstico fue de 19,5% (de 303 pacientes en quienes se conocía este dato) y las metástasis al diagnóstico se presentaron en 16% de los pacientes (de 312 en quienes se disponía de esta información).

Otra corte de RMS nasosinusales en población pediátrica y adulta, mostró una mayor proporción de enfermedad a distancia en RMS alveolares en comparación con los embrionarios (41,7 Vs 24,1%), lo cual es acorde con el peor pronóstico y sobrevida del subtipo alveolar reportada por varios estudios mencionados previamente.²

5.4. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

5.4.1 IMAGENES DIAGNÓSTICAS

5.4.1.1. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

El RMS se presenta típicamente como una lesión única, unilateral, sólida, vascularizada y puede tener algún grado de componente quístico y/o necrótico. La naturaleza expansiva del tumor también puede apreciarse a través de esta técnica de imagen, especialmente útil para evaluar el compromiso óseo asociado con frecuencia a estos tumores en cabeza y cuello. La densidad tumoral es similar a la de los tejidos blandos circundantes ó de menor densidad al músculo. Estas características varían dependiendo del componente necrótico y/o quístico de la lesión.²⁷

La TAC también cumple un papel importante como parte de los estudios de extensión, especialmente para valorar compromiso pulmonar.

5.4.1.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Por su naturaleza de tejidos blandos, esta modalidad diagnóstica es ideal para valorar el tamaño y la extensión tumoral, así como su relación con estructuras neurovasculares de la cabeza y el cuello. En la secuencia T1 la imagen de la lesión es isointensa y realza con el medio de contraste, mientras que en T2 es hiperintensa. El componente sólido tumoral realza más en las secuencias de T1 poscontraste con saturación grasa. En esta secuencia el componente quístico-necrótico realza en forma anular.

Además de la disminución del tamaño de la lesión, la ausencia de restricción en la difusión indican una buena respuesta a la quimioterapia. Esta restricción en la difusión se evalúa en las secuencias DWI, donde el tumor presenta una alta señal producto de su rica celularidad que disminuye en los mapas ADC.²⁷

La obliteración del plano graso en la pared posterolateral del seno maxilar, fosa pterigopalatina e infratemporal son signos sensibles de extensión tumoral.²⁸

5.4.1.3 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET 18- FDG)

Este estudio imagenológico aprovecha el alto metabolismo del RMS y su captación del metabolito 18 F- fluorodeoxiglucosa, para valorar el tejido tumoral y evaluar la enfermedad regional y metastásica. Por este motivo tiene utilidad diagnóstica pero también como parte del seguimiento de la enfermedad. La sensibilidad y especificidad para identificar compromiso ganglionar regional se ha establecido entre 80 - 100% y 89 - 100% respectivamente. Sin embargo publicaciones como la de Wagner y colaboradores encontraron una menor certeza

para el diagnóstico de compromiso nodal regional con el uso de PET cuando se comparó con biopsia de ganglio linfático centinela asociada a PET (sensibilidad de 57%, especificidad de 52%, valor predictivo positivo de 29% y negativo de 79%).²⁹

A pesar de que hace parte de las recomendaciones en el protocolo establecido por el Grupo de Oncología de Niños de RMS (COG RMS por sus siglas en inglés), aún se requieren más estudios que permitan estandarizar su uso.

5.4.2 BIOPSIA

Es importante como parte de la estadificación que debe hacerse antes de definir el tratamiento. El método de biopsia ideal debe ofrecer tejido tumoral suficiente no sólo para el diagnóstico histopatológico sino también para las pruebas moleculares genéticas.

La biopsia por punción por guía radiológica, aporta menos tejido tumoral para estudiar, de manera que se recomienda realizar varias punciones y que puedan ser evaluadas por patología en tiempo real para asegurar resultados confiables.

La biopsia abierta incisional (ó endoscópica en el caso de RMS parameningeos que así lo permitan) facilita la obtención del tejido necesario para el diagnóstico, por eso es la preferida.

Independientemente de la técnica utilizada para biopsiar el tumor y en caso de que éste sea resecable, debe incluirse el tracto a través del cual se realizó la biopsia, como parte de la resección quirúrgica definitiva, para evitar diseminación de la enfermedad. Debido a lo anterior debe planearse con anticipación y de manera cuidadosa la forma en la que se realizará esta prueba diagnóstica.

Este estudio también cumple un rol en el estudio de patología regional o a distancia. Ambos aspectos son factores pronóstico determinantes en el tratamiento y ante la sospecha de compromiso nodal debe realizarse. La evaluación nodal tiene mayor importancia en pacientes con RMS positivos para fusión FOXO1/PAX, que son quienes poseen mayor riesgo de compromiso regional y a distancia.¹⁷

5.5. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

El protocolo de tratamiento está definido por la estratificación del riesgo, la cual a su vez está determinada por la estadificación TNM clínica pretratamiento y el grupo clínico postoperatorio (resección ó biopsia).

La estadificación pretratamiento es una modificación realizada por el IRS a partir del TNM y considera además del tamaño tumoral (T), el compromiso nodal regional (N) y las metástasis a distancia (M), el sitio del tumor primario, teniendo en cuenta que la localización parameningea se considera un sitio desfavorable con peor pronóstico. En cabeza y cuello los sitios no

parameningeos y orbitario se consideran favorables. La tabla 1 presenta esta estadificación para cabeza y cuello.

Tabla 1. Clasificación del estadio TNM Pretratamiento

Estadio	Sitio	T	Tamaño	Nódulo	Metástasis
1	Orbita; No parameningeo	T1 ó T2	A ó B	N0, N1, ó Nx	M0
2	Parameningeo	T1 ó T2	A	N0 ó Nx	M0
3	Parameningeo	T1 ó T2	A B	N1 N0, N1, ó Nx	M0 M0
4	Cualquiera	T1 ó T2	A ó B	N0, N1, ó Nx	M1

T: T1 Limitado al sitio anatómico de origen, T2 Extensión y/o fijado al tejido adyacente. Tamaño: A. menor de 5 cm de diámetro; B. Mayor de 5 cm de diámetro. Nódulo: N0 nódulos locales no comprometidos, N1 nódulos locales comprometidos, Nx Estado regional desconocido. M: M0 No metástasis, M1 Metástasis presente. Modificado de: B.K. Reilly et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1477–1483

Un sistema de clasificación complementario creado por el COG, es el grupo clínico, determinado posterior a la resección o biopsia. Incluye la evaluación patológica de los márgenes de resección, el compromiso nodal regional y metástasis a distancia (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación Clínica del Grupo de Oncología de Niños

Grupo	Definición
I	Tumor localizado, totalmente resecado con márgenes microscópicos limpios y no compromiso de nódulos regionales.
II	Tumor localizado, resección con enfermedad residual microscópica; enfermedad regional con compromiso de nódulos locales, con resección completa con o sin enfermedad residual microscópica.
III	Tumor localizado con gran compromiso residual de la enfermedad después de una biopsia o resección subtotal.
IV	Presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Modificado de: Rhee DS, Rodeberg DA, et al; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the APSA Cancer Committee. J Pediatr Surg. 2020 Oct;55(10):1987-1995.

Con base en estos dos sistemas de estadiaje y considerando el subtipo histológico, el COG estableció la estratificación de riesgo para rhabdomioma en riesgo bajo, intermedio y alto como lo muestra la tabla 3.

Tabla 3. Estratificación de Riesgo para Rhabdomioma

Riesgo	Sobrevida libre de recaídas en 5 años (%)	Estadio	Grupo	Histología
Bajo, Subconjunto 1	90	1 ó 2	I o II	EMB
Bajo, Subconjunto 2	87	1 3	III no orbitario I o II	EMB EMB
Intermedio	65-73	2 ó 3 1,2 ó 3	III I, II, III	EMB ALV
Alto	Menos de 30	4	IV	EMB ó ALV

ALV: Alveolar, EMB: Embrionario

Modificado de: B.K. Reilly et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1477–1483 .

Más recientemente, en 2019 se publicó un nuevo sistema de estratificación de riesgo por parte del Grupo Oncológico de Niños, donde se incluyó el estado de la fusión FOXO1/PAX, teniendo en cuenta que estudios clínicos realizados por el mismo grupo demostraron que luego del compromiso a distancia al momento del diagnóstico, el estado de la fusión era el factor pronóstico más importante.³⁰ (Tabla 4)

Tabla 4. Nueva Clasificación de Grupo de Riesgo del Rhabdomioma incluyendo estado de fusión FOXO1.

Grupo de Riesgo	Estadio	Grupo	Edad	Fusión	Terapia
Bajo	1 1 2	I-II III (Orbitario) I-II	Cualquier edad	FOXO1-	VACx4, VAX4 24 semanas
Intermedio	1 3 2 a 3 1 a 3 4	I (No orbitario) I-II III I-III IV	Cualquier edad Menor de 10 años	FOXO1- FOXO1- FOXO1- FOXO1+ FOXO1-	VAC/VI +/- TEM 42 Semanas
Alto	4	IV	Cualquier edad Mayor de 10 años	FOXO1- FOXO1+	VAC/VI + ?

VAC: Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida. VA: Vincristina, Dactinomicina. VI: Vincristina, Irinotecan; TEM: Temsirolimus

Modificado de: Rhee DS, Rodeberg DA, et al; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the APSA Cancer Committee. J Pediatr Surg. 2020 Oct;55(10):1987-1995.

5.5.1 CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN RMS DE CABEZA Y CUELLO

5.5.1. 1 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO RMS DE OÍDO/HUESO TEMPORAL

A pesar de que no existe amplia bibliografía con respecto a la estratificación de RMS en esta localización, en la clasificación del estadio TNM pretratamiento, se debería considerar T1 a tumores localizados en el conducto auditivo externo y en el espacio timpano-mastoideo, y T2 cuando existe compromiso de espacios adyacentes como la mandíbula, la duramadre, el conducto auditivo interno, parótida, cuello o piel periauricular. Asimismo el tumor que se extienda a través de estructuras óseas como el foramen yugular, unión petroclival, canal carotídeo o hueso occipital debe considerarse T2.

Por ser un subtipo de tumor parameningeo con riesgo de extensión a SNC se considera dentro de los tumores desfavorables. ³¹

5.6. TRATAMIENTO

Los protocolos de tratamiento para RMS se basan en la multimodalidad con el fin de mejorar la tasa de supervivencia libre de recaída. Como se ha venido mencionando, esta supervivencia está determinada por diversos factores pronósticos y la estratificación del riesgo a partir de estos factores determinará el tratamiento individualizado del paciente. El enfoque multimodal exige de la intervención de un equipo multidisciplinario del cual generalmente hacen parte oncología clínica, radioterapia, cirugía oncológica, otorrinolaringología, cirugía maxilofacial, cirugía plástica, radiología y patología.

5.6.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El principio quirúrgico general es que la resección del tumor primario está indicada cuando no implique una discapacidad funcional significativa para el paciente y permita la eliminación o disminución en la dosis de la radioterapia. También está comprobado que la cirugía de citoreducción (“debulking surgery”) que deja enfermedad macroscópica residual no está recomendada en ninguna localización del RMS, y no ofrece mejores desenlaces que la biopsia.

Las modalidades quirúrgicas dependiendo del momento en la historia de la enfermedad en que se realicen con respecto al resto de terapias adyuvantes son: resección primaria , re-excisión pretratamiento y excisión primaria diferida. ^{17, 32}

5.6.1.1. RESECCIÓN PRIMARIA

El objetivo debe ser la resección completa con márgenes negativos, puesto que dejar enfermedad residual macroscópica ha mostrado tener los mismos desenlaces que sólo realizar una biopsia. El margen de tejido sano en la resección debería ser de 0,5 cm. ¹⁷

5.6.1.2. RE-EXCISIÓN PRETRATAMIENTO

Se refiere a una resección local amplia del tumor previamente biopsiado o resecado parcialmente. A este grupo también hacen parte los casos en donde luego de la resección se sospecha tumor microscópico residual o los márgenes de resección son inciertos. El grupo clínico en estos casos, se determina después de realizar la re-excisión.

La re-excisión debe realizarse antes de que se inicie otro tipo de manejo adyuvante y lo mas pronto posible luego de la resección primaria. ³²

Los pacientes que son llevados a esta modalidad quirúrgica y logran márgenes negativos tienen desenlaces iguales de favorables a pacientes del grupo clínico I, que fueron llevados a resección primaria completa desde un principio. ¹⁷

5.6.1.3. EXCISIÓN PRIMARIA DIFERIDA

Consiste en la resección de tumor residual luego de quimioterapia de inducción. Se considera cuando se anticipa que la resección primaria del tumor va a comprometer en función o forma significativamente al paciente y que disminuir su tamaño a través de la quimioterapia permitirá posteriormente realizar una resección del RMS completa que permitirá disminuir la dosis de radioterapia que generalmente siempre se realiza en el postoperatorio de esta modalidad de manejo quirúrgico. ³²

5.6.1.4. CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS ESPECIALES EN RMS DE CABEZA Y CUELLO

Esta localización anatómica trae consigo el reto de la proximidad tumoral con estructuras importantes para la forma y función del paciente, que incluyen el órbita, base del cráneo y estructuras neurovasculares mayores. Lo anterior contraindica en muchos casos la resección primaria, re-excisión pretratamiento e incluso excisión primaria diferida.

En RMS nasosinuales que por su tamaño y extensión limitada si se consideren candidatos a manejo quirúrgico, la posibilidad de realizar cirugía endoscópica o con abordajes combinados puede ofrecer menor morbilidad para el paciente.

Se describen a continuación algunos escenarios quirúrgicos específicos en cabeza y cuello.

5.6.1.4.1 CIRUGÍA DE RMS DE OÍDO Y HUESO TEMPORAL

A pesar de ser el tumor maligno más frecuente en hueso temporal, el RMS en esta localización representa menos del 5% de los RMS de cabeza y cuello, lo que limita la información disponible en el tratamiento quirúrgico de este tipo de malignidades.

La mayoría de estos tumores no están confinados solo al conducto auditivo externo, de manera que una resección lateral de hueso temporal no es suficiente y puede requerirse realizar una resección subtotal de este hueso que de ser necesario puede combinarse con la disección de la fosa infratemporal para lograr una resección más completa.

Para algunos autores, la disección en el hueso temporal que implica el fresado a través de celdillas que hacen parte de la neumatización propia del hueso, no puede asegurar adecuadamente un estado libre de enfermedad de los márgenes. De manera que los tumores que no están confinados al conducto auditivo externo y que son resecaados, deberían incluirse de entrada dentro del grupo clínico II.

A pesar de que esta localización para muchos cirujanos contraindica una resección radical por la morbilidad asociada a la misma, otros consideran que en ausencia de metástasis a distancia, intentar una resección total macroscópica así quede enfermedad microscópica, ubica al paciente en un mejor perfil de riesgo que si no se realizara esta resección (Bajo Vs. Intermedio según la estratificación de riesgo).³¹

5.6.1.4.2 CIRUGÍA DE RMS NASOSINUSAL

La enfermedad avanzada es común al diagnóstico, debido al retraso del mismo por síntomas y signos inespecíficos manejados con frecuencia como patologías benignas de vía aérea superior. Por esta razón la resección radical del tumor rara vez es una posibilidad sin generar déficits cosméticos o funcionales. Los avances en cirugías reconstructivas faciales con el uso de colgajos microvasculares regionales y más recientemente libres, son una ventana de oportunidad frente a la posibilidad de resecaar estos tumores con márgenes negativos.

El rol de la cirugía endoscópica de senos paranasales y base de craneo con abordajes extendidos a fosa craneal anterior, media y posterior está bien descrito para tumores como craneofaringioma, cordoma, nasoangiofibroma o adenomas hipofisarios, pero es menos claro para el rhabdomiocarcinoma, donde el pronóstico de un tumor que comprometió base de craneo es peor.^{33, 34}

Como consecuencia muchos autores recomiendan el manejo con radio-quimioterapia como la modalidad preferida para RMS nasosinusales.^{9, 28, 35}

5.6.1.4.3 CIRUGÍA DE RMS DE FOSA INFRATEMPORAL

Pocos reportes de caso existen en la literatura médica del manejo quirúrgico en esta localización. Kaouani y colaboradores, recomiendan el abordaje abierto transigomático para acceder a este espacio anatómico para realizar biopsia o resección quirúrgica. Los beneficios que anotan los autores incluyen la excelente exposición de la fosa, la ausencia de cicatriz facial y la preservación del cóndilo mandibular y por ende de la función de la articulación temporomandibular. ²⁵

El abordaje endoscópico transmaxilar a la fosa infratemporal y pterigomaxilar esta bien descrito en adultos, pero estudios en población pediátrica son limitados, mucho más para RMS en esta localización.

5.6.1.4.4. CIRUGÍA DE RMS NO PARAMENÍNGEOS

Los RMS en esta localización tienen la ventaja de tener menor probabilidad de extensión a estructuras vitales de base de cráneo y neurovasculares mayores. Tumores localizados en la mejilla y región parotídea han sido descritos como los de mayor probabilidad de resección quirúrgica.

Cuando se decide realizar resección quirúrgica, es necesario el manejo multidisciplinario de otorrinolaringología, neurocirugía, cirugía maxilofacial y cirugía plástica, con el fin de darle el mejor manejo a los retos técnicos de esta localización y disminuir el riesgo de potenciales déficits cosméticos y funcionales.

Luego de cirugía los eventos adversos más comunes son parálisis de nervios craneales, especialmente del trigémino y facial, defectos cosméticos y disminución de la movilidad de la articulación temporomandibular. ³⁶

5.6.2 QUIMIOTERAPIA

Todos los pacientes con RMS se benefician de terapia sistémica independientemente del tipo de manejo local que hayan recibido (cirugía y/o radioterapia). La quimioterapia sistémica se puede administrar en el postoperatorio de tumores que fueron llevados a resección primaria con éxito y también como manejo prequirúrgico de grandes tumores que luego de la citoreducción serán intervenidos quirúrgicamente (excisión primaria diferida) ⁹.

La intensidad y duración de la quimioterapia dependen de la estratificación del riesgo de cada tumor. Típicamente, la primera línea de tratamiento incluye una combinación de los agentes quimioterapéuticos vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (protocolo VAC). Dependiendo de los protocolos usados (COG o el del Grupo de Estudio Europeo de Sarcomas de Tejidos Blandos en Pediatría- EpSSG-) hay variaciones de las dosis y los agentes seleccionados. Se anexan protocolos de quimioterapia del EpSSG y COG. (Tabla 5 y 6)

Tabla 5. Estratificación de riesgo y tratamiento basado en los Estudios del grupo Pediátrico Europeo del Sarcoma de tejidos blandos

Riesgo	Histología	Edad (Años)	Compromiso Nodular	Sitio del Tumor	Tamaño del tumor (cm)	Grupo EIR	Tratamiento
Bajo	eRMS	<10	N0	Cualquiera	≤5	I	VA x 22 semanas
Estándar	eRMS	≥10	N0	Favorable	> 5	I	IVA x 12 Semanas + VA 14 semanas NO RT
	eRMS	Cualquiera	N0	Favorable	Cualquiera	II - III	IVA x 9 semanas + (IVA x 4 semanas + VA x 8 semanas + RT) ó (IVA x 12 semanas + NO RT)
	eRMS	<10	N0	No favorable	≤ 5	II - III	IVA X 27 semanas + RT
Alto	eRMS	≥10	N0	No favorable	> 5	II - III	IVA X 27 Semanas + (Vinorelbina + CA) x 24 semanas .
	eRMS	<10	N1	Favorable	≤ 5	I -III	IVA X 27 Semanas + (Vinorelbina + CA) x 24 semanas.
	aRMS	Cualquiera	N0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IVA X 27 Semanas + (Vinorelbina + CA) x 24 semanas
Riesgo muy Alto	aRMS	Cualquiera	N1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IVADo x 12 semanas +IVA x 15 semanas + (Vinobereldina + CA) x 24 semanas.

aRMS: Rbdomiosarcoma alveolar, eRMS: Rbdomiosarcoma embrionario; IVA: Ifosfamida, vincristina, y actinomicina D; CA: Ciclofosfamida; VA: Vincristina y actinomicina D; IVADo: Ifosfamida, vincristina, actinomicina D, y doxorubicina; EIR: Estudio Internacional del Rbdomiosarcoma; RT: Terapia de radiación. Modificado de: Gartrell J, Pappo A. Recent advances in understanding and managing pediatric rhabdomyosarcoma. F1000Res. 2020 Jul 8;9:F1000 Faculty Rev-685

Tabla 6. Estratificación de Riesgo y Tratamiento basado en el Grupo de Niños de Oncología y Estudios en Proceso

Grupo de Riesgo	Protocolo	Histología	Fusión	Estado TNM	Grupo EIR	Tratamiento
Bajo	ARST 0331	eRMS	n/a	1 1 2	I-II III (Orbitario) I-II	VAC x1 2 semanas, VA x 12 semanas
Intermedio	ARST 1431 (En Proceso)	eRMS	n/a	1	III (No orbitario)	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		eRMS	n/a	3	I-II	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		eRMS	n/a	2 - 3	III	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		eRMS	n/a	4 (edad <10 años)	IV (edad <10 años)	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		aRMS	+	1 - 3	I - III	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
aRMS	-	1-2	I-II + III (Orbitario)	VAC x 12 semanas +VA x 54 semanas		
Alto	ARST 0431	eRMS	n/a	4	IV (edad ≥10 años)	VDC/IosE + VI x 54 semanas
		aRMS	-/+	4	IV	

aRMS: Rbdomiosarcoma alveolar, eRMS: Rbdomiosarcoma embrionario; TNM: Tumor, nódulo y metastasis; CA: Ciclofosfamida; VA: Vincristina y actinomicina D; VAC: Vincristina, Actinomicina D, y ciclofosfamida; VDC: Vincristina, Doxorubicina, y Ciclofosfamida; VI: Vincristina y Iridotecan; Ifos: Ifosfamida y etoposido; EIR: Estudio Internacional del Rbdomiosarcoma; Modificado de: Gartrell J, Pappo A. Recent advances in understanding and managing pediatric rhabdomyosarcoma. F1000Res. 2020 Jul 8;9:F1000 Faculty Rev-685

5.6.3 RADIOTERAPIA

Es muy importante como manejo adyuvante en RMS de cabeza y cuello por las limitaciones mencionadas de la resección quirúrgica radical. Sólo en pacientes que son clasificados según el COG, como grupo clínico I y su subtipo histológico es embrionario, la radioterapia no esta recomendada. En el resto de grupos clínicos tiene una clara indicación, así como en todos los pacientes con RMS de subtipo alveolar a pesar de que se haya logrado una resección quirúrgica completa. En este último escenario la radioterapia mejoró la sobrevida a 10 años en el 82% de pacientes, comparándola con quienes no recibieron radioterapia adyuvante que fue del 52%.

La dosis esta determinada por factores como el subtipo histológico, sitio primario, compromiso nodal y cantidad de tumor resecada. Pacientes con RMS embrionario y enfermedad residual

microscópica, que pertenecen al grupo clínico 1, se benefician de una dosis de 36 Gy. Esta dosis también es la indicada para pacientes con resección completa sin enfermedad residual pero con subtipo alveolar. La dosis de 50,4 Gy se usa siempre que queda enfermedad residual macroscópica.

La excisión primaria diferida, tiene dentro de sus objetivos disminuir la dosis de radioterapia postquirúrgica. El grupo oncológico de niños (COG) comparó los efectos de esta reducción en la dosis de radioterapia en pacientes con estratificación de riesgo bajo e intermedio sobre las tasas de control local, sin encontrar diferencias cuando se comparó con pacientes en quienes se dio la dosis habitual de radioterapia y que pertenecían también a estos grupos de riesgo.¹⁷ Reducir la dosis de radiación es particularmente importante en menores de dos años de edad, donde se ha visto mayor riesgo de deformidad facial y donde se presume hay más riesgo de desarrollar nuevas neoplasias.

Se recomienda iniciar la radioterapia a la semana 13 de inicio de la quimioterapia para pacientes con estratificación de riesgo intermedio y a la semana 20 para RMS de alto grado. Prueba de la falta de consenso en los protocolos de tratamiento para RMS, es el hecho de que en Europa se prefiere usar quimioterapia de segunda y tercera línea antes de considerar radioterapia, lo cual ha mostrado menores tasas de sobrevida y control local en comparación con el protocolo seguido en Estados Unidos.³⁶

Además del tumor primario, la radioterapia también está indicada para el compromiso nodal regional cervical y las metástasis a distancia.³²

Nuevas modalidades de radioterapia como la radioterapia conformacional 3D, la de intensidad modulada y la terapia de protones, son alternativas que tienen como objetivo reducir el daño a tejidos circundantes al tiempo que conceden control local de la enfermedad.

Dentro de los efectos adversos a largo plazo de la radioterapia se encuentran anomalías en el crecimiento, hipoplasia facial, defectos endocrinológicos, alteraciones visuales, hipoacusia, retinopatías, catarata y desarrollo de nuevas neoplasias.

La secuela de deformidad facial se ha observado más en pacientes expuestos a radioterapia a más temprana edad y aquellos con RMS de fosa infratemporal.³⁶

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Siendo el Rabdomiosarcoma el tumor de tejidos blandos más común en la población pediátrica, es fundamental que todas las especialidades médico-quirúrgicas en pediatría sepan reconocer sus características de presentación, métodos para el diagnóstico y opciones terapéuticas. El RMS de cabeza y cuello representa un reto adicional por varias razones. Primero, el diagnóstico es con mucha frecuencia realizado de manera tardía, pues en esta localización los síntomas de presentación se asemejan a aquellos de patologías benignas que son tratados médicamente durante varias semanas o meses; como consecuencia los tumores son diagnosticados en estadios avanzados con compromiso regional o a distancia, limitando el éxito de los protocolos de tratamiento. Segundo, los RMS de localización parameningea suponen riesgos quirúrgicos mayores por la cercanía a estructuras funcionalmente relevantes, haciendo que el abordaje terapéutico sea más complejo e involucre a varios especialistas médico-quirúrgicos para aumentar la probabilidad de éxito. Tercero, a pesar de la existencia de protocolos de tratamiento establecidos por grupos de investigación como el COG y EpSSG, existen aún diferencias en el abordaje diagnóstico y en las conductas terapéuticas.

Por último, el nivel de complejidad de algunas instituciones de salud como el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se caracteriza por prestar atención a pacientes con múltiples comorbilidades, síndromes genéticos asociados, tratamientos previos en otras instituciones de salud y no menos importante, pacientes de poblaciones rurales con dificultades para el acceso a servicios de salud; todos los anteriores son factores que añaden mas dificultades a la hora de manejar esta población.

Lo anterior constituye un llamado para el subespecialista en otorrinolaringología pediátrica para que sea parte protagónica en todas las fases de abordaje de estos pacientes como parte de un equipo multidisciplinario.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son las características de los pacientes pediátricos con diagnóstico de rabdomiosarcoma que se localiza en sitios parameningeos y no parameningeos de la cabeza y el cuello en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante los últimos 10 años?

8. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio describe las características de los pacientes diagnosticados con rabdomiosarcoma de cabeza y cuello en localizaciones no orbitarias, en un hospital de tercer nivel de complejidad, con el fin de aportar información de una patología en una localización poco prevalente. Conocer las características de presentación de esta patología ofrece herramientas al otorrinolaringólogo pediatra para realizar un diagnóstico oportuno en estadios tempranos de la enfermedad con la esperanza de que tenga un impacto en la sobrevida del paciente.

Teniendo en cuenta que la mayoría de series de casos de pacientes con esta patología han sido publicados en países como Estados Unidos, tener datos de la población mexicana toma mas relevancia, pues permite tomar decisiones dirigidas y específicas para el tipo de paciente que día a día acude a nuestra consulta.

9. HIPÓTESIS

Las características clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de rabdomiosarcoma de cabeza y cuello parameningeo y no parameningeo en México, serán diferentes de las reportadas en otros países.

10. OBJETIVO GENERAL

- Conocer las características de la población pediátrica con RMS de cabeza y cuello en los últimos 10 años en el Hospital Infantil de México.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico a través de los sistemas de clasificación pretratamiento establecidos en los protocolos de manejo de esta enfermedad.
- Describir las líneas de tratamiento de quimioterapia requeridas por los pacientes de acuerdo a su estratificación de riesgo.
- Reportar la frecuencia del tratamiento quirúrgico como parte del manejo multimodal de estos pacientes, y definir que tipo de intervención quirúrgica se realiza con más frecuencia (biopsia, resección primaria, re-excisión pretratamiento o excisión primaria diferida).
- Describir las complicaciones con las cuales cursan estos pacientes, teniendo en cuenta la localización tumoral próxima a estructuras de relevancia funcional.

12. MÉTODOS

LUGAR: El presente estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México que atiende pacientes referidos de la ciudad de y de varios estados del país.

TIPO DE ESTUDIO: Transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Rbdomiosarcoma por estudio histopatológico, y cuya localización es en cabeza y cuello en sitios no orbitarios.

MUESTRA: Muestreo no probabilístico por conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de RMS con localización en cabeza y cuello, parameningea y no parameningea tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gomez entre 2010 y 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de RMS de cabeza y cuello de localización orbitaria.
2. Pacientes con sarcomas de cabeza y cuello de origen no rbdomioblástico.
3. Pacientes en quienes no se haya podido recolectar información completa de las variables del estudio.
4. Pacientes que se diagnosticaron antes de 2010

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se realizó una búsqueda de los pacientes pediátricos con diagnóstico de RMS de cabeza y cuello no orbitarios en los registros médicos del servicio de oncología clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez que hubieran sido tratados dentro de los últimos 10 años (2010 - 2020). Una vez identificados los registros de estos pacientes, se revisaron los expedientes clínicos de cada uno de ellos para extraer los datos demográficos, métodos de diagnóstico, tratamiento, evolución y complicaciones relacionadas con su enfermedad.

13. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables consideradas en el estudio. Las variables cualitativas se presentaron en proporciones y las variables cuantitativas se presentaron con promedios. El análisis se realizó en el programa Excel de Microsoft Office, Windows 8.

14. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Definición Operacional	Medida de Resumen	Escala de Medición
Género	Identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre Femenino y Masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Géneros según información de expediente clínico.	Proporción (%)	0= Femenino 1= Masculino
Procedencia	Origen, principio de donde se nace	Cualitativa Nominal	Lugar de procedencia del paciente según expediente clínico.	Proporción (%)	1= CDMX 2= Estado de México. 3= Otros
Edad al diagnóstico	Tiempo en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Edad en años registrada en expediente clínico, a la cual se realizó el diagnóstico de la enfermedad	Promedio	Valores desde 0 - 18 años
Síntomas Clínicos	Alteración en el organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad	Cualitativa Nominal	Síntoma clínico a partir del cual se llegó al diagnóstico de patología tumoral, según lo registrado en expediente.	Proporción (%)	1= Obstrucción nasal 2= Presencia de masa 3= Proptosis 4= Otagia 5= Disfagia

Síndrome Asociado	Presencia de síndromes genéticos asociados a desarrollo radomisarcoma	Cualitativa Nominal	Diagnóstico sindromático asociado a la patología tumoral registrado en expediente.	Proporción (%)	1= Neurofibromatosis 2= Sd. de Noonan 3= Sd. de Li-Fraumeni 4= Sd. de Beckwith-Wiedemann 5= Sd. de Costello
Subtipo Histológico	Apariencia histológica del tumor reportada por patología	Cualitativa Nominal	Diagnósticos histopatológico según reporte de patología de expediente	Proporción (%)	1= Alveolar 2= Embrionario 3= Otro
Localización del tumor	Ubicación anatómica del tumor	Cualitativa Nominal	Localización anatómica del tumor primario reportado en expediente	Proporción (%)	1= Parameningeo 2= No parameningeo
Subclasificación de tumor parameningeo	Ubicación anatómica de los tumores parameningeos	Cualitativa Nominal	Localización anatómica del tumor parameningeo según información de expediente	Proporción (%)	1= Oído 2= Cavidad Nasal 3= Senos paranasales 4= Nasofaringe 5= Fosa infratemporal/ Pterigomaxilar
Diámetro tumoral	Medida en centímetros del tumor	Cualitativa Ordinal	Diámetro del tumor primario en centímetros, de acuerdo a registro de expediente.	Proporción (%)	1= Menor a 5 cm 2= Mayor a 5 cm
Compromiso de ganglio linfático	Presencia de células tumorales en ganglios identificado por clínica, patología o imágenes	Cualitativa Nominal Dicotómica	Compromiso de ganglios linfáticos según hallazgos clínicos, imagenológicos o histopatológicos reportados en expediente.	Proporción (%)	0= No 1= Si

Compromiso a distancia	Presencia de células tumorales en otra región diferente al tumor primario identificado por patología o imágenes	Cualitativa Nominal Dicotómica	Compromiso metastásico a órganos a distancia según información de expediente.	Proporción (%)	0= No 1= Si
Localización de Metástasis	Localización de las células tumorales en región diferente al tumor primario	Cualitativa Nominal	Organo a distancia afectado por metástasis de primario conocido según información de expediente	Proporción (%)	1= Pulmón 2= Hueso 3= Hígado 4= SNC 5= Riñon 6= Otro
Estratificación de Riesgo de Rbdomiosarcoma	Estratificación de riesgo del RMS según la clasificación del Grupo de oncológico de niños	Cualitativa Ordinal	Categoría de riesgo de acuerdo a grupo oncológico de niños, registrado en expediente	Proporción (%)	1= Bajo, Subconjunto 1 2= Bajo, Subconjunto 2 3= Intermedio 4= Alto
Clasificación Pretratamiento	Clasificación pretratamiento TNM según el Intergrupo de Estudio de RMS	Cualitativa Ordinal	Estadio pretratamiento según información de expediente	Proporción (%)	1= Estadio 1 2= Estadio 2 3= Estadio 3 4= Estadio 4
Clasificación de Grupo Clínico	Clasificación de grupo clínico según COG luego de cirugía (biopsia o resección)	Cualitativa Ordinal	Grupo clínico luego de cirugía registrado en expediente clínico	Proporción (%)	1= Grupo Clínico I 2= Grupo Clínico II 3= Grupo Clínico III 4= Grupo Clínico IV
Tipo de Quimioterapia	Régimen de quimioterapéuticos requeridos de acuerdo al curso de la enfermedad	Cualitativa Nominal	Esquema de quimioterapia seleccionado para el manejo del paciente según la estratificación de riesgo.	Proporción (%)	1= Primera Línea 2= Segunda Línea 3= Tercera Línea
Radioterapia	Terapia de radiación ionizante utilizada para eliminar células tumorales	Cualitativa Nominal Dicotómica	Indicación o no de radioterapia externa, según información de expediente.	Proporción (%)	0= No 1= Si

Tipo de Cirugía	Intervención quirúrgica con fines diagnósticos o terapéuticos	Cualitativa Nominal	Intervención quirúrgica realizada según la historia natural de la enfermedad.	Proporción (%)	1= Biopsia Incisional 2= Resección Primaria 3= Re - Excisión pretratamiento 4= Excisión primaria diferida
Secuelas	Lesión o trastorno remanente tras el tratamiento y/ o la enfermedad	Cualitativa Nominal	Secuelas registradas en el expediente como consecuencia de la patología tumoral o su tratamiento.	Proporción (%)	1= Microstomía 2= Hipoacusia 3= Parálisis Facial 4= Úlcera Corneal 5= Talla baja 6= Sinequia septoturbinar 7= Parálisis diafragmática 8= Neumopatía pulmonar crónica 9= LMA 10= Retinopatía
Recaída	Reaparición de patología después de ser considerada en remisión por el servicio de oncología	Cualitativa Nominal Dicotómica	Reaparición de enfermedad que se haya registrado en el seguimiento del paciente en el expediente clínico	Proporción (%)	0= No 1= Si
Tiempo de recaída posterior a la remisión	Diferencia de tiempos en meses desde que se realiza diagnóstico de remisión a recaída de la enfermedad por parte del servicio de oncología	Cuantitativa Discreta	Tiempo entre la remisión y la primera recaída registrada en el expediente clínico	Promedio	Tiempos en meses
Muerte	Fallecimiento del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Fallecimiento del paciente registrado en el expediente.	Proporción (%)	0= No 1= Si

15. RESULTADOS

Se encontraron 16 pacientes con diagnóstico de rabdomiosarcoma de cabeza y cuello con localización parameningea y no parameningea cuyos expedientes contenían toda la información de las variables de estudio. Las características de los pacientes están reportadas en la tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Paciente	Género	Edad	Subtipo Histológico	Localización	Tamaño	Compromiso Nodal	Metástasis
Paciente 1	F	2a	Embrionario	Infratemporal/ Pterigomaxilar	> 5 cm	No	No
Paciente 2	F	6a	Embrionario	Labio Inferior	> 5 cm	No	No
Paciente 3	M	7a	Embrionario	Oído Medio	> 5 cm	No	No
Paciente 4	M	1a	Alveolar	Cavidad Nasal	< 5 cm	No	Si
Paciente 5	M	6a	Alveolar	Periauricular	> 5 cm	Sí	No
Paciente 6	F	10a	Alveolar	Cavidad Nasal	> 5 cm	No	No
Paciente 7	M	2a	Embrionario	Senos Paranasales	> 5 cm	No	No
Paciente 8	M	7m	Embrionario	Cervical	< 5 cm	No	Si
Paciente 9	M	6m	Alveolar	Fosa Pterigopalatina	> 5 cm	No	No
Paciente 10	M	2a	Alveolar	Carrillo	< 5 cm	No	Si
Paciente 11	M	17a	Alveolar	Senos Paranasales	> 5 cm	No	No
Paciente 12	F	7a	Embrionario	Parotídeo	> 5 cm	No	No
Paciente 13	M	2a	Alveolar	Oído Medio/ mastoides	> 5 cm	Sí	Si
Paciente 14	F	2a	Alveolar	Cervical	> 5 cm	Sí	Si
Paciente 15	M	11a	Alveolar	Paladar	< 5 cm	No	No
Paciente 16	M	5a	Embrionario	Oído Medio	> 5 cm	No	No

Abreviaturas. F: Femenino M: Masculino a: años m: meses cm: centímetros.

Con respecto a las características demográficas de la población, 11 pacientes (68,7%) fueron de género masculino y 5 femenino (31,2%). Todos los pacientes atendidos provenían de lugares fuera de la Ciudad de México, la mitad de ellos del Estado de México y el resto de

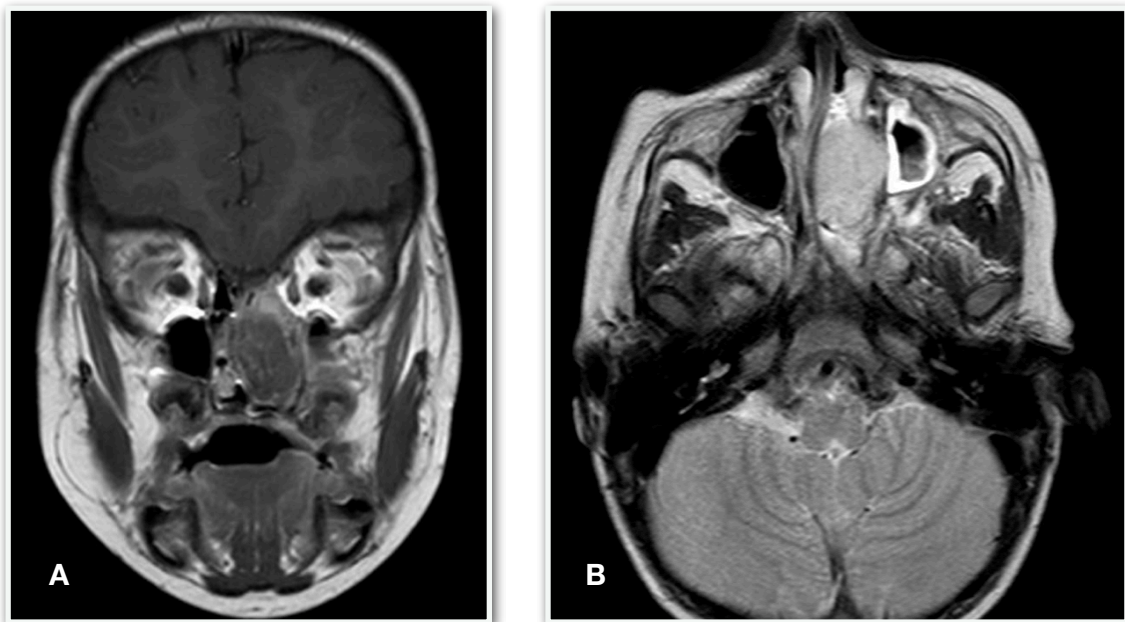
diversos estados del país. Las edades a las cuales se realizó el diagnóstico fue variado, pero la mayoría de pacientes fueron menores de 10 años de edad al momento de la identificación del tumor (87,5% pacientes). De ellos, cabe resaltar los casos de dos pacientes diagnosticados antes de cumplir el primer año de vida. Sólo un paciente se diagnosticó en la adolescencia.

El promedio de edad al diagnóstico fue de 5,06 años. Este promedio según el subtipo histológico fue de 4,2 años para el subtipo embrionario, y de 5,7 años para el subtipo alveolar.

Los síntomas clínicos de los pacientes que motivaron la consulta médica y el posterior hallazgo de la patología neoplásica fueron en orden de frecuencia: aparición de masa, obstrucción nasal y otalgia. Ningún paciente tratado en nuestro hospital tuvo diagnóstico de entidad sindrómica asociada al RMS.

En relación a las características tumorales, los datos mas relevantes fueron que 7 pacientes tuvieron neoplasias compatibles con histología embrionaria, lo cual representa el 43,7% de los casos. El 56,2% restante curso con RMS de tipo alveolar. La localización parameníngea y no parameníngea en cabeza y cuello, se presentó en 9 y 7 pacientes respectivamente. Teniendo en cuenta los subsitios de localización parameníngea, el mas frecuente fue el oído con tres casos; los senos paranasales, cavidad nasal y fosa infratemporal/pterigomaxilar se presentaron en la misma proporción (2 casos de cada localización). En esta serie no se encontraron RMS primarios de nasofaringe. La imagen 1 corresponde a paciente con RMS de senos paranasales del paciente 7.

Imagen 1. A. RMN corte coronal en secuencia de T1. B. RMN corte axial en secuencia de T2



Las localizaciones de los 7 pacientes con RMS de cabeza y cuello no parameningeos se ilustran en la figura 1.

El 75% de los pacientes presentaron tumores de mas de 5 cm en su diámetro mayor.

Sólo tres pacientes tuvieron compromiso nodal y 5 compromiso metastásico a distancia, al momento del diagnóstico. El órgano mas frecuentemente afectado por metástasis fue el pulmón en tres casos. Un paciente presentó metástasis renal y otro en tejidos blandos de región lumbar.

La clasificación pre-tratamiento, el grupo clínico, la estratificación de riesgo y desenlaces de los pacientes se reportan en la tabla 2

Tabla 2. Estratificación de riesgo, tratamiento y desenlaces clínicos

Paciente	Clasificación TNM Pre-tratamiento	Grupo Clínico	Estratificación de Riesgo	Línea de Quimioterapia	Radioterapia	Cirugía	Desenlace
Paciente 1	3	3	Intermedio	Primera	Si	BI	Vivo
Paciente 2	1	3	Bajo 2	Segunda	Si	RP	Vivo
Paciente 3	3	3	Intermedio	Primera	Si	BI	Vivo
Paciente 4	4	4	Alto	Tercera	Si	BI	Muerto
Paciente 5	1	3	Intermedio	Primera	Si	EPD	Vivo
Paciente 6	3	3	Intermedio	Primera	Si	BI	Vivo
Paciente 7	3	3	Intermedio	Primera	Si	EPD	Vivo
Paciente 8	4	4	Alto	Primera	Si	EPD	Vivo
Paciente 9	3	3	Intermedio	Tercera	Si	EPD	Vivo
Paciente 10	4	4	Alto	Tercera	Si	RP	Muerto
Paciente 11	2	3	Intermedio	Tercera	Si	EPD	Muerto
Paciente 12	1	3	Bajo 2	Tercera	No	EPD	Muerto
Paciente 13	4	4	Alto	Primera	No	BI	Muerto
Paciente 14	4	4	Alto	Tercera	Si	EPD	Muerto
Paciente 15	1	3	Intermedio	Primera	No	BI	Muerto
Paciente 16	3	2	Bajo 2	Primera	Si	EPD	Vivo

Abreviaturas. EPD: Escisión primaria diferida; BI: Biopsia incisional RP: Resección primaria

Sólo tres pacientes, que representan el 18,7% de los casos no recibieron manejo con radioterapia. Algún tipo de procedimiento quirúrgico se realizó en todos los pacientes, desde una biopsia incisional hasta excisiones primarias diferidas. La tabla 3 resumen las variables de estudio de acuerdo su frecuencia.

Tabla 3. Frecuencia de presentación de variables de estudio

CARACTERÍSTICAS	N 16 Número (%)
GÉNERO	
Masculino	11 (68,7%)
Femenino	5 (31,2%)
EDAD	Promedio
Edad	5 años
SUBTIPO HISTOLÓGICO	
Embrionario	7 (43,7%)
Alveolar	9 (56,2%)
LOCALIZACIÓN	
RMS Parameníngeos	9 (56,2%)
RMS No Parameníngeo	7 (43,7%)
TAMAÑO	
< 5cm	4 (25%)
> 5cm	12 (75%)
COMPROMISO NODAL	
N0	13
N1	3
COMPROMISO METASTÁSICO	
M0	11
M1	5
QUIMIOTERAPIA	
Primera Línea	9 (56,2%)
Segunda Línea	1 (6,2%)
Tercera línea	6 (37,5%)
RADIOTERAPIA	
Si	13 (81,2%)

CARACTERÍSTICAS	N 16 Número (%)
No	3 (18,7%)
CIRUGÍA	
Biopsia Incisional	6 (37,5%)
Resección Primaria	2 (12,5%)
Re-excisión Pretratamiento	0
Excisión Primaria Diferida	8 (50%)

Las secuelas presentadas por los pacientes vivos al final de la recolección de los datos se reportan en la tabla 4.

Tabla 4. Secuelas presentadas por los pacientes vivos luego de manejo multimodal

PACIENTE	SECUELA
Paciente 2	Microstomia
Paciente 3	Hipoacusia, parálisis facial, úlcera córnea
Paciente 7	Talla baja, sinequia septoturbinar
Paciente 8	Parálisis diafragmática, neumopatía pulmonar crónica
Paciente 9	Hipoacusia
Paciente 16	Hipoacusia

Con respecto a las recaídas tumorales posteriores a un período de remisión oncológica, estas solo se presentaron en 3 pacientes (pacientes 9, 11 y 14), siendo el tiempo más largo libre de enfermedad previo a la recaída 43 meses y el menor de 4 meses. Al finalizar la recolección de datos, 7 pacientes habían fallecido (pacientes 4, 10, 11, 12, 13, 14 Y 15).

16. DISCUSIÓN

El rhabdomiocarcinoma (RMS) continúa siendo un tumor de presentación infrecuente en la población general, sin embargo es el tumor de tejidos blandos más frecuente en cabeza y cuello en la población pediátrica.² Esta situación obliga a que el subespecialista en otorrinolaringología pediátrica tenga el conocimiento clínico para abordar y definir el tratamiento de estos pacientes. El presente estudio descriptivo caracteriza la población pediátrica con RMS de cabeza y cuello no orbitario en nuestro hospital en los últimos 10 años con el fin de contribuir a dicho conocimiento.

Conforme a lo que han reportado otros estudios, la mayoría de nuestros casos ocurrieron en el género masculino. Esta predominancia se ha establecido especialmente para el RMS embrionario¹⁰, igual que como se presentó en esta serie. La alta prevalencia de pacientes provenientes de otros lugares fuera de la ciudad donde se encuentra nuestro hospital, es el reflejo de la complejidad que atiende nuestra institución y desafortunadamente también de las dificultades para el seguimiento de algunos de estos pacientes.

De las características demográficas que tienen relevancia como factor pronóstico se encuentra la edad al diagnóstico del RMS. Curry y colaboradores, en uno de los estudios más recientemente publicados con 718 pacientes pediátricos con RMS de cabeza y cuello, estableció que el diagnóstico a una edad menor a 10 años se consideraba un factor favorable de pronóstico. En este mismo estudio, el análisis de supervivencia demostró que el riesgo de muerte fue más alto en dos subgrupos, los menores de 1 año de edad y los pacientes entre 15 y 19 años, al diagnóstico. Los autores se plantearon como una de las posibles razones de mayor mortalidad en adolescentes la mayor frecuencia de toxicidad por quimioterapia que implica cambiar los regímenes de tratamiento.³ Por otra parte, la mejor supervivencia en menores de 10 años se considera secundaria a la mayor frecuencia de RMS embrionario a esa edad, que se comporta de forma menos agresiva que el subtipo alveolar, más frecuente en adolescentes.²

El único paciente adolescente de este estudio se diagnosticó precisamente de un RMS alveolar parameningeo, localizado en senos paranasales, que se consideró en la estratificación de riesgo como intermedio, pero dos años después del diagnóstico cursó con compromiso nodal regional y metástasis pulmonar. En total, requirió hasta una tercera línea de quimioterapia y dos ciclos de radioterapia, a pesar de lo cual falleció.

Dos pacientes fueron diagnosticados antes del año de vida, el paciente 8, de 7 meses con subtipo embrionario no parameningeo, pero estratificación de riesgo alta por compromiso pulmonar, quien luego del manejo con quimioterapia de primera línea y radioterapia en sitio

primario y extendida a pulmón se encuentra en vigilancia clínica hasta la actualidad. El paciente 9, de 6 meses, con subtipo alveolar, de localización parameningea ha requerido hasta tercera línea de quimioterapia y dos ciclos de radioterapia por recaída tumoral en sitio primario. Este paciente aún se encuentra en tratamiento oncológico. A ambos pacientes se les realizó excisión primaria diferida.

Como lo han reportado en sus series de casos otros autores, los síntomas clínicos iniciales son indiferentes a los de otras patología benignas de vía aérea superior. La presencia de masa, la obstrucción nasal y la otalgia reportadas en nuestra serie como los síntomas de consulta más frecuentes coinciden con lo previamente reportado en la literatura.^{22,23,24} En este aspecto lo relevante es reconocer que el otorrinolaringólogo pediatra es con mucha frecuencia el médico del contacto primario antes de que se haga el diagnóstico oncológico, y que pacientes que no presentan mejoría clínica al manejo médico inicial deben ser candidatos a estudios imagenológicos y endoscópicos que permitan descartar una patología tumoral.

Aunque no fue el objeto del estudio, en todos los pacientes se realizó tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear como parte del abordaje diagnóstico. Cada vez más se reporta en la literatura la utilidad de la tomografía con emisión de positrones con 18 F-fluorodeoxiglucosa (PET 18- FDG), no sólo para seguimiento sino también para diagnóstico inicial de enfermedad nodal y metastásica.²⁹ En nuestros pacientes la evaluación de ganglios y órganos a distancia se realizó primordialmente con TC y sólo en algunos casos con biopsias confirmatorias. El PET no hizo parte consistente del protocolo diagnóstico de los pacientes, y sólo se solicitó como seguimiento en algunos de ellos. La importancia de la clasificación pretratamiento TNM en el pronóstico, obliga a optimizar y estandarizar la forma en la que se hace el diagnóstico tumoral y el compromiso a distancia, de manera que los estudios de medicina nuclear deben ir ganando campo en los protocolos institucionales al igual que la biopsia cuando se sospecha compromiso nodal y/o metastásico.

En nuestra serie de casos, hubo una predominancia de RMS alveolar que se presentó en el 56,3% de los casos, lo cual es similar a lo encontrado por otra serie de casos de pacientes pediátricos en México, realizada en el Instituto Nacional de Pediatría, donde el RMS alveolar se presentó en 48,3% de los pacientes Vs. 38,3% de pacientes con histología embrionaria (4). Estos hallazgos son diferentes a los reportados por series más grandes de Estados Unidos, donde el RMS embrionario es más frecuente.^{3,37}

La mayor frecuencia de subtipo alveolar en las series de casos mexicanas puede ser consecuencia de que ambos son centros de referencia nacional, donde se manejan pacientes más complejos como se esperaría de los RMS alveolares.

En el 56,2% de los casos los tumores tuvieron localización parameningea, de las cuales la más frecuente fue en oído medio (3 casos), lo cual llama la atención teniendo en cuenta la rareza de esta localización (38). La prevalencia de tumores parameningeos Vs no parameningeos se ha documentado en series de casos como la de Darwish o la de Curry, en donde la proporción de pacientes con localización no parameningeos es mucho mayor. ^{1,3}

Con respecto a los pacientes con RMS de oído, dos de ellos tenían enfermedad localmente avanzadas con compromiso osteolítico del hueso temporal y de estructuras neurovasculares adyacentes, uno de ellos con compromiso nodal y metastásico asociado. Estas características del RMS de oído medio son bien reconocidas en la literatura y causa de su mal pronóstico (38). Los espacios anatómicos estrechamente relacionados en la cabeza y cuello, especialmente pediátricos hacen a veces difícil poder establecer límites para separar los tumores parameningeos de aquellos no parameningeos, dificultando su estratificación y afectando las decisiones del tratamiento.

Desde hace varios años, grupos de investigación como el COG (antes IRS) han establecido sistemas de estadiaje tumoral que permitan considerar todos los factores pronóstico a la hora de determinar el tipo de tratamiento que amerita cada paciente ³⁹. El uso de estos sistemas debe ser socializado y estandarizado en las instituciones de salud, pues permite tomar decisiones integrales en el manejo de esta enfermedad. Un factor aislado como la localización tumoral no constituye por sí sólo una característica que pueda definir el tipo de tratamiento. Prueba de ello es que se ha reconocido el peor pronóstico de los tumores parameningeos por su riesgo de extensión a sistema nervioso central ², sin embargo en la serie de casos aquí presentada la estratificación de riesgo específica para tumores parameningeos fue intermedia en 6 casos, alta en 2 y un sólo paciente se consideró de riesgo bajo. De manera interesante el grupo de RMS no parameningeos que en teoría presentan un mejor pronóstico por su localización, tuvo un mayor número de casos (3 en total) con estratificación del riesgo alta. Esto quiere decir que más tumores no parameningeos presentaron un compromiso nodal y/o metastásico al momento del diagnóstico.

Lo anterior resalta la importancia del sistema de estratificación de riesgo que tiene en cuenta la localización tumoral, el tamaño, subtipo histológico, compromiso nodal y/o metastásico y la presencia o no de enfermedad tumoral residual luego del manejo quirúrgico; todos factores determinantes para la toma de decisiones.

Los estudios que han evaluado los factores pronósticos de manera aislada han determinado el compromiso a distancia como el factor pronóstico más importante. Cinco de nuestros casos presentaban metástasis al diagnóstico, esto representa el 31% de la población estudiada. Las series de casos más grandes que incluyen todos los RMS de cabeza y cuello reportan metástasis al diagnóstico entre 10,9 y 13.8% de los casos dependiendo de cual base de datos se utilice ¹. Una cohorte de estados Unidos que solo incluyo RMS de senos paranasales encontró metástasis en el 32% de sus pacientes ². Estos hallazgos pueden ser consecuencia de la cantidad de pacientes con RMS parameningeos que se incluyan en el estudio, esperando un mayor porcentaje de pacientes con metástasis a distancia al diagnóstico, en las series de casos que incluyen mas pacientes con RMS en dicha localización. En nuestra serie la alta proporción de pacientes con metástasis a distancia es poco probable que tenga que ver con la localización tumoral (sólo 2 de los 5 casos eran parameningeos) y más con el diagnóstico tardío que con mucha frecuencia vemos en nuestros pacientes y con el tamaño limitado de la muestra.

El segundo factor pronóstico más importante se ha reconocido recientemente como el estado de fusión de FOXO1/PAX, por lo cual nuevos sistemas de estadiaje lo incluyen y hace parte también de los nuevos protocolos de investigación clínica en RMS.³⁰

Esta prueba molecular se esta empezando a solicitar en el Hospital Infantil de México, lo cual permitirá en el futuro establecer con mas exactitud el pronóstico y tratamiento de los pacientes.

El pilar fundamental del tratamiento es el manejo multimodal como bien lo han establecido los protocolos realizados por el IRS. Bajo el enfoque de realizar un manejo local de la enfermedad con cirugía o radioterapia y sistémico con quimioterapia se pretende erradicar el tumor del sitio primario y disminuir el riesgo de compromiso a distancia.

Con respecto al manejo quirúrgico, el principal obstáculo es la relación anatómica del tumor con múltiples estructuras de cabeza y cuello relevantes para la función y forma del paciente. Sólo dos pacientes fueron candidatos a resección primaria del tumor, ambos con tumores de localización parameningea, sin embargo ambos requirieron manejo con radioterapia postoperatoria, uno de ellos con RMS en labio que luego de la cirugía presentaba aún enfermedad residual macroscópica (este paciente además presento microstomia como secuela que requirió posterior corrección quirúrgica) y otro con RMS en carrillo con compromiso nodal y metastásico al diagnóstico. La literatura reporta que los tumores no parameningeos son mas susceptibles de resección quirúrgica, especialmente si la localización es en mejilla o región parotídea ³⁶, pero como sucedió en nuestros dos casos, el éxito de la resección depende

también de otras variables como el tamaño de la lesión y el compromiso nodal o regional al diagnóstico.

La mitad de los pacientes fueron llevados a excisión primaria diferida, una alternativa de especial interés en cabeza y cuello, pues la citoreducción ocasionada por la quimioterapia puede conceder mejores márgenes de resección en esta región anatómica y además disminuir la dosis de radioterapia externa postoperatoria, tan importante en menores de dos años de edad.¹⁷

En dos pacientes el RMS estaba localizado en senos paranasales, el paciente 7 fue llevado a excisión primaria diferida vía endoscópica y el paciente 11 sólo a biopsia que también se realizó de manera endoscópica. El papel de este abordaje y por tanto del otorrinolaringólogo pediatra en los tumores parameningeos de senos paranasales es cada vez más reconocido, especialmente con la aparición de abordajes endoscopios extendidos que han permitido tener acceso a tumores de fosa infratemporal y pterigomaxilar con menor morbilidad que con abordajes abiertos.^{33, 34}

Adicional a esto, es claro que cuando la localización es en senos paranasales, nasofarínge y oído la probabilidad de resección quirúrgica con márgenes negativos es poco probable.¹¹

Tres pacientes no recibieron radioterapia, uno de ellos (paciente 13) falleció después de recibir los primeros ciclos de quimioterapia por el estadio avanzado de su enfermedad desde el diagnóstico. Otros dos pacientes no recibieron radioterapia (pacientes 12 y 15), sin establecerse en expediente clínico el motivo, teniendo en cuenta que presentaban enfermedad residual macroscópica luego de la cirugía realizada. El beneficio de la radioterapia adyuvante esta bien establecido para mejorar la sobrevida de los pacientes.¹⁷ Los únicos pacientes en quienes podría omitirse su uso son aquellos con RMS embrionario que se han sido llevados a resección primaria con bordes negativos (grupo clínico 1), situación que es difícil de alcanzar en RMS de cabeza y cuello. En este estudio ningún paciente se clasificó como grupo clínico 1.

Un porcentaje importante de pacientes (38%) recibieron tercera línea de quimioterapia como parte del protocolo de tratamiento, de ellos el 83% tenían tumores parameningeos y el 66% fallecieron. Lo anterior representa bien la naturaleza agresiva de los tumores parameningeos de cabeza y cuello que esta bien reportada en los estudios clínicos.

Las secuelas encontradas en los pacientes luego del manejo multimodal son consecuencia especialmente de la invasión tumoral y los efectos de la quimioradioterapia como es el caso de la hipoacusia, que fue la complicación mas frecuentemente encontrada en nuestros pacientes, el compromiso de nervios craneales (parálisis facial y diafragmática), ulcera córnea y talla baja

por los efectos de la radioterapia en la órbita y eje hipotalamo-hipofisario respectivamente. La microstomía presentada en un paciente con RMS en labios inferior requirió corrección quirúrgica una vez se había alcanzado remisión de la enfermedad. La sinequia septoturbinar es una complicación menor de los abordajes quirúrgicos endoscópicos de senos paranasales. Dos pacientes de esta serie, que fallecieron, cursaron dentro de sus complicaciones con leucemia mieloide aguda que se consideró secundaria a la quimioterapia recibida inicialmente por el RMS primario. El desarrollo de todas las complicaciones mencionadas, demandan que los pacientes tengan un seguimiento periódico donde éstas puedan ser diagnosticadas.

Finalmente al terminar la recolección de datos 7 pacientes que representan el 43,7% de la población de estudio habían fallecido. Esta proporción relativamente elevada puede ser consecuencia de la predominancia del subtipo alveolar, la localización parameningea y el tamaño tumoral mayor a 5 cm que presentaron la mayoría de nuestro casos, lo cual una vez más resalta la importancia de la estratificación de riesgo en la evaluación de todos los pacientes. Un factor no menos importante tiene que ver con las dificultades en el seguimiento de niños que provienen de diferentes estados del país y que deben realizar importantes desplazamientos para recibir manejo en nuestro hospital.

17. CONCLUSIÓN

El rabdomiosarcoma de cabeza y cuello no orbitario pediátrico es una patología que aunque infrecuente afecta significativamente la vida de los pacientes. La importancia de un diagnóstico oportuno que permita detectar tumores de menor tamaño y sin compromiso regional ni a distancia, tiene consecuencias significativas en el pronóstico de la enfermedad. El otorrinolaringólogo pediatra debe tener amplio conocimiento del abordaje y manejo de esta patología pues con mucha frecuencia es el médico de contacto primario de los pacientes,. Además en localizaciones determinadas es responsable del manejo quirúrgico y de las secuelas que se desarrollen.

La información de las características de los pacientes de nuestro hospital aquí reportadas, aporta a la escasa literatura médica que existe de de estos tumores en esta localización ,especialmente en Latinoamérica.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Nov 2020	Dic 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021
Delimitación del tema de estudio	■							
Búsqueda de Bibliografía		■	■	■				
Elaboración del Protocolo				■	■			
Recolección de Datos					■	■	■	
Análisis de Resultados							■	
Redacción de Tesis							■	■
Presentación de tesis								■

19. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La naturaleza retrospectiva del estudio implica recurrir a información de expedientes clínicos que en algunos casos se encuentra incompleta o no clara. Más aún cuando los pacientes han sido estudiados previamente en otras instituciones.
- A pesar de que los RMS de cabeza y cuello continúan siendo una patología de presentación rara, la muestra presentada en el presente estudio es pequeña al compararla con estudios clínicos que acuden a bases de datos nacionales, haciendo que los resultados deban ser interpretados con cautela.
- Los sistemas de estadificación del RMS de cabeza y cuello han presentado cambios en los últimos años que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los desenlaces de los pacientes a la actualidad.

20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Darwish C, Shim T, Sparks AD, Chillakuru Y, Strum D, Benito DA, Monfared A. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: An analysis of treatment and survival in the United States (1975-2016). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Dec;139:110403
2. Unsal AA, Chung SY, Unsal AB, Baredes S, Eloy JA. A Population-Based Analysis of Survival for Sinonasal Rhabdomyosarcoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jul;157(1):142-14
3. Curry SD, Jiang ZY, Jain KS. Population-based survival of pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck over four decades. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Mar;142:110599.
4. Figueroa J, Cárdenas R, Rivera R, Castellanos A. Rabdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría. *GAMO Vol. 9 Núm. 5*, septiembre – octubre 2010
5. Salcedo-Hernández RA, Lino-Silva LS, Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K. Soft tissue sarcomas of the head and neck. Clinical and pathological evaluation of 108 cases in Mexico. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Dec;42(8):1566-71
6. Sbeity S, Abella A, Arcand P, Quintal MC, Saliba I. Temporal bone rhabdomyosarcoma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 May;71(5):807-14.
7. Bejar Ramírez Yadira Lilián. (2003). Tumores primarios malignos de oído. Revisión de 15 años en el Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez (Tesis de posgrado). Universidad Nacional Autónoma de Mexico, Ciudad de México.
8. Albright JT, Topham AK, Reilly JS. Pediatric head and neck malignancies: US incidence and trends over 2 decades. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jun;128(6):655-9.
9. Brigger MT, Cunningham MJ. Malignant cervical masses in children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 Feb;48(1):59-77
10. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, Ross JA. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4218-26.
11. Häußler SM, Stromberger C, Olze H, Seifert G, Knopke S, Böttcher A. Head and neck rhabdomyosarcoma in children: a 20-year retrospective study at a tertiary referral center. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Feb;144(2):371-379.
12. Siddiqui SH, Siddiqui E, Bavier RD, Patel NM, Kiliç S, Baredes S, Hsueh WD, Eloy JA. Clinicopathologic traits and prognostic factors associated with pediatric sinonasal rhabdomyosarcoma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Apr;9(4):363-369.

13. Rodriguez KD, Schneider KW, Suttman A, Garrington T, Jellins T, Tholen K, Francom CR, Herrmann BW. Pediatric Head and Neck Tumors Associated with Li-Fraumeni Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021 May 10:34894211014786
14. Smith AC, Squire JA, Thorner P, Zielenska M, Shuman C, Grant R, Chitayat D, Nishikawa JL, Weksberg R. Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 Nov-Dec;4(6):550-
15. Li H, Sisoudiya SD, Martin-Giacalone BA, Khayat MM, Dugan-Perez S, Marquez-Do DA, et al. Germline Cancer-Predisposition Variants in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report from the Children's Oncology Group. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Dec 29
16. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL, Girard P, Corradini N, Munzer M, Lacour B, Minard-Colin V, Sarnacki S, Ranchere-Vince D, Orbach D, Bourdeaut F. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1733-8.
17. Rhee DS, Rodeberg DA, Baertschiger RM, Aldrink JH, Lutz TB, Grant C, Meyers RL, Tracy ET, Christison-Lagay ER, Glick RD, Mattei P, Dasgupta R; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2020 Oct;55(10):1987-1995.
18. Pontes FS, de Oliveira JI, de Souza LL, de Almeida OP, Fregnani ER, Vilela RS, Silva WM, Fonseca FP, Pontes HA. Clinicopathological analysis of head and neck rhabdomyosarcoma: A series of 10 cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Mar 1;23(2):e188-e197.
19. Leiner J, Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch*. 2020 Jan;476(1):97-108
20. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. World Health Organization Classification of Tumours; vol 5.
21. Rudzinski ER, Anderson JR, Hawkins DS, Skapek SX, Parham DM, Teot LA. The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Oct;139(10):1281-7
22. Mondal PK, Pal I, Misra S, Biswas S, Bera SP. Rhabdomyosarcoma of nose, nasopharynx and paranasal sinuses. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Dec;61(4):317-9.
23. Griep D, Soleiman A, Kurien L, Adukuzhiyil J, Sajan A. When a stuffy nose won't go away: Rhabdomyosarcoma masquerading as adenoiditis. *Radiol Case Rep*. 2020 Dec 4;16(2):334-337

24. Beghdad M, Mkhatri A, Berrada O, Abada R, Mahtar M. Embryonal mastoid rhabdomyosarcoma in a three years old child: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;75:108-111.
25. Kaouani A , Kerdoud O, Aloua R , Slimani F. Invasive infratemporal fossa rhabdomyosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 66 (2021) 101777
26. Dávila-Camargo A, Samaniego-Novelo FF, Vidal-Muñoz M, Jiménez-López JM, López-Facio E. Multidisciplinary approach to orbital embryonic rhabdomyosarcoma: about a case. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020 Nov 3:S0365-6691(20)30360-9. English, Spanish
27. Córdoba Rovira SM, Inarejos Clemente EJ. Childhood rhabdomyosarcoma. *Radiologia.* 2016 Nov-Dec;58(6):481-490.
28. Herrmann BW, Sotelo-Avila C, Eisenbeis JF. Pediatric sinonasal rhabdomyosarcoma: three cases and a review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2003 May-Jun;24(3):174-80.
29. Wagner LM, Kremer N, Gelfand MJ, Sharp SE, Turpin BK, Nagarajan R, Tiao GM, Pressey JG, Yin J, Dasgupta R. Detection of lymph node metastases in pediatric and adolescent/young adult sarcoma: Sentinel lymph node biopsy versus fludeoxyglucose positron emission tomography imaging-A prospective trial. *Cancer.* 2017 Jan 1;123(1):155-160
30. Hibbitts E, Chi YY, Hawkins DS, et al. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Med.* 2019;8(14):6437–48.
31. Gluth MB. Rhabdomyosarcoma and other pediatric temporal bone malignancies. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015 Apr;48(2):375-90.
32. Rogers TN, Dasgupta R. Management of Rhabdomyosarcoma in Pediatric Patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021 Apr;30(2):339-353
33. London NR Jr, Rangel GG, Walz PC. The expanded endonasal approach in pediatric skull base surgery: A review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020 Mar 4;5(2):313-325.
34. Gillespie MB, Marshall DT, Day TA, Mitchell AO, White DR, Barredo JC. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. *Curr Treat Options Oncol.* 2006 Jan;7(1):13-22.
35. Fyrmipas G, Wurm J, Athanassiadou F, Papageorgiou T, Beck JD, Iro H, Constantinidis J. Management of paediatric sinonasal rhabdomyosarcoma. *J Laryngol Otol.* 2009 Sep;123(9):990-6.
36. Casey DL, Wolden SL. Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck: A Multimodal Approach. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018 Feb;79(1):58-64
37. Turner JH, Richmon JD. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Dec;145(6):967-73.

38. Janz TA, Camilon PR, Cheung AY, Nguyen SA, White DR, Weber PC. A review of pediatric middle ear tumors and analysis of the demographics, management, and survival of pediatric rhabdomyosarcomas of the middle ear. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Sep;112:109-112.
39. Reilly BK, Kim A, Peña MT, Dong TA, Rossi C, Murnick JG, Choi SS. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: review and update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Sep;79(9):1477-83.

21. ANEXOS

MARCO TEÓRICO

Tabla 1. Clasificación del estadio TNM Pretratamiento

Estadío	Sitio	T	Tamaño	Nódulo	Metástasis
1	Orbita; No parameningeo	T1 ó T2	A ó B	N0, N1, ó Nx	M0
2	Parameningeo	T1 ó T2	A	N0 ó Nx	M0
3	Parameningeo	T1 ó T2	A B	N1 N0, N1, ó Nx	M0 M0
4	Cualquiera	T1 ó T2	A ó B	N0, N1, ó Nx	M1

T: T1 Limitado al sitio anatómico de origen, T2 Extensión y/o fijado al tejido adyacente. Tamaño: A. menor de 5 cm de diámetro; B. Mayor de 5 cm de diámetro. Nódulo: N0 nódulos locales no comprometidos, N1 nódulos locales comprometidos, Nx Estado regional desconocido. M: M0 No metástasis, M1 Metástasis presente. Modificado de: B.K. Reilly et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1477–1483

Un sistema de clasificación complementario creado por el COG, es el grupo clínico, determinado posterior a la resección o biopsia. Incluye la evaluación patológica de los márgenes de resección, el compromiso nodal regional y metástasis a distancia (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación Clínica del Grupo de Oncología de Niños

Grupo	Definición
I	Tumor localizado, totalmente resecado con márgenes microscópicos limpios y no compromiso de nódulos regionales.
II	Tumor localizado, resección con enfermedad residual microscópica; enfermedad regional con compromiso de nódulos locales, con resección completa con o sin enfermedad residual microscópica.
III	Tumor localizado con gran compromiso residual de la enfermedad después de una biopsia o resección subtotal.
IV	Presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Modificado de: Rhee DS, Rodeberg DA, et al; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the APSA Cancer Committee. J Pediatr Surg. 2020 Oct;55(10):1987-1995.

Tabla 3. Estratificación de Riesgo para Rbdomiosarcoma

Riesgo	Sobrevida libre de recaídas en 5 años (%)	Estadio	Grupo	Histología
Bajo, Subconjunto 1	90	1 ó 2	I o II	EMB
Bajo, Subconjunto 2	87	1 3	III no orbitario I o II	EMB EMB
Intermedio	65-73	2 ó 3 1,2 ó 3	III I, II, III	EMB ALV
Alto	Menos de 30	4	IV	EMB ó ALV

ALV: Alveolar, EMB: Embrionario

Modificado de: B.K. Reilly et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 79 (2015) 1477–1483 .

Tabla 4. Nueva Clasificación de Grupo de Riesgo del Rbdomiosarcoma incluyendo estado de fusión FOXO1.

Grupo de Riesgo	Estadio	Grupo	Edad	Fusión	Terapia
Bajo	1 1 2	I-II III (Orbitario) I-II	Cualquier edad	FOXO1-	VACx4, VAx4 24 semanas
Intermedio	1 3 2 a 3 1 a 3 4	I (No orbitario) I-II III I-III IV	Cualquier edad Menor de 10 años	FOXO1- FOXO1- FOXO1- FOXO1+ FOXO1-	VAC/VI +/- TEM 42 Semanas
Alto	4	IV	Cualquier edad Mayor de 10 años	FOXO1- FOXO1+	VAC/VI + ?

VAC: Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida. VA: Vincristina, Dactinomicina. VI: Vincristina, Irinotecan; TEM: Temsirolimus

Modificado de: Rhee DS, Rodeberg DA, et al; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the APSA Cancer Committee. J Pediatr Surg. 2020 Oct;55(10):1987-1995.

Tabla 5. Estratificación de riesgo y tratamiento basado en los Estudios del grupo Pediátrico Europeo del Sarcoma de tejidos blandos

Riesgo	Histología	Edad (Años)	Compromiso Nodular	Sitio del Tumor	Tamaño del tumor (cm)	Grupo EIR	Tratamiento
Bajo	eRMS	<10	N0	Cualquiera	≤5	I	VA x 22 semanas
Estándar	eRMS	≥10	N0	Favorable	> 5	I	IVA x 12 Semanas + VA 14 semanas NO RT
	eRMS	Cualquiera	N0	Favorable	Cualquiera	II - III	IVA x 9 semanas + (IVA x 4 semanas + VA x 8 semanas + RT) ó (IVA x 12 semanas + NO RT)
	eRMS	<10	N0	No favorable	≤ 5	II - III	IVA X 27 semanas + RT
Alto	eRMS	≥10	N0	No favorable	> 5	II - III	IVA X 27 Semanas + (Vinorelbina + CA) x 24 semanas .
	eRMS	<10	N1	Favorable	≤ 5	I -III	IVA X 27 Semanas + (Vinorelbina + CA) x 24 semanas.
	aRMS	Cualquiera	N0	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IVA X 27 Semanas + (Vinorelbina + CA) x 24 semanas
Riesgo muy Alto	aRMS	Cualquiera	N1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IVADo x 12 semanas +IVA x 15 semanas + (Vinobereldina + CA) x 24 semanas.

aRMS: Rbdomiosarcoma alveolar, eRMS: Rbdomiosarcoma embrionario; IVA: Ifosfamida, vincristina, y actinomicina D; CA: Ciclofosfamida; VA: Vincristina y actinomicina D; IVADo: Ifosfamida, vincristina, actinomicina D, y doxorubicina; EIR: Estudio Internacional del Rbdomiosarcoma; RT: Terapia de radiación. Modificado de: Gartrell J, Pappo A. Recent advances in understanding and managing pediatric rhabdomyosarcoma. F1000Res. 2020 Jul 8;9:F1000 Faculty Rev-685

Tabla 6. Estratificación de Riesgo y Tratamiento basado en el Grupo de Niños de Oncología y Estudios en Proceso

Grupo de Riesgo	Protocolo	Histología	Fusión	Estado TNM	Grupo EIR	Tratamiento
-----------------	-----------	------------	--------	------------	-----------	-------------

Bajo	ARST 0331	eRMS	n/a	1 1 2	I-II III (Orbitario) I-II	VAC x1 2 semanas, VA x 12 semanas
Intermedio	ARST 1431 (En Proceso)	eRMS	n/a	1	III (No orbitario)	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		eRMS	n/a	3	I-II	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		eRMS	n/a	2 - 3	III	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		eRMS	n/a	4 (edad <10 años)	IV (edad <10 años)	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
		aRMS	+	1 - 3	I - III	VAC/VI +/- TEM x 42 Semanas + CA + Vinorelbina x 23 semanas.
aRMS	-	1-2	I-II + III (Orbitario)	VAC x 12 semanas +VA x 54 semanas		
Alto	ARST 0431	eRMS	n/a	4	IV (edad ≥10 años)	VDC/IosE + VI x 54 semanas
		aRMS	-/+	4	IV	

aRMS: Rbdomiosarcoma alveolar, eRMS: Rbdomiosarcoma embrionario;TNM: Tumor, nódulo y metastasis; CA: Ciclofosfamida; VA: Vincristina y actinomicina D; VAC:Vincristina, Actinomicina D, y ciclofosfamida; VDC: Vincristina, Doxorubicina, y Ciclofosfamida; VI: Vincristina y Iridotecan; Ifos: Ifosfamida y etoposido; EIR: Estudio Internacional del Rbdomiosarcoma;. Modificado de: Gartrell J, Pappo A. Recent advances in understanding and managing pediatric rhabdomyosarcoma. F1000Res. 2020 Jul 8;9:F1000 Faculty Rev-685

RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Paciente	Género	Edad	Subtipo Histológico	Localización	Tamaño	Compromiso Nodal	Metástasis
Paciente 1	F	2a	Embrionario	Infratemporal/ Pterigomaxilar	> 5 cm	No	No
Paciente 2	F	6a	Embrionario	Labio Inferior	> 5 cm	No	No
Paciente 3	M	7a	Embrionario	Oído Medio	> 5 cm	No	No
Paciente 4	M	1a	Alveolar	Cavidad Nasal	< 5 cm	No	Si
Paciente 5	M	6a	Alveolar	Periauricular	> 5 cm	Sí	No
Paciente 6	F	10a	Alveolar	Cavidad Nasal	> 5 cm	No	No
Paciente 7	M	2a	Embrionario	Senos Paranasales	> 5 cm	No	No

Paciente	Género	Edad	Subtipo Histológico	Localización	Tamaño	Compromiso Nodal	Metástasis
Paciente 8	M	7m	Embrionario	Cervical	< 5 cm	No	Si
Paciente 9	M	6m	Alveolar	Fosa Pterigopalatina	> 5 cm	No	No
Paciente 10	M	2a	Alveolar	Carrillo	< 5 cm	No	Si
Paciente 11	M	17a	Alveolar	Senos Paranasales	> 5 cm	No	No
Paciente 12	F	7a	Embrionario	Parotídeo	> 5 cm	No	No
Paciente 13	M	2a	Alveolar	Oído Medio/mastoides	> 5 cm	Sí	Si
Paciente 14	F	2a	Alveolar	Cervical	> 5 cm	Sí	Si
Paciente 15	M	11a	Alveolar	Paladar	< 5 cm	No	No
Paciente 16	M	5a	Embrionario	Oído Medio	> 5 cm	No	No

Abreviaturas. F: Femenino M: Masculino a: años m: meses cm: centímetros.

Tabla 2. Estratificación de riesgo, tratamiento y desenlaces clínicos

Paciente	Clasificación TNM Pre-tratamiento	Grupo Clínico	Estratificación de Riesgo	Línea de Quimioterapia	Radioterapia	Cirugía	Desenlace
Paciente 1	3	3	Intermedio	Primera	Si	BI	Vivo
Paciente 2	1	3	Bajo 2	Segunda	Si	RP	Vivo
Paciente 3	3	3	Intermedio	Primera	Si	BI	Vivo
Paciente 4	4	4	Alto	Tercera	Si	BI	Muerto
Paciente 5	1	3	Intermedio	Primera	Si	EPD	Vivo
Paciente 6	3	3	Intermedio	Primera	Si	BI	Vivo
Paciente 7	3	3	Intermedio	Primera	Si	EPD	Vivo
Paciente 8	4	4	Alto	Primera	Si	EPD	Vivo
Paciente 9	3	3	Intermedio	Tercera	Si	EPD	Vivo
Paciente 10	4	4	Alto	Tercera	Si	RP	Muerto
Paciente 11	2	3	Intermedio	Tercera	Si	EPD	Muerto
Paciente 12	1	3	Bajo 2	Tercera	No	EPD	Muerto

Paciente	Clasificación TNM Pre-tratamiento	Grupo Clínico	Estratificación de Riesgo	Línea de Quimioterapia	Radioterapia	Cirugía	Desenlace
Paciente 13	4	4	Alto	Primera	No	BI	Muerto
Paciente 14	4	4	Alto	Tercera	Si	EPD	Muerto
Paciente 15	1	3	Intermedio	Primera	No	BI	Muerto
Paciente 16	3	2	Bajo 2	Primera	Si	EPD	Vivo

Abreviaturas. EPD: Escisión primaria diferida; BI: Biopsia incisional RP: Resección primaria

Tabla 3. Frecuencia de presentación de variables de estudio

CARACTERÍSTICAS	N 16 Número (%)
GÉNERO	
Masculino	11 (68,7%)
Femenino	5 (31,2%)
EDAD	Mediana
Edad	
SUBTIPO HISTOLÓGICO	
Embrionario	7 (43,7%)
Alveolar	9 (56,2%)
LOCALIZACIÓN	
RMS Parameníngeos	9 (56,2%)
RMS No Parameníngeo	7 (43,7%)
TAMAÑO	
< 5cm	4 (25%)
> 5cm	12 (75%)
COMPROMISO NODAL	
N0	13
N1	3
COMPROMISO METASTÁSICO	
M0	11
M1	5
QUIMIOTERAPIA	
Primera Línea	9 (56,2%)
Segunda Línea	1 (6,2%)

CARACTERÍSTICAS	N 16 Número (%)
Tercera línea	6 (37,5%)
RADIOTERAPIA	
Si	13 (81,2%)
No	3 (18,7%)
CIRUGÍA	
Biopsia Incisional	6 (37,5%)
Resección Primaria	2 (12,5%)
Re-excisión Pretratamiento	0
Excisión Primaria Diferida	8 (50%)

Tabla 4. Secuelas presentadas por los pacientes vivos luego de manejo multimodal

PACIENTE	SECUELA
Paciente 2	Microstomia
Paciente 3	Hipoacusia, parálisis facial, úlcera córnea
Paciente 7	Talla baja, sinequia septoturbinar
Paciente 8	Parálisis diafragmática, neumopatía pulmonar crónica
Paciente 9	Hipoacusia
Paciente 16	Hipoacusia

Imagen 1. A. RMN corte coronal en secuencia de T1. B. RMN corte axial en secuencia de T2

