



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS
EN NIÑOS CON RABDOMIOSARCOMA**

**PRESENTADA POR
MARÍA LILIANA VÁSQUEZ PONCE**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

LIMA – PERÚ

2014



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS
EN NIÑOS CON RABDOMIOSARCOMA**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTADA POR

MARÍA LILIANA VÁSQUEZ PONCE

LIMA - PERÚ

2014



**FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS
EN NIÑOS CON RABDOMIOSARCOMA**

ASESOR DE TESIS

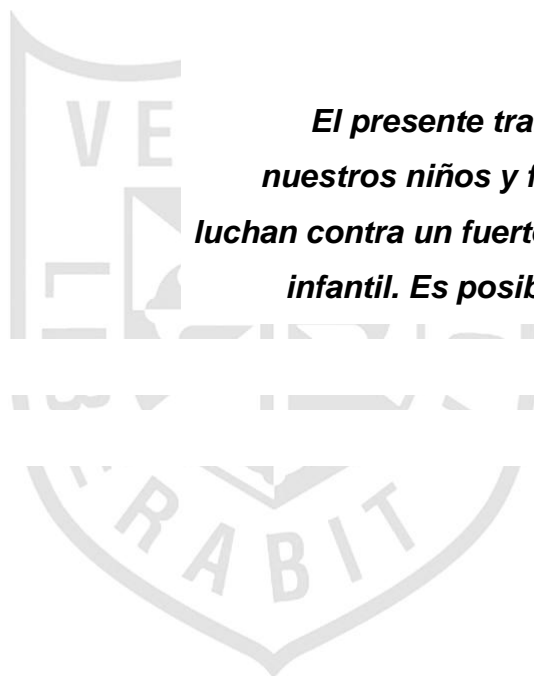
DRA JENNY GERÓNIMO MEZA

Oncóloga pediatra

**Jefe del Departamento de Oncología y Radioterapia,
Hospital Rebagliati Martins**

MIEMBROS DEL JURADO





***El presente trabajo está dedicado a
nuestros niños y familias que día a día
luchan contra un fuerte enemigo: el cáncer
infantil. Es posible vencer al gigante.***

AGRADECIMIENTOS

A Dios y todas sus manifestaciones



INDICE

RESUMEN

CAPÍTULO I INTRODUCCION

CAPÍTULO II MATERIAL Y METODO

CAPÍTULO III RESULTADOS

CAPÍTULO IV DISCUSION

CAPÍTULO V CONCLUSIONES

CAPÍTULO VI RECOMENDACIONES

CAPÍTULO VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

CAPÍTULO VIII ANEXOS

RESUMEN

Introducción: El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de partes blandas más común en niños. Existe muy poca información sobre esta enfermedad en nuestro país.

Objetivo: Estudiar los factores clínico-epidemiológicos asociados al pronóstico en niños menores de 18 años con diagnóstico de RMS atendidos desde enero 2000 hasta diciembre 2010 en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Rebagliati-EsSalud.

Materiales y método: Estudio observacional de tipo retrospectivo. Se recogió datos de todos los casos con diagnóstico de RMS atendidos en los años 2000 al 2010.

Resultados: Fueron registrados 28 casos de niños con RMS. La relación hombre: mujer fue de 1:1. La localización del tumor primario más frecuente fue en cabeza y cuello (42%), seguido de genito-urinario (35,7%), extremidades (7,1%) y cerebro (7,1%). El promedio de edad fue de 7.3 (rango, 7 meses a 17 años). El patrón histológico más frecuente fue el subtipo embrionario (53,6%), seguido del alveolar (25%). Siete pacientes (25%) tenían enfermedad metastásica al debut. Todos los pacientes recibieron quimioterapia, y el 67,8% recibió además radioterapia. Solo la presencia de bordes quirúrgicos comprometidos y tener al menos una recaída fueron factores estadísticamente significativos para mayor mortalidad. La sobrevida global y libre de eventos a los 5 años fue del 59.7% y 45,1% respectivamente.

Conclusión: Una resección quirúrgica incompleta y presentar al menos una recaída, fueron factores de mal pronóstico. Es necesario fomentar estudios prospectivos y multicéntricos a fin de determinar con mayor precisión los factores que afecten la mortalidad en niños con Rabdomiosarcoma.

ABSTRACT

Background: Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most frequent soft tissue sarcoma in children. There is little information about this pathology in our country.

Objective: To describe the clinical and epidemiologic characteristics associate with prognosis of all cases of childhood rhabdomyosarcomas treated in the Pediatric Oncology Unit of Rebagliati Hospital since January 2000 until December 2010.

Materials and methods: A retrospective study of the data of all cases of childhood RMS recorded from January, 2000 to December, 2010.

Results: Twenty-eight cases of pediatric rhabdomyosarcomas were recorded. The male: female ratio was 1:1. The most common anatomical sites were head and neck (42%), genito-urinary regions (35,7%), extremity (7,1%) and brain (7,1%). The average of age was 7,3 years (range, 7 months to 17 years). The most common histological subtype was the embryonal type (53.6%), followed by alveolar (25%). Twenty-five percent of cases had distant metastases at onset. All patients received chemotherapy and 62,5% of cases also received radiotherapy. Incomplete surgical resection with positive margins and at least one relapse event were associated to worse prognosis. Five year overall and free-event survival were 59.7% y 45.1% respectively.

Conclusion: Incomplete surgical resection of tumor and any site relapse were associated to worse prognosis in children with RMS. There is needed prospective and multicentric studies for a better identifying of factors related to survival.

CAPÍTULO I. INTRODUCCION

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. Descripción de la realidad problemática

Los sarcomas de partes blandas son un grupo heterogéneo de tumores derivados de la célula mesenquimal primitiva, de los cuales los rabdomiosarcomas (RMS) representan el grupo de sarcoma de partes blandas más frecuentes en niños y tienen un pronóstico variable.

Existen diversos factores clínico-epidemiológicos que tendrían relación con la respuesta al tratamiento y por lo tanto al pronóstico de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de Rabdomiosarcoma.

Se requiere una estimación pronóstica inicial más adecuada para asegurar que los pacientes de buen pronóstico no sean sobre tratados y para identificar a los de peor pronóstico que requieren un tratamiento más agresivo. La histología, el estadio, la afectación ganglionar, el tamaño, la localización, y la edad son los factores pronósticos más importantes.

El conocimiento del fenómeno biológico implicado en tumores sólidos se está convirtiendo en un aspecto cada vez más importante para la comprensión del comportamiento de una variedad de tumores. Esto, juntamente con la disponibilidad de recientes tecnologías poderosas y nuevos reactivos para estudios biológicos moleculares y celulares, nos ayudarían también a identificar factores de riesgo dentro del grupo del pacientes afectados con esta enfermedad.

Los datos sobre factores clínicos y epidemiológicos en pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma en nuestro medio y su asociación con el pronóstico y grado de respuesta al tratamiento no son bien conocidos.

1.1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son los factores clínico-epidemiológicos que intervienen en el pronóstico en los pacientes con rabdomiosarcoma infantil

atendidos desde enero 2000 hasta diciembre 2010 en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Rebagliati-Es salud?

1.1.3. Objetivos de la investigación

General:

- Estudiar los factores clínico-epidemiológicos asociados al pronóstico en pacientes con diagnóstico de rhabdomyosarcoma menores de 18 años atendidos desde enero 2000 hasta diciembre 2010 en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Rebagliati-Es salud.

Específicos:

- Precisar la asociación entre las características clínicas y epidemiológicas y la respuesta al tratamiento de Rhabdomyosarcoma infantil.
- Comparar la respuesta al tratamiento multimodal en los pacientes según el grado histológico, volumen tumoral y estadio clínico.
- Establecer la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes a los 2 años
- Identificar una asociación entre las características clínicas y epidemiológicas con el estatus del paciente al momento del estudio.
- Precisar una relación entre tamaño tumoral inicial, estadio clínico y grado histológico según el estatus clínico del paciente al momento del estudio.

1.1.4. Justificación de la investigación

Es necesario conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de rhabdomyosarcoma infantil y evaluar su relación con la respuesta al tratamiento y pronóstico con la finalidad

de establecer grupos de riesgo de tratamiento, basados en datos propios de nuestra epidemiología.

El Rbdomiosarcoma, siendo una neoplasia que se cree que se origina a partir de células mesenquimales primitivas determinadas a la formación de músculo estriado, puede debido a esto localizarse en cualquier parte del cuerpo y tener manifestaciones clínicas muy diversas.

Es por ello, que se requieren estudios en un inicio de tipo descriptivo y posteriormente de tipo analítico, que incrementen el conocimiento sobre esta patología y relacionen de manera objetiva los factores que intervienen en el pronóstico.

Esta información sería útil e indispensable para intensificar estrategias de manejo en pacientes que tengan factores pronósticos adversos, con mayor probabilidad de muerte o recidiva; así como establecer tratamientos más conservadores y que acarreen menores efectos adversos a corto y largo plazo en los pacientes con buen pronóstico.

1.1.5. Limitaciones del estudio

Este estudio ha sido diseñado con el objetivo de describir las características clínicas y epidemiológicas halladas en los pacientes con diagnóstico de rbdomiosarcoma infantil; hallando una relación entre estas variables y el pronóstico brindado como estándar o convencional.

Sin embargo, la relación hallada mediante las variables elegidas en el presente estudio no representa una relación causal o directa, siendo necesario realizar posteriormente un estudio de tipo analítico donde si sea posible establecer una relación de tipo causal.

La población en estudio, esto es, el número total de individuos que cumplen con los criterios de inclusión es una fortaleza de la presente tesis.

1.1.6. Viabilidad del estudio

Este estudio tiene todas las condiciones de viabilidad técnica, académica y ética, ya que será evaluada por la Oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Nacional Rebagliati Martins; el comité evaluador del área de postgrado de la Universidad San Martín de Porres; y aprobada por el grupo de profesionales que integran la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional Rebagliati Martins.

1.2. MARCO TEORICO

1.2.1. Antecedentes de la investigación

Mandong et al, en el artículo *Childhood_rhabdomyosarcoma: a review of 35 cases and literature* (2011), revisaron 35 casos de rhabdomyosarcoma infantil según su patrón histológico.

Los autores concluyen que el tipo histológico más frecuente dentro del grupo de rhabdomyosarcoma fue el embrionario, asociándose a un mejor pronóstico. La localización más común fue de cabeza y cuello; y la proporción más alta de casos se encontraba en las edad de 6-15 años. (1)

Moretti et al, en el artículo *Rhabdomyosarcoma of the head and neck: 24 cases and literature review* (2010), describieron a las variedades clínicas y biológicas del rhabdomyosarcoma en un análisis retrospectivo de 24 pacientes tratados en un hospital durante el periodo de 14 años.

En este artículo todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia de altas dosis, más del 60% recibió además radioterapia y casi un 17% fue sometido a una intervención quirúrgica.

Se evidencio que el tratamiento multimodal individualizados debe ser realizado en estos pacientes. (2)

Zhao et al, en el artículo *Childhood rhabdomyosarcoma: a retrospective review of 23 cases* (2011), estudiaron la distribución según edad y sexo de los casos de rhabdomiosarcoma infantil.

Observaron que el lugar más común fue de cabeza y cuello, luego extremidades, genitourinario y cerebro. La supervivencia global a los dos años fue del 63% y fue más alta en el grupo que se trató con cirugía y radioterapia. Todos los pacientes recibieron quimioterapia. (3)

Abd El. Aal et al, en el artículo *Rhabdomyosarcoma: the experience of the pediatric unit of Kasr El-Aini Center of Radiation Oncology and Nuclear Medicine (NEMROCK) (from January 1992 to January 2001)* (2006), estudian la respuesta tumoral al momento de la evaluación a las 8 semanas siendo de mejor pronóstico el subtipo histológico embrionario, edad menor de 10 años y localización favorable.

Dentro de los demás factores pronósticos fue el más representativo la posibilidad de realizar una resección tumoral sin márgenes quirúrgicos comprometidos de manera microscópica como macroscópica. (4)

Company et al, en el artículo *Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute* (2011) identificaron en 60 niños con diagnóstico de rhabdomiosarcoma y evaluaron su edad, género, raza, tipo histológico, tumor primario y estadio tumoral al debut.

El sitio de tumor primario ($P=0.0003$), y la histología ($P=0.05$) se asociaron significativamente con una mayor supervivencia luego de recurrencia. Las variables edad, género y afectación de ganglios linfáticos no afectaron la supervivencia a los 5 años pero el tipo y tiempo de recurrencia así como su relación la terapia ($P=0.0002$), se asociaron con una mayor supervivencia. (5)

. Flamant et al, en el artículo *Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children: trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) preliminary results* (1985) realizaron el estudio SIOP 75, el cual se llevó a cabo entre 1975 y 1984 y comparó el tratamiento con el régimen VAC antes o después de la terapia local definitiva.

Aunque no hubo diferencias entre las dos ramas del estudio (Supervivencia Global = 52%), los pacientes que recibieron quimioterapia inicial seguida de tratamiento local lograron una supervivencia similar con tratamiento local menos agresivo y previsiblemente con menos secuelas.(6)

Rodary et al, el estudio *Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology MMT84* (1998) realizaron el estudio MMT 84, que siguió la estrategia de quimioterapia inicial intensificada (IVA, IFO 6 g/m²/curso, VCR y ACT-D) para intentar reducir o evitar la terapia local para pacientes que lograban remisión completa (RC) con la quimioterapia con o sin cirugía conservadora.

Los pacientes que lograban RC con quimioterapia +/- cirugía no recibían radioterapia o cirugía más extensa. Aquellos que lograban solo remisión parcial (RP) requerían tratamiento local, o si no era posible, quimioterapia de segunda línea.

Solo los pacientes de más de 5 años con tumores parameningeos, y los de más de 12 años con tumores de cualquier localización, recibían radioterapia sistemáticamente. (7)

Oberlein et al, en el estudio *Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop* (2001) publicaron el estudio MMT 89 con el objetivo de mejorar el pronóstico de los niños con RMS no metastático y continuar reduciendo el uso sistemático del tratamiento local para reducir, cuando fuese posible, las consecuencias del tratamiento local.

En pacientes con muy buen pronóstico (tumor completamente resecado en localización favorable) se intentaron reducir aún más las secuelas del tratamiento obviando el uso de agentes alquilantes. Se consiguió RC en el 93% de los pacientes. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fueron 71% y 57%, respectivamente. La supervivencia global no fue significativamente mayor que la obtenida en el estudio previo MMT 84 pero el 49 % de los supervivientes (33% de todos los pacientes) se curaron con una terapia local limitada. (8)

Anderson et al, en el estudio *International study of characteristics and outcome of patients with primary rhabdomyosarcoma of the bladder / prostate* (2001) evidenciaron que en estadios bajos, la reducción de la duración e intensidad del tratamiento mantenía la supervivencia global en pacientes tratados con dos fármacos (VCR y ACT-D) durante 2 ciclos comparados con controles históricos tratados en el MMT 84 con tres fármacos (IFO adicional) durante 6 ciclos, aunque la supervivencia libre de evento fue peor (67% vs. 85%).

Hubo una mejoría en la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar loco-regional (SIOP Estadio III) tratados con 6 fármacos (incluyendo antraciclinas) en MMT 89, comparado con los tratados con IVA en MMT 84 (SG a los 5 años 60% comparada con 42%).

Para los niños más pequeños (<3 años) con enfermedad parameningea, los resultados del MMT 89 demostraron que la supervivencia de estos pacientes en los que la radioterapia se retrasaba no era significativamente peor que la de los pacientes que recibían radioterapia sistemática.

A pesar de ello a práctica totalidad de los pacientes que sobrevivieron recibieron radioterapia (sólo 3/27 pacientes se curaron sin radioterapia). La cuestión de si el retraso en la radioterapia tiene efectos beneficiosos a largo plazo está aún por resolver. (9)

Koscielniak et al, en el estudio *Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study*.(1992), describieron en el estudio CWS-81 a pacientes que recibieron un régimen de quimioterapia con 4 fármacos: Vincristina, Actinomicina-D, Doxorubicina, y un agente alquilante: Ifosfamida.

La substitución de CFM por IFO mejoró la respuesta en pacientes con residuo macroscópico aumentando la proporción de pacientes con 2/3 o más de reducción en el volumen tumoral. No se observó sin embargo una clara mejoría en la supervivencia libre de evento y supervivencia global.

Debido a la falta de mejoría y al incremento de la nefrotoxicidad se decidió reintroducir CFM en lugar de IFO en el estudio CWS-91 en los grupos de pacientes de mejor pronóstico. (10)

Harms et al, en el estudio *Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86* (1999), observaron en el estudio CWS-91 también se intensificó la quimioterapia en los pacientes de mal pronóstico añadiendo VP16 a la combinación VAIA (ciclo EVAIA). Los resultados no mostraron una mejoría significativa, en particular no se modificó la tasa de recurrencias locales.

La intensificación de la quimioterapia no redujo el número de pacientes que requirieron radioterapia: la proporción de pacientes irradiados fue similar en los 3 estudios, CWS-81: 77%, CWS-86: 79% y CWS-91: 85%. (11)

Carli et al, en el estudio *Childhood Rhabdomyosarcoma: Results of the Italian Cooperative study RMS88* (1998) realizaron un estudio italiano, con el objetivo de identificar pacientes de bajo riesgo en los que se podía reducir el tratamiento y pacientes en los que se requería intensificar el mismo.

A pesar de las variaciones en los regímenes de quimioterapia en los diferentes protocolos, la filosofía de tratamiento fue muy parecida entre

los protocolos italianos primero (RMS79) y segundo (RMS88). Se basaba en a) cirugía conservadora o biopsia al diagnóstico; b) quimioterapia inicial de acuerdo con los diferentes regímenes adoptados; c) evaluación de la respuesta tras los 3-4 primeros ciclos de quimioterapia; d) segunda cirugía en caso de enfermedad residual; e) quimioterapia adyuvante tras la cirugía radical inicial o retardada; y f) radioterapia en pacientes con enfermedad persistente.

En el estudio RMS 88 la SLE a los 5 años fue 82%, 72%, y 59% en los pacientes del Grupo I, II, y III respectivamente. La SLE y la SG de todos los pacientes a los 5 años fueron 65.6% y 74% respectivamente. Esto representa una mejoría respecto al RMS79 (SLE a 5 años 53.5 y SG 64%).

Los pacientes más beneficiados fueron: histología embrionaria, localización parameningea, tumores grandes e invasivos (> 5 cm y T2), ganglios negativos (12).

Ferrari et al, en el estudio *Paratesticular rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German Cooperative Group* (2002) realizaron un estudio conjunto ICG/CWS sobre RMS paratesticular, el cual confirmó el buen pronóstico de pacientes con enfermedad localizada (supervivencia a 5 años 94.6%). Los factores pronósticos más importantes fueron la invasividad del tumor, el tamaño, la resectabilidad, la afectación ganglionar y la edad.

Esto permitió la identificación de pacientes de bajo riesgo que podían ser tratados con VA. La histología alveolar no tuvo un impacto adverso en el pronóstico de estos pacientes (supervivencia a 5 años 93.3% vs. 88.1% en RMS no alveolar). (13)

Crist et al, en el estudio *The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*. (1995), realizaron un estudio donde a los pacientes en estadio III, se realizaba la intensificación del tratamiento al aumentar la dosis acumulativa de los fármacos y el cambio de VAC estándar a VAC intenso. Esto mejoró la supervivencia del 52% en IRS-I a 74% en IRS-III 15. No se observaron beneficios claros de la adición de Doxorubicina.

En este ensayo IRS se ha reconocido otros factores pronósticos y usado para decidir el tratamiento, en particular la histología, la localización y el tamaño. (14)

1.2.2. Bases teóricas

1.2.2.1. Definición

Los rhabdomiomas son tumores sólidos que pueden emerger de varios lugares y reemplazar la grasa, tejido fibroso y músculo. Representan el 7% de los tumores sólidos infantiles.

Es el tumor de partes blandas más frecuente en la infancia. La mayoría en niños menores de 6 años, con predominancia de varones (H/M= 1,5). Es más común en cabeza y cuello; y cuando son de orbita generalmente son embrionarios. Cerca del 80% de los RMS genitourinario son embrionarios también.

Existen factores de riesgo como la exposición dentro de útero, status socioeconómico bajo, antibióticos precoz en la vida, madres adictas a drogas.

1.2.2.2. Síndromes asociados

Se asocia a síndromes hereditarios:

- Síndrome de Li-Fraumeni: predisposición de varios tipos de cáncer que incluye sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, adrenocortical y tumor cerebral, leucemias, y cáncer de mama. Se asocia a mutación del gen supresor de tumores p53.

- Síndrome de Beckwith-Wiedemann: condición de hipercrecimiento fetal que se asocia a Tumor de Wilms, RMS, hepatoblastoma y carcinoma adrenocortical. La mutación se da en el 11p15, el locus del factor de crecimiento similar a la insulina. [IGF-II]

- Síndrome Costello (faciocutaneo-esquelético): retraso del crecimiento intrauterino, macrocefalia, piel laxa, cardiomiopatía no progresiva, papilomatosis, cáncer (RMS, epiteloma, cáncer de vejiga y schwannoma vestibular). Se asocia a mutación en el protooncogen HRAS.
- Neurofibromatosis: 20 veces más riesgo que la población general.

1.2.2.3. Anatomía Patológica

Según su histología son similares a los tumores de célula redonda azul como linfoma, osteosarcoma de células pequeñas, condrosarcoma mesenquimatoso y tumores de la familia de sarcoma de Ewing. Es necesario la inmunohistoquímica, genética molecular o técnicas ultraestructurales para definir el diagnóstico.

El 99% de los RMS tiñen para desmina policlonal, actina específica del músculo, miogenina y mioglobina. Por otro lado, el CD99 es un marcador sensible para los tumores Ewing (positivo débil en el 15% de RMS).

La clasificación internacional de RMS los divide en cuatro grupos:

- RMS botroides y leiomiomatoso, ambos menos comunes que el RMS embrionario y se asocia a mejor pronóstico. La variante botroides del RMS embrionario (sarcoma botroides) toma su nombre por la apariencia de "uvas". La masa polipoidea crece dentro de la pared de la vejiga o vagina y se observa casi siempre en lactantes.
- RMS embrionario, con un pronóstico intermedio. Es el más común (59% total)
- RMS alveolar (variante clásico y sólido), con peor pronóstico. Es necesario que la lesión tenga más del 50% del componente alveolar para ser definido como tal.
- Sarcoma indiferenciado, de mal pronóstico.

1.2.2.4. **Biología molecular**

Los RMS de tipo alveolar y embrionario reflejan diferentes mecanismos biológicos.

RMS alveolar: una traslocación entre el brazo largo del cromosoma 2 y 13, $t(2;13)(q35;q14)$, genera el gen PAX3 (que normalmente funcionan como un regulador de transcripción durante el desarrollo neuromuscular temprano) junto con el gen FKHR (FOXO1), un miembro de la familia de factores de transcripción. Otra traslocación más rara es la $t(1;13)(p36;q14)$, que genera un gen diferente, el gen PAX7 del cromosoma 1. Mediante un examen de PCR-RT se pueden detectar la presencia de genes de fusión, que usualmente apoyan el diagnóstico de RMS alveolar.

RMS Embrionario: la mayoría tienen pérdida de heterocigocidad (LOH) en el locus del 11p15, el sitio del gen del IGF-II, cuyo alelo paterno es el único activo durante la transcripción. Se genera sobreproducción de IGF-II, que estimula el crecimiento de estos tumores in vitro (situación similar observada en el RMS alveolar). El mecanismo responsable se desconoce.

1.2.2.5. **Factores pronósticos**

Se ha visto que algunos subtipos tienen importancia pronóstica. En 1995 patólogos de diferentes grupos cooperativos acordaron una nueva clasificación que identificaba los subtipos con significación pronóstica¹. Los subtipos más importantes identificados eran:

- 1) mejor pronóstico: RMS botroides, de células fusiformes o leiomiomatoso;
- 2) pronóstico intermedio: RMS embrionario;
- 3) mal pronóstico: RMS alveolar y su variante alveolar sólida.

Esta clasificación no incluye la variedad pleomórfica ya que raramente es observada en niños.

Los estudios moleculares han identificado dos alteraciones cromosómicas características en el RMS: las traslocaciones recíprocas

t(2;13)(q 35; q14) o t(1;13)(p36;q14) en RMS alveolar, mientras que en el RMS embrionario se han descrito pérdidas en el cromosoma 11p15.5 3.

1.2.2.6. Estadiaje

Se han elaborado diferentes sistemas de estadiaje para clasificar el RMS en categorías en las cuales se puede planear el tratamiento y predecir el pronóstico. Las más ampliamente utilizadas son la clasificación TNM pre-tratamiento y el sistema de estadiaje postoperatorio del sistema de agrupación IRS (ver Anexos I y II). A pesar de esto, con la evolución del tratamiento y los resultados de los ensayos, se ha usado una nueva y más compleja categorización para adaptar mejor el tratamiento al riesgo de recaída.

La nueva agrupación según el riesgo intenta tener en consideración todos los factores que han mostrado ser pronósticamente importantes. Los más importantes son Estadio, Localización e Histología. Son también interdependientes entre ellos, por ejemplo, los tumores orbitarios son casi exclusivamente embrionarios, y los de extremidades son de predominio alveolar.

El tamaño del tumor tiene una importancia similar a la de otros sarcomas de partes blandas. Recientemente se ha identificado la edad como factor pronóstico adicional siendo los niños de mayor edad (>10 años) los de peor pronóstico.

1.2.2.7. Tratamiento

En el tratamiento de los niños con RMS es necesario un tratamiento multimodal que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. El momento óptimo y la intensidad de dichas modalidades terapéuticas deben ser guiados en función de los factores pronósticos y teniendo en cuenta los efectos secundarios del tratamiento.

Es necesario el control local para curar a los niños con RMS y esto puede conseguirse con cirugía y/o radioterapia. Se recomienda una actitud conservadora y la resección tumoral o la radioterapia se administran teniendo en cuenta la efectividad de la quimioterapia en la reducción del tumor. En el RMS se ha probado la efectividad de diversas combinaciones de fármacos. Los regímenes usados con mayor frecuencia son: VAC (Vincristina, Actinomicina D, ciclofosfamida), VACA (VAC más adriamicina alternando con actinomicina D), IVA (igual que VAC, pero con ifosfamida sustituyendo a ciclofosfamida) y VAIA (IVA con adriamicina alternando con actinomicina D).

Los tratamientos multidisciplinarios de acuerdo con las diferentes estrategias y regímenes de quimioterapia se han testado en varios ensayos clínicos llevados a cabo por los mencionados grupos cooperativos.

La filosofía subyacente a los estudios de la SIOP ha sido el uso de quimioterapia primaria más intensiva en un intento de reducir, cuando es posible, el uso sistemático de la terapia local (cirugía o radioterapia). El objetivo ha sido reducir el riesgo de efectos secundarios importantes tanto funcionales como cosméticos, manteniendo una supervivencia global satisfactoria

El tratamiento de los pacientes con RMS sigue evolucionando y debe ser adaptado constantemente a medida que emergen nuevas evidencias de los diferentes ensayos clínicos. Por lo tanto no se puede aún definir un tratamiento estándar para estos pacientes. Este proceso ha mejorado la supervivencia en las últimas décadas y debería continuar en el futuro.

1.2.2.8. Pronóstico

El pronóstico de los niños con rhabdomyosarcoma localizado ha mejorado notablemente desde introducción de tratamientos multimodales coordinados. Las tasas de curación han mejorado desde el 25% a principios de la década de los setenta, cuando se empezó a utilizar la quimioterapia, hasta aproximadamente el 70% en los últimos años.

Los grupos cooperativos de Europa y Norteamérica han jugado un papel crucial en esta mejoría. Han optimizado el tratamiento de los niños con RMS regulando la complejidad del tratamiento en función de factores pronósticos como la localización, el estadio y el subtipo histológico.

El papel de la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia en los diferentes grupos de riesgo ha sido explorado en una serie de ensayos multicéntricos a ambos lados del Atlántico.

En el caso del Rbdomiosarcoma metastático, un análisis retrospectivo de todos los estudios europeos mostró una tasa de supervivencia del 20%. Los últimos estudios cooperativos europeos, MMT4.89 y MMT4.91, se cerraron en 1995. El objetivo principal del estudio MMT4.89 (mayo 89-junio 91) era aumentar la tasa de RC y la supervivencia utilizando un nuevo régimen quimioterápico compuesto por epirrubicina, carboplatino y vincristina como tratamiento de primera línea. Se administraron cuatro ciclos de 9 semanas de tratamiento, evaluándose la respuesta del tumor en las semanas 3, 9 y 18. En caso de enfermedad residual en la semana 18. Se recomendaba tratamiento local de la enfermedad residual en la semana 18.

El estudio MMT4.91 (julio 91 – agosto 95) mantuvo los objetivos del estudio MMT4.89, aunque examinó de manera más específica el papel de la quimioterapia a altas dosis, por lo común utilizando Melfalán, con rescate con trasplante autólogo de médula ósea y, posteriormente, con células progenitoras de sangre periférica. Los pacientes en RC antes del tercer ciclo de quimioterapia eran elegibles para recibir quimioterapia de consolidación a altas dosis en lugar del cuarto ciclo de tratamiento convencional.

En los dos estudios entró un total de 161 pacientes; los tipos tumorales eran: 42% alveolar y 58% embrionario, siendo la localización más frecuente del tumor primario los miembros. La nueva combinación quimioterápica formada por carboplatino, epirrubicina y vincristina mostró ser eficaz en los niños de nuevo diagnóstico con RMS metastásico. Se alcanzó un 31,5% de RC en la semana 18, alcanzando el 70,8% de los pacientes una RC durante el tratamiento (58% en el grupo de alto riesgo) con la adición de tratamiento local. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a los

3 años de todos los pacientes fueron del 20,8% y 29%, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron quimioterapia a altas dosis y los que no la recibieron, con una SLP a los 3 años del 32% frente al 24%. Los lugares de recidiva en los pacientes que alcanzaron una RC fueron de tipo local (22%) y local y metastásica (43%).

El análisis ulterior de esta población de pacientes revela dos grupos de riesgo distintos. Los pacientes < 10 años de edad sin afectación de médula ósea presentaron a los 2 años una SG y una SLE del 69% y 45%, mientras que el muy pequeño grupo de aquellos que eran metastásicos como consecuencia solamente de afectación ganglionar a distancia presentaron una supervivencia a los 2 años del 100%, independientemente de su edad. Los pacientes > 10 años de edad, o con afectación ósea o de médula ósea, constituyeron un grupo de muy alto riesgo (que supuso el 70% de la población con metástasis a distancia), con una SG y una SLE a los 2 años del 20% y 14%, respectivamente, cuando portaban un factor de riesgo, pero estas cifras fueron del 13% y 0%, respectivamente, en el caso de más de un factor de riesgo.

1.2.3. Definiciones conceptuales

- i) **Rabdomiosarcoma:** Neoplasia maligna mesenquimal diagnosticada mediante biopsia abierta o por aguja fina por histología. Deberá establecerse anatomo-patológicamente. Se recomienda la biopsia quirúrgica abierta, ya que permite disponer de mayor cantidad de tejido para los procedimientos diagnósticos, los estudios biológicos y la revisión central. La biopsia abierta es obligatoria si la biopsia inicial con aguja no fuera concluyente. En raras ocasiones, el diagnóstico podrá determinarse por del estudio citológico de un derrame maligno o de un aspirado de médula ósea.
- ii) **Patrón histológico:** definido según la evaluación de la muestra histológica. Puede ser de tipo embrionario, alveolar, botroides o indiferenciado. Nótese que debe existir una correlación clínica. Las

muestras deben contener más de un 50% de tipo histológico definido para ser catalogadas como tal.

- iii) **Respuesta completa:** Luego de la evaluación en la semana 8 de quimioterapia los pacientes son sometidos a exploración física y por imágenes (tomografía o resonancia magnética). El tumor primario muestra una desaparición completa y no existen nuevas lesiones.
- iv) **Respuesta parcial:** Luego de la evaluación en la semana 8 de quimioterapia los pacientes son sometidos a exploración física y por imágenes (tomografía o resonancia magnética). Existe una disminución del volumen tumoral en más de un 20%.
- v) **Progresión de enfermedad:** Durante la primera evaluación y/o durante el curso del tratamiento se evidencian nuevas lesiones no halladas al debut y/o el volumen tumoral se ha incrementado en más de 20%.
- vi) **Enfermedad estable:** Luego de la evaluación en la semana 8 de quimioterapia los pacientes son sometidos a exploración física y por imágenes (tomografía o resonancia magnética). El volumen tumoral inicial ha disminuido en menos de un 20% o ha aumentado en menos de un 20% y no existen nuevas lesiones.
- vii) **Marcador tumoral:** patrón bioquímico evaluado mediante su concentración sérica al debut, evaluación de la semana a la semana 8 y final de tratamiento. Su concentración sérica se correlaciona con el volumen tumoral y actividad metabólica neoplásica.
- viii) **Sobrevida global:** Porcentaje de pacientes que viven en un período de tiempo (medido en años) sin diferenciar su estatus de recaída o progresión de enfermedad.

- ix) **Sobrevida libre de enfermedad:** Porcentaje de pacientes que viven en un periodo de tiempo (medido en años) y no presentan datos clínicos de recaída o progresión de enfermedad.
- x) **Recaída:** pacientes que luego de haber alcanzado una respuesta completa, presentan nuevas lesiones en lugares ya conocidos y/o nuevas localizaciones.
- xi) **Localización:** Favorable = órbita, GU no-vejiga próstata (Ej. paratesticular y vagina/útero) y cabeza y cuello no PM; y Desfavorable = todas las demás localizaciones (parameningea, extremidades, GU vejiga-próstata y “otras”)



CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODO

2.1. Diseño metodológico

El presente estudio es un estudio observacional de tipo retrospectivo descriptivo.

2.2. Población y muestra

Se registraron los datos de todos los pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de Rbdomiosarcoma atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo desde enero del 2000 hasta diciembre del 2010.

2.3. Operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa discreta	Menor de 10 años Mayor de 10 años	Según la edad al momento del diagnóstico
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según el sexo biológico.
Patrón histológico	Cualitativa nominal	Embrionario Alveolar Botroides Indiferenciado	Según la descripción histológica del médico patólogo.
Lugar del tumor primario	Cualitativa nominal	Cabeza y cuello Genitourinario Otro	Según la localización del tumor primario
Tamaño tumoral	Cuantitativa discreta	Menor de 5 cm Mayor de 5 cm	Según el volumen tumoral: producto de los diámetros máximos x 0.5

Grado de respuesta a la quimioterapia	Cualitativa nominal	Respuesta completa (RC) Respuesta parcial (RP) Enfermedad estable (EE) Progresión de enfermedad (PE)	Según la evaluación de la respuesta con mediciones por tomografía y/o resonancia a las 8 semanas de tratamiento.
Estatus	Cualitativa nominal	Vivo sin enfermedad (VSE) Vivo con enfermedad (VCE) Fallecido Perdido	Según la valoración del paciente al momento del estudio
Estadio de la enfermedad	Cualitativa ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Según la evaluación al momento del debut
Presencia de metástasis al debut	Cuantitativa nominal dicotómica	Si hay metástasis No hay metástasis	Según la presencia de lesiones a distancia evidenciables por imágenes o invasión de medula ósea al momento del diagnóstico

2.4. Técnica de recolección de datos

Este estudio se realizó en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD. Los datos se recogieron mediante un formulario impreso donde se registraron todas las variables descritas a mano luego de revisar las historias clínicas de los pacientes, las cuales fueron proporcionadas por el personal de archivo de historias clínicas de Medicina de adultos y de Pediatría en coordinación con la Jefatura de Capacitación y Docencia del hospital.

Posteriormente se ingresaron los datos a una base de datos en Microsoft Excel para su análisis.

2.5. Técnica de procesamiento de la información

Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico SPSS 19 (SPSS Statistics) usando las mediciones de frecuencia, análisis descriptivos y análisis de chi cuadrado.

El análisis de supervivencia global y libre de enfermedad se estableció mediante las curvas de Kaplan-Meier.

2.6. Aspectos éticos

Se guardó la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes en estudio.

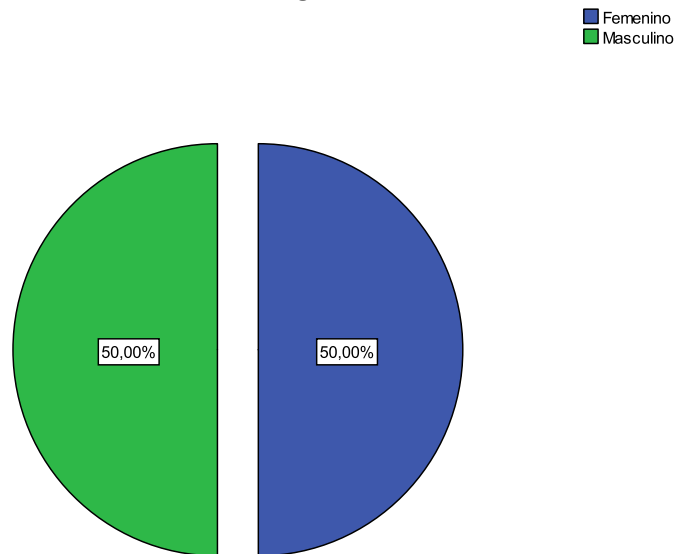
CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se estudiaron 28 niños con diagnóstico de Rbdomiosarcoma atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Rebagliati en el periodo del año 2000 al 2010 (Tabla N°1). La edad promedio fue de 7,367 +/- 5,68 años, que varía de 0,7 a 17 años y en igual proporción en el sexo masculino y femenino (50 %) (Gráfico 1). La mortalidad total de la muestra fue del 25% (7 casos).

Tabla N°1. Rbdomiosarcoma en niños: Características demográficas

Características	Nro.	%
Pacientes	28	
Edad Media	7,367	+/- 5,68
Mínimo	0,7 años	
Máximo	17 años	
Sexo		
Masculino	14	50 %
Femenino	14	50 %
Tamaño del tumor	5,86	+/- 2.92 (1 – 13 cm.)
Mortalidad	7	25%

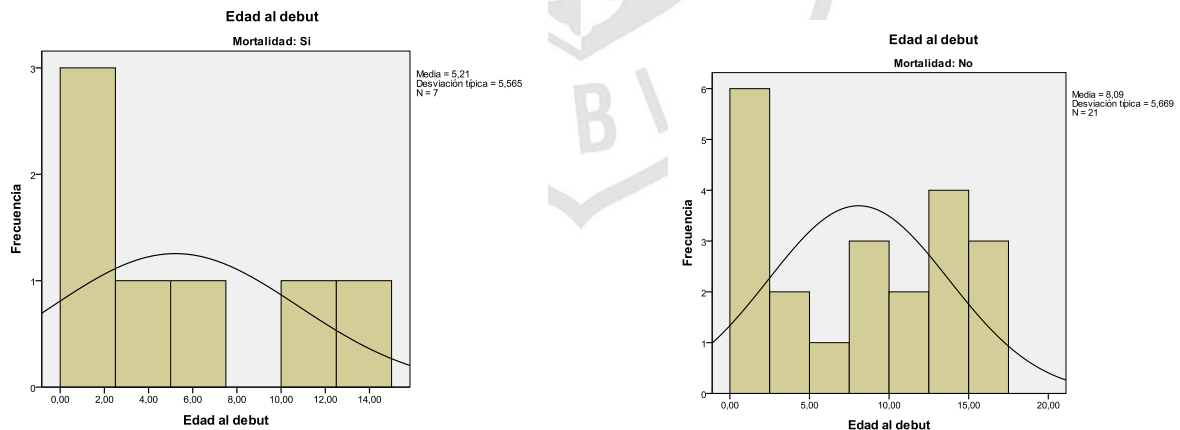
Gráfico N°1. Rbdomiosarcoma según sexo: Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Rebagliati-Es salud



Fuente: Datos de la investigación

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de Rbdomiosarcoma y mortalidad positiva fue de 5,21 +/- 6,565 a diferencia que los que no tenían mortalidad fue de 8,09 +/- 5,669 años.

Gráfico N°2. Rbdomiosarcoma según edad y mortalidad



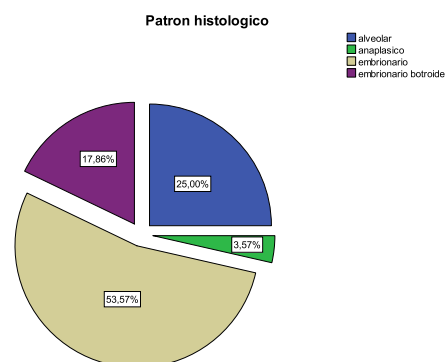
Fuente: Datos de la investigación

El tipo histológico más frecuente fue el Rbdomiosarcoma embrionario con 53,6 %, (15 casos) seguido del alveolar con 25% y embrionario botroides

con 17,9%. Solo se reportó un caso de rabdomiosarcoma anaplásico. (Tabla N°2)

Tabla N°2 y Gráfico N°3. . Características de los pacientes según extirpe histológico

Tipo Histológico	p	%
Alveolar	7	25,0
Anaplasico	1	3,6
embrionario	15	53,6
embrionario botroides	5	17,9
Total	28	100,0



Fuente: Datos obtenido del trabajo

Según la localización, el tumor primario fue más frecuente a nivel de cabeza y cuello con 12 casos (42%), seguido del sistema genitourinario con 10 casos (35,7%). Solo dos casos tuvieron localización en extremidades (7,1%). Dentro de las localizaciones más infrecuentes estuvieron la cerebral en dos casos, mamaria en un caso y abdominal en un caso (Tabla N°3 y 4). La localización más frecuente fue a nivel de vagina con 14,3%, orbita y vejiga con 10,7% cada uno, cerebro, muslo y seno maxilar con 7,1% cada uno.

Tabla N°3. Rabdomiosarcoma: Relación entre lugar del tumor primario (sistema)

	Nro.	%
Cabeza y cuello	12	42,9
Genito-urinario	10	35,7
Otro	4	14,3
Extremidades	2	7,1
Total	28	100,0

Fuente: Datos obtenido del trabajo

Tabla 4.- Rabdomiosarcoma en niños: Distribución según lugar del tumor primario

Órgano	Nro.	%
<i>vagina</i>	4	14,3
<i>orbita</i>	3	10,7
<i>vejiga</i>	3	10,7
<i>cerebral</i>	2	7,1
<i>muslo</i>	2	7,1
<i>seno maxilar</i>	2	7,1
<i>Otros</i>	12	43,2
Total	28	100

Fuente: Datos obtenido del trabajo

La procedencia mayormente fue de Lima con 57,1%, seguido de Chiclayo y Cuzco con 7,1%. (Tabla N°5)

Tabla 5.- **Rabdomiosarcoma en niños: Distribución según lugar de procedencia**

Procedencia	Nro.	%
Lima	16	57,1
Chiclayo	2	7,1
Cuzco	2	7,1
Ayacucho	1	3,6
Cajamarca	1	3,6
Chincha	1	3,6
Ica	1	3,6
Iquitos	1	3,6
Lurín	1	3,6
Rioja	1	3,6
Trujillo	1	3,6
Total	28	100

Fuente: Datos obtenido del trabajo

Siete pacientes (25% del total) tenían enfermedad metastásica al debut visible por tomografía o resonancia magnética... Se realizó un estudio de las variables en relación con la mortalidad (Tabla N°6), comparándose el sexo, patrón histológico, localización del tumor primario, presencia o no de metástasis al debut, estadio clínico, grupo clínico-patológico, grupo de riesgo, presencia de enfermedad microscópica luego de la cirugía, presencia de recaída y respuesta a las ocho semanas de quimioterapia (inducción).

Tabla 6.- **Caracterización de las variables con asociación a mortalidad**

		Mortalidad	
		Si	No
Sexo	Femenino	5	9
	Masculino	2	12
Patrón histológico	alveolar	2	5
	anaplásico	0	1
	embrionario	2	13
	embrionario botroides	3	2
Lugar del tumor primario (sistema)	cabeza y cuello	2	10
	Extremidades	1	1
	genito-urinario	4	6
	Otro	0	4

Lugar del tumor primario	cerebral	0	2
	escroto	0	1
	hueso esfenoides	0	1
	maxilar	1	0
	mediastino	0	1
	muslo	1	1
	nasal	1	0
	orbita	0	3
	paladar	0	1
	pared abdominal	0	1
	parpado	0	1
	piso de boca	0	1
	retro vesical	0	1
	seno maxilar	0	2
	testículo	0	1
	úvula	0	1
	vagina	3	1
	vejiga	1	2
	Metástasis al debut	no	6
si		1	6
Estadio	1	3	4
	2	2	6
	3	1	5
	4	1	6
Grupo clinico-patologico	I	2	6
	II	0	5
	III	4	4
	IV	1	6
Grupo de riesgo	Alto	1	6
	Bajo	3	6
	Intermedio	3	9
Bordes quirúrgicos	comprometidos	1	7
	libres	2	10
	no	4	4
Lugar de metástasis al debut	base de cráneo	0	3
	base de cráneo, pulmón	1	0
	inguinal	0	1
	medula ósea, cuello, mama	0	1
	no	6	15
	próstata	0	1

Causa de recaída	abandono	1	0
	no	1	18
	Progresión de enfermedad	5	3
Cirugía al debut	no	5	13
	si	2	8
Recaída	no	1	17
	si	6	4
Status	Fallecido	7	1
	Perdido	0	1
	Vivo con enfermedad	0	10
	Vivo sin enfermedad	0	9
Respuesta a los 8 semanas de quimioterapia	Enfermedad estable	2	1
	Progresión de enfermedad	2	0
	Respuesta completa	1	10
	Respuesta Parcial	2	10

Fuente: Datos obtenido del trabajo

Con significación estadística, en este estudio p menor a 0,05, se encontró en niños que habían tenido una cirugía con resección completa del tumor (bordes quirúrgicos negativos) y los pacientes que habían tenido al menos una recaída. En las demás variables no se halló una asociación estadísticamente significativa. (Tabla N°7)

Tabla 7: Características con significación estadística encontradas en niños con Rabdomiosarcoma del HNERM

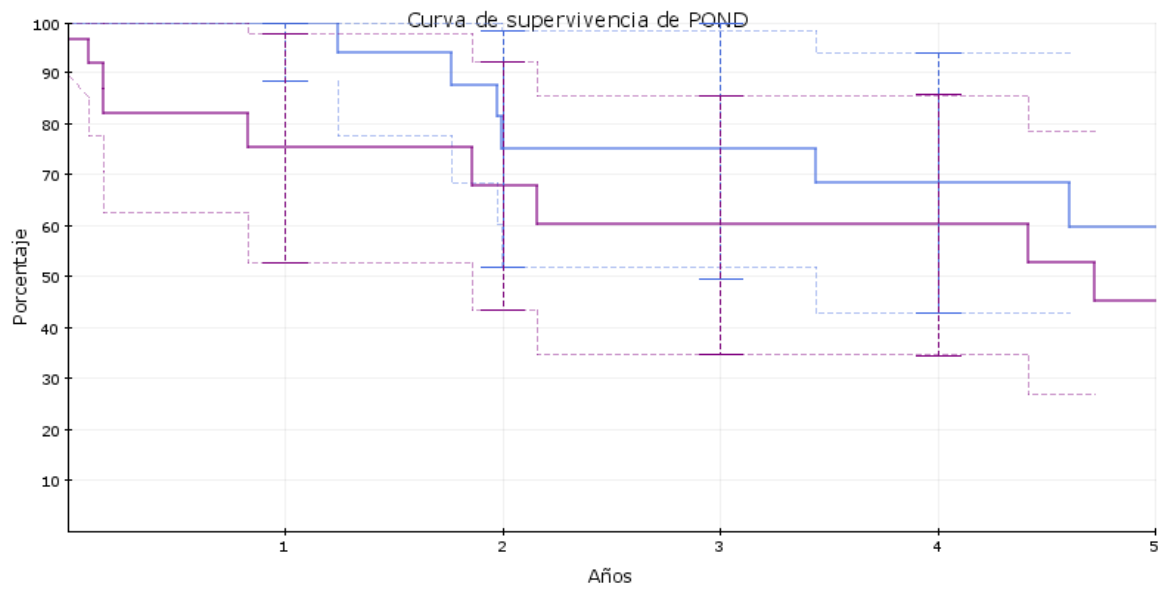
Test Resultado Variable(s)	Significación estadística	p	OR e Intervalo de confianza 95%
Sexo femenino	No Significativa	0,19	3.33 [0,52, 21,28]
Edad menor de 10 años	No Significativa	0,64	1,54 [0,24 - 9,90]
Patrón histológico embrionario	No Significativa	1	1 [0,15, 6,64]
Lugar del tumor primario	No Significativa	0,5	3.33 [0,57, 19,59]
Metástasis al debut	No Significativa	0,13	... [...]
Estadio 1 y 2	No Significativa	0,27	2,75 [0,43 – 17,44]
Grupo clínico patológico 3 y 4	No Significativa	0,27	2,75 [0,43 – 17,44]
Grupo de riesgo alto e intermedio	No Significativa	0,48	0.50 [0,09 - 3,14]
Bordes quirúrgicos No	Significativa	0,048	5.67 [0, ,89 - 36,09]
Cirugía al debut	No Significativa	0,64	0.6 [0,10 - 4,19]
Recaída	Significativa	0,0014	25.50 [2,36 - 275,25]
Radioterapia	No Significativa	0,81	1,25 [0,19 – 8,14]
Tumor mayor de 5 cm.	No Significativa	0,66	1.64 [0,24 – 9,90]

Fuente: Datos obtenido del trabajo

En este trabajo, el 100% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia, el 67,8% recibió además radioterapia y un 75% fue sometido a una intervención quirúrgica. Diez casos (35,7%) fueron sometidos a cirugía primaria o al debut, aunque esto no modificó el pronóstico. De los niños tratados, 10 de 28 pacientes tuvieron al menor una recaída, y esto fue un factor estadístico significativo para mayor mortalidad.

La estimación de la sobrevida se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier, considerando la sobrevida global y sobrevida libre de eventos a los 5 años. En el grupo estudiado, la sobrevida global fue del 59.66% (IC 35.0-81.5%) y la sobrevida libre de eventos fue del 45.08% (IC 23.5-69.3%) a los 5 años. (Gráfico N°4)

Gráfico 4.- Rbdomiosarcoma en niños: Sobrevida



- Sobrevida global
- Sobrevida libre de eventos

CAPÍTULO IV. DISCUSION

El Rbdomiosarcoma representa el sarcoma más común en niños y su estudio en nuestra población no está bien determinado. El presente trabajo revisa las características clínicas y epidemiológicas de los casos de niños con Rbdomiosarcoma en un periodo de tiempo de 10 años. Dado lo infrecuente de este diagnóstico en niños, el número de casos es reducido en comparación con otras enfermedades; siendo, sin embargo, un número de casos valioso cuando se trata de publicaciones de cáncer infantil, ya que no existen publicaciones extensas sobre dicho tema, limitándose muchas veces a reportes de series de casos o cohortes retrospectivas.

De los casos estudiados no hubo una predominancia de género, teniendo el sexo masculino y femenino la misma proporción. Asimismo, el género no se asoció a la mayor incidencia de mortalidad o recurrencia.

La localización del tumor primario fue más común es cabeza y cuello, seguido del sistema genito-urinario, como se describe en la mayoría de publicaciones al respecto. Estas dos localizaciones se encuentran dentro de las llamadas localizaciones “favorables”, ya que usualmente tienen una evolución más indolente y de mejor pronóstico. Sin embargo, en nuestro estudio la localización no fue un factor estadísticamente significativo para mortalidad.

La proporción más alta de casos se encontró en niños menores de 10 años. Es interesante que se halló que los pacientes fallecidos tuvieron una mediana de edad significativamente menor que los pacientes que sobrevivieron. Este hallazgo difiere ciertamente con lo descrito en algunas publicaciones que refieren que los niños menores de 10 años tienen un mejor pronóstico en comparación con los mayores.

El lugar de procedencia más frecuente fue Lima, dado la alta centralización de nuestro país y migración de personas desde las ciudades del interior. No hubo una asociación entre la procedencia de los pacientes y el pronóstico de la enfermedad.

El patrón histológico más frecuente del Rabdomiosarcoma fue el tipo embrionario, como se describe en la literatura; el cual en este estudio no se asoció a un mejor pronóstico. El subtipo histológico alveolar fue más raro y en una minoría de pacientes se observó la variedad pleomórfica.

El tamaño tumoral (mayor de 5cm) es un factor relevante en algunas publicaciones que refieren que a mayor tamaño es peor el pronóstico. En nuestro estudio, no fue un factor que afectara la sobrevida en estos niños,

El estadiaje del Rabdomiosarcoma es complejo, e involucra un estadio clínico, quirúrgico y patológico, que determinen a su vez si el paciente corresponde a un riesgo bajo, intermedio o alto. Clásicamente, los estadios menos avanzados, como el estadio 1 y 2, se asocian a un mejor pronóstico; sin embargo, no se halló una diferencia significativa en la muestra estudiada. Esto podría deberse a una falta de protocolos ajustado según riesgo o a la falta de terapia local.

El tratamiento del Rabdomiosarcoma infantil es multimodal, radicando principalmente en la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Se ha descrito que el empleo de quimioterapia ha elevado la sobrevida de los pacientes con esta enfermedad y dado la alta posibilidad de metástasis y diseminación hematógena se recomienda en todos los casos.

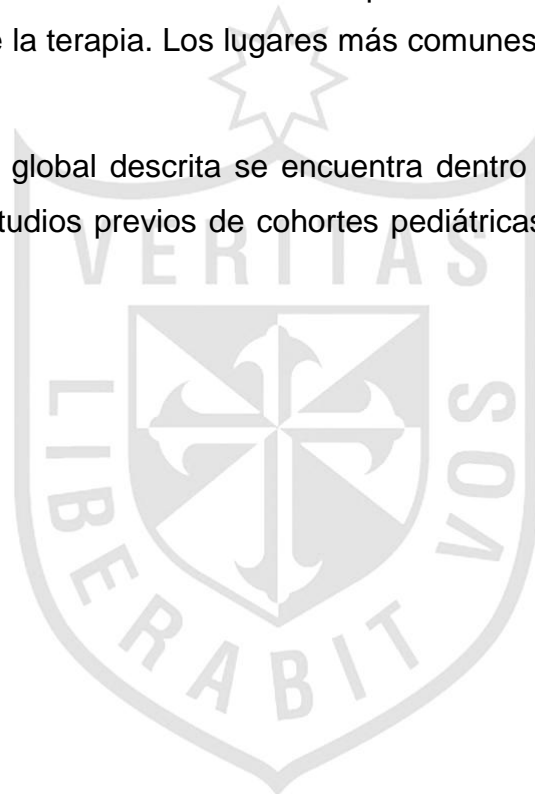
En nuestros casos, todos los niños recibieron quimioterapia sistémica, basada en ifosfamida, vincristina y actinomicina-D, según protocolos de régimen de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP). En varios pacientes no se empleó protocolos ajustados a riesgo por lo que no es posible comparar en este estudio los regímenes de quimioterapia usados. El uso de la radioterapia no mejoro la sobrevida en los niños con rabdomiosarcoma aunque allí existe un sesgo ya que muchos niños que recibieron radioterapia, tenían otros factores de mal pronóstico como una tumoración extensa, inoperable o una cirugía con resección incompleta.

Es importante destacar que en la población estudiada, se observa un porcentaje alto de pacientes con resección quirúrgica, siendo esto vital para un control local de la enfermedad. La presencia de bordes quirúrgicos comprometidos en la pieza operatoria fue un factor de mal pronóstico en la

muestra estudiada, con mayor incidencia significativa de mortalidad. De igual manera, la decisión de realizar una cirugía al debut o primaria no mejoro la sobrevida en estos niños, por lo que se reafirma que en muchos casos es preferible el uso de quimioterapia neo adyuvante o pre quirúrgica que permita una cito reducción importante y una cirugía más limpia y libre de posibles siembras tumorales.

Más de un tercio de la muestra estudiada presento al menos una recaída, siendo este factor un dato estadísticamente significativo para mayor mortalidad. Generalmente estas recaídas se presentan dentro de los dos años de la suspensión de la terapia. Los lugares más comunes de recurrencia fueron pulmón y hueso.

La sobrevida global descrita se encuentra dentro de los parámetros ya evidenciados en estudios previos de cohortes pediátricas, siendo entre un 40-70% a los 5 años.



CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- En el presente estudio, una resección quirúrgica incompleta con márgenes positivos y pacientes que presentaron al menos una recaída, fueron factores estadísticamente significativos de mal pronóstico y asociados a una mayor mortalidad.
- El uso de protocolos de quimioterapia deben ser ajustado a los grupos de riesgos alto, medio y bajo; de manera que se incremente la efectividad y disminuya la toxicidad.
- Un porcentaje alto de pacientes tuvieron una resección quirúrgica, aunque la indicación de cirugía al debut o primaria no se asoció a mejor pronóstico.
- La localización del tumor primario, edad, procedencia, patrón histológico, estadio o tamaño tumoral no fueron factores significativos de peor pronóstico.
- EL uso de radioterapia no se asoció a mejor sobrevida, aunque esto podría deberse a la presencia de factores confusores.
- La sobrevida global y libre de evento a los 5 años se encuentra dentro de los parámetros descritos en la literatura.
- Debido al reducido número de casos, el poder estadístico es limitado, por lo que es importante fomentar los estudios de manera prospectiva y multicéntrica a fin de determinar con mayor precisión los factores que afecten la mortalidad en niños con Rbdomiosarcoma.

CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Mandong BM, Ngbea JA. Childhood rhabdomyosarcoma: a review of 35 cases and literature. Niger J Med 2011 Oct;20(4):466-9.
- (2) Moretti G, Guimaraes R, Oliveira KM, Sanjar F, Voegels RL. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: 24 cases and literature review. Braz J Otorhinolaryngol 2010 Jul;76(4):533-7.
- (3) Zhao M, Feng C, Wang JW, Liu Y, Tang SQ. [Childhood rhabdomyosarcoma: a retrospective review of 23 cases]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2011 Aug;13(8):657-60.
- (4) Abd El-Aal HH, Habib EE, Mishrif MM. Rhabdomyosarcoma: the experience of the pediatric unit of Kasr El-Aini Center of Radiation Oncology and Nuclear Medicine (NEMROCK) (from January 1992 to January 2001). J Egypt Natl Canc Inst 2006 Mar;18(1):51-60.
- (5) Company F, Pedram M, Rezaei N. Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. Acta Med Iran 2011;49(4):219-24.
- (7) Flamant F, Rodary C, Voute PA, Otten J. Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children: trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) preliminary results. Radiother Oncol 1985 Apr;3(3):227-36.
- (8) Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncol 2005 Apr 20;23(12):2618-28.

- (9) Anderson J, Raney RB, Carli M, et al. International study of characteristics and outcome of patients with primary rhabdomyosarcoma of the bladder / prostate. *Med Pediatr Oncol* 2001 Dec;37:181
- (10) Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, Burger D, Herbst M, Keim M, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer* 1992 Nov 15;70(10):2557-67.
- (11) Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 1999;17:3706-3719
- (12) Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Bisogno G, Treuner J, Koscielniak E, et al. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2004 Dec 1;22(23):4787-94
- (13) Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, Meazza C, Piva L, Cecchetto G, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2002 Jan 15;20(2):449-55.
- (14) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995 Mar;13(3):610-30.
- (15) Koscielniak, E., Treuner, J., Carli, M. et al. Results of the retrospective analysis of the SIOP Cooperative Stage IV RMS study. *Med Ped Oncol* 1998 Nov; 16(3):430-434.
- (16) Frascella E, Pritchard-Jones K, Modak S, Mancini AF, Carli M, Pinkerton CR. Response of previously untreated metastatic rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy with carboplatin, epirubicin and vincristine. *Eur J Cancer* 1996 May;32A(5):821-5.

CAPITULO VIII. ANEXOS

ANEXO I

Estadíaje TNM pre-tratamiento

T – Tumor primario

- T0 No evidencia de tumor primario
- T1 Tumor confinado al órgano o tejido de origen
- T1a Tumor de 5 cm o menos en su eje mayor
 - T1b Tumor de más de 5 cm en su eje mayor
- T2 Tumor que afecta uno o más órganos o tejidos contiguos o con derrame pleural adyacente, o tumores múltiples en el mismo órgano
- T2a Tumor de 5 cm o menos en su eje mayor
 - T2b Tumor de más de 5 cm en su eje mayor
- Nota: Más de un tumor se considera como un tumor primario con metástasis a distancia
- Tx No pueden cumplirse los requisitos mínimos para evaluar el tumor primario

N – Ganglios linfáticos regionales

- N0 No evidencia de afectación de ganglios linfáticos regionales
- N1 Evidencia de afectación de ganglios linfáticos regionales
- Nx No pueden cumplirse los requisitos mínimos para evaluar los ganglios linfáticos regionales

En aquellos casos en los que no puedan evaluarse clínica o radiológicamente los ganglios linfáticos regionales, Nx deberá considerarse como N0 en los Estadíos I y II.

M – Metástasis a distancia

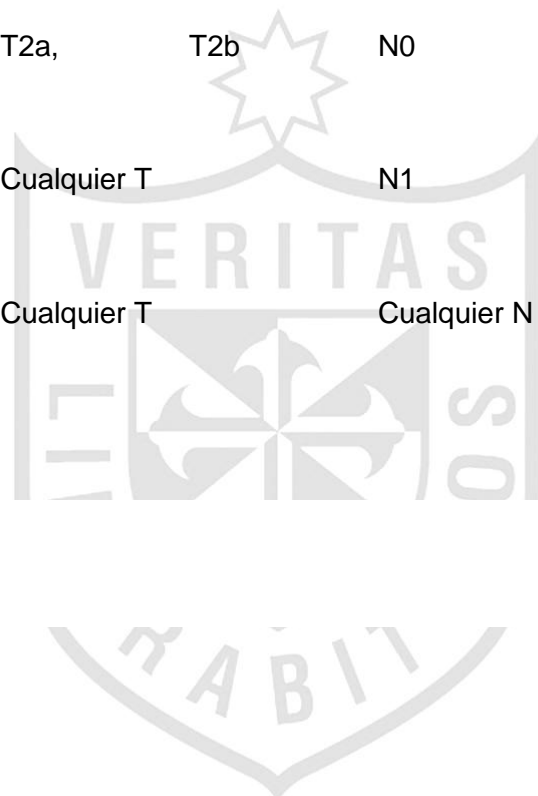
- M0 No evidencia de metástasis a distancia
- M1 Evidencia de metástasis a distancia

Mx No pueden cumplirse los requisitos mínimos para evaluar la presencia de metástasis a distancia.

Resumen:

ESTADIAJE TNM

Estadío I	T1a	T1b	N0	NX	M0
Estadío II	T2a,	T2b	N0	Nx	M0
Estadío III	Cualquier T		N1		M0
Estadío IV	Cualquier T		Cualquier N		M1



ANEXO II

Estratificación del Riesgo en Rabdomiosarcoma

Grupo Riesgo	Subgrupos	Histología	Estadio Post-Quirúrgico (Grupo IRS)	Localización	Estadio ganglionar	Tamaño y Edad
Bajo Riesgo	<i>A</i>	Favorable	I	Cualquiera	N0	Favorable
Riesgo Estándar	<i>B</i>	Favorable	I	Cualquiera	N0	Desfavorable
	<i>C</i>	Favorable	II, III	Favorable	N0	Cualquiera
	<i>D</i>	Favorable	II, III	Desfavorable	N0	Favorable
Alto Riesgo	<i>E</i>	Favorable	II, III	Desfavorable	N0	Desfavorable
	<i>F</i>	Favorable	II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera
	<i>G</i>	Desfavorable*	I, II, III	Cualquiera	N0	Cualquiera
Muy Alto Riesgo	<i>H</i>	Desfavorable	I, II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera