

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**SEDENA**

**SEMAR**

## Guía de referencia rápida

**Diagnóstico y tratamiento de  
Sarcomas de Partes Blandas  
(Rabdomiosarcoma) en el paciente  
pediátrico**

### GPC

Guía de Práctica Clínica

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

CIE- 10 M8900/3 RABDOMIOSARCOMA

GPC

## Diagnóstico y Tratamiento de Sarcomas de Partes Blandas (Rabdomiosarcoma) en el paciente pediátrico

ISBN en trámite

### DEFINICIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son neoplasias malignas que se originan del mesénquima primitivo (mesodermo), incluye a las neoplasias del músculo (estriado y liso), tejido conectivo (fibroso, adiposo), tejidos de soporte (sinovial, fascia) y tejido vascular (vasos sanguíneos y linfáticos). Estos Tumores pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, los sitios más frecuentes de presentación son las extremidades, la región de cabeza y cuello y tracto genitourinario.

Aunque es un tumor derivado del mesénquima primitivo y se cree que su origen es en las células musculares primitivas, este tumor se puede presentar en cualquier parte del cuerpo con excepción del hueso.

### EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de cáncer en niños es de 100-180 casos /1000000 de niños por año y actualmente representa la segunda causa de mortalidad en el grupo de edad de 5 a 14 años y la cuarta causa de mortalidad en niños menores de 5 años. Anualmente se diagnostican entre 850-900 casos nuevos de **Rabdomiosarcoma (RMS)** en niños.

El RMS es el tumor maligno más frecuente de los tejidos blandos. Representa aproximadamente el 3.5% de todos los cánceres en niños entre 0 y 14 años y el 2% en adolescentes entre 15 y 19 años

La incidencia del RMS es de 4.5 casos por millón. De estos el 50% de los casos se presentan en la primera década de la vida.

En México la frecuencia de cáncer no está bien establecida y se cuentan con pocos estudios confiables debido a que se carece de un registro nacional de neoplasias.

Sin embargo se ha encontrado que los Sarcomas de Tejidos Blandos representa el 5.5% de las neoplasias en población pediátrica Mexicana.

### FACTORES PREDISPONENTES

El RMS representa más de la mitad de los casos de los Sarcomas de Tejidos Blandos de la infancia y la adolescencia, la gran mayoría de estos tumores se presenta de forma esporádica y su fisiopatogenia es aún desconocida.

Este grupo de tumores se ha asociado con factores ambientales como la radiación ionizante, agentes químicos y algunos virus oncogénicos.

También existe una predisposición genética, sin embargo es poco frecuente, principalmente se presenta en pacientes con Neurofibromatosis Tipo I, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Beckwith Wiedemann y Síndrome de Costello.

Los pacientes con Neurofibromatosis tienen un a Riesgo relativo para desarrollar malignidades de 1.5 a 4.

Este tumor se puede asociar con anomalías congénitas que afectan el tracto genitourinario y el Sistema Nervioso Central.

La exposición prenatal a Rayos X es uno de los pocos factores ambientales bien definidos como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer infantil.

En RMS se ha encontrado una asociación con la exposición a Rayos X en el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de RMS embrionario (Riesgo Relativo 10.5; IC 95% 1.5-458.4).

El peso y la talla al nacimiento se han asociado con mayor riesgo de desarrollar RMS. Cada incremento de 500g en el peso al nacimiento incrementa el riesgo de RMS embrionario (OR= 1.27, 95% IC=1.14-1.42) y de RMS en general (OR=1.18, 95% IC= 1.09-1.29).

Una talla grande (Mayor del percentil 75) para la edad gestacional también aumenta significativamente el riesgo de RMS embrionario (OR=1.42, 95% IC=1.03-1.906).

El empleo de marihuana por la madre en el año previo al nacimiento del producto se ha asociado con 3 veces más riesgo de desarrollar RMS en comparación con la población general. El uso materno de cocaína representa un riesgo 5 veces mayor de desarrollar RMS en el producto.

### CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

RMS tiene una distribución bimodal con un pico de presentación entre los 2 y 4 años de edad y otro entre 12 y 16 años

Cerca del 80% de los RMS se diagnostican a la edad de 14 años.

Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 1.1:1

El RMS es más frecuente en pacientes blancos en comparación con pacientes de raza negra con una relación de 1.2:1

Se ha observado que el factor racial conlleva un impacto en los resultados del tratamiento de cáncer ya que tienen implicaciones en el contexto biológico y social.

Los pacientes de raza Afro-Americana y otras etnias minoritarias presentaron RMS en estadios T2 con afección clínica de ganglios y tamaños tumorales mayores de 5 cm al diagnóstico lo que implica enfermedad avanzada al diagnóstico.

Así mismo se ha observado que pacientes de raza Afroamericana tienen con mayor frecuencia RMS con localización en extremidades y paratesticulares.

### CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

La clasificación histológica se basa en las características de este tumor que recuerdan el músculo esquelético fetal antes de la inervación.

El criterio ultraestructural para el diagnóstico de RMS incluye la presencia de sarcomeros con bandas Z, filamentos de actina y miosina que se cruzan en forma hexagonal y filamentos delgados alineados con ribosomas

Se divide en varios tipos histológicos embrionario, alveolar y pleomórfico (anaplásico).

El más frecuente es la variedad embrionaria (60-70% de los casos) dentro de esta existen dos subtipos que es la botrioide y la fusocelular, este tipo de histología se asocian a un pronóstico muy favorable.

La variante botrioide representa el 5% de los RMS embrionarios y estos tumores típicamente se originan en las capas submucosas de cavidades como la vagina, vejiga, oído medio y el tracto biliar.

### Variedad Embrionaria

Esta se caracteriza por cantidades variables de células redondas y en huso de aspecto primitivo, que pueden estar altamente empaquetadas.

El componente maduro de los rabdomioblastos tiene un citoplasma eosinófilo brillante que pueden adoptar diferentes formas de aspecto poco usual, como en palo de golf o de raqueta

La variante botroide se caracteriza por su aspecto macroscópico de masas polipoides y microscópicamente por la presencia de células tumorales subepiteliales también conocidas como en capa de transición. Estos tumores se originan normalmente en órganos revestidos de mucosa.

### Variedad Alveolar

Esta se caracteriza por la presencia de septos fibrovasculares que forman espacios parecidos a los alveolos estos contienen células redondas pequeñas y azules densas con abundante citoplasma eosinófilo.

La presencia de cualquier componente alveolar se considera suficiente evidencia para esta designación. Recientemente se ha descrito una variante sólida que pierde los espacios alveolares típicos de esta histología

### Variedad Pleomórfica

El RMS pleomórfico se presenta principalmente en pacientes adultos y actualmente en niños se prefiere utilizar el término de RMS anaplásico.

Esta variedad se caracteriza por ser sarcomas de alto grado compuestos de células grandes entrelazadas con núcleos irregulares hiper cromáticos y numerosas mitosis. Contienen células con citoplasma eosinófilo las cuales muestran filamentos de músculo por microscopía electrónica.

## CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS

El diagnóstico de RMS debe ser considerado en todas las neoplasias que histológicamente pertenecen al grupo de células pequeñas y redondas; es indispensable para poder llegar a un diagnóstico de certeza realizar una batería de tinciones de inmunohistoquímica. Afortunadamente el RMS presenta células musculares que expresan relativamente un fenotipo único además que la miogénesis inicial expresa factores de transcripción exclusivos.

En toda la batería de los estudios de inmunohistoquímica se deben incluir una o dos tinciones que reflejen el potencial miógeno.

El panel incluye:

- Desmina (No específico)
- Vimentina (Mesenquima)
- Citoqueratina (Epitelio)
- Proteína Glial Ácida (Glia)
- Neurofilamentos (Neuronas)
- MyoD (Factor de determinación Miógena)
- Miogenina (Músculo)

**Desmina.-** Es uno de los filamentos intermedios que separan a las células de acuerdo a su aspecto fenotípico. Debe de utilizarse siempre como parte del panel de inmunohistoquímica pero nunca se debe considerar como un marcador aislado para el diagnóstico de RMS.

**MyoD y Miogenina.-** Han demostrado ser las tinciones de inmunohistoquímica con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RMS

Estas inmuno tinciones se fijan fuertemente en forma difusa a los núcleos de los RMS alveolares y este fenómeno es más intenso con la tinción de miogenina. En la variante de RMS embrionario esta fijación tiene un patrón más heterogéneo.

**Microscopía electrónica.-**En una herramienta diagnóstico útil, sin embargo en los últimos años ha sido menos empleada con el advenimiento del panel de inmunohistoquímica y las pruebas moleculares con las que se cuenta actualmente que permiten realizar diagnósticos en fases tempranas de la activación de los genes responsables del desarrollo del RMS.

La principal utilidad actual de la microscopia electrónica es el diagnóstico en casos donde la inmunohistoquímica no es concluyente, busca la identificación de marcos filamentosos de células musculares con filamentos gruesos y delgados de actina y miosina. Además de bandas Z dentro de estas estructuras, así como redes de filamentos de miosina alineados en los ribosomas libres.

## ALTERACIONES CITOGENETICAS Y MOLECULARES

Se han identificado alteraciones numéricas y estructurales en los cromosomas de las células del RMS.

Los casos con contenido hiperdiploide de DNA son más sensibles a la quimioterapia y radioterapia que los casos sin estas características citogenéticas.

Los tumores con un contenido tetraploide de DNA son casi exclusivamente alveolares y conlleva un pronóstico desfavorable.

Las variedades histológicas pueden distinguirse en base a los cambios cromosómicos estructurales que se presentan.

Las translocación 2;13 afecta al gen PAX 3 en la banda 2q35 y el gen FKHR en la banda 13q14. Esta es la alteración que se presenta con mayor frecuencia en el RMS alveolar (80% de los casos).

El PAX 3 es una proteína de regulación de la transcripción que se expresa exclusivamente durante la embriogénesis y tiene una papel fundamental en el desarrollo de los precursores mesenquimatosos destinados a convertirse en rabdomioblastos.

Las translocación (2;13) fusiona los genes PAX3 y FKHR que pertenecen a la familia de factores de transcripción para cáncer.

La estructura quimérica actúa como una oncoproteína que activa inapropiadamente los blancos de transcripción de PAX 3 que resulta en la desregulación del crecimiento celular y su transformación maligna.

Existe otra variante que es la translocación (1;13)(p36;q14) que se presenta en el 20% de los casos y yuxtapone el gen PAX 7 en el cromosoma 1p36 con el gen FKHR en el cromosoma 13q14. Esta fusión produce un transcrito quimérico en el cual el PAX 7 se une a dominios de DNA que son similares a los del PAX 3.

Los pacientes que presentan esta translocación tienen un mejor pronóstico en comparación a los que tiene PAX3, esto por ser resultado de la amplificación de genes más que por un incremento en la actividad de transcripción.

La translocación 1;13 se presenta en tumores que tienen un patrón histológico mixto embrionario-alveolar o bien en pacientes de edad temprana.

En contraste con el RMS alveolar la variedad embrionaria carece de translocaciones específicas. Aunque pueden presentarse inactivaciones de genes de supresión tumoral, se han encontrado pérdidas de heterocigidad en múltiples locis relacionados con el cromosoma 11p15.5.

## SITIOS DE PRESENTACION

Los sitios más frecuentes de presentación del RMS son: Cabeza y cuello, Extremidades, Tracto genitourinario. Sin embargo se puede presentar en cualquier sitio del cuerpo incluyendo tronco, abdomen, paraespinal, entre otros.

De los RMS que se presentan en cabeza y cuello 29% son embrionarios y 22% alveolares

En los RMS de extremidades el 39% de los casos corresponde a alveolar y el 6% a embrionario.

El 28% de los RMS embrionarios se presentan en área genital, vejiga y próstata.

### Región de Cabeza y Cuello

Cerca del 40% de los RMS se presentan en estructuras de la cabeza y el cuello

- 25% de estos se presentan en la órbita o conjuntiva
- 50% en sitios parameningeos (Senos paranasales, fosa infratemporal/pterigopalatina, nasofaringe, oído medio y orofaringe)
- 25% no orbita no parameningeos

### Genitourinario

- El RMS genitourinario constituye el 23% de estos tumores
- Se presentan con mayor frecuencia en próstata y vejiga, sin embargo también se puede presentar en vagina, y en la región paratesticular

### Extremidades

- Constituye el 20% de los RMS
- $\frac{3}{4}$  partes de estos tumores corresponden a histología alveolar

## MANIFESTACIONES CLINICAS

No existe un cuadro clínico característico, ya que este depende del sitio inicial de presentación, siendo la presencia de una masa el dato que se presenta con mayor frecuencia independientemente del sitio de presentación.

Se pueden agregar otros síntomas como el dolor y datos obstructivos ocasionados por la compresión del tumor en diversas estructuras. Dependiendo del tiempo de evolución se pueden presentar manifestaciones en otros sitios por enfermedad metastásica,

### Cabeza y cuello

- Se pueden presentar como manifestaciones del RMS en esta localización: proptosis, oftalmoplejía, congestión nasal o de senos paranasales, obstrucción con o sin descarga mucopurulenta o sanguinolenta, parálisis de nervios craneales. Así como cefalea, vomito, hipertensión intracraneal.

### Genitourinario

- Se presentar como hematuria, obstrucción urinaria, extrusión de tejido mucosanguíneo o polipoide de tejido transvaginal, masa escrotal, compresión uretral y constipación.

### Extremidades

- Se presenta como una masa en la región afectada, la cual puede presentarse con dolor, enrojecimiento, cambios en la piel y en ocasiones alteraciones en la función de la extremidad.

Del 15-25% de los casos al diagnóstico presentan enfermedad metastásica. 50% de los casos presentan metástasis en un solo sitio

Los sitios más frecuentes de metástasis son:

- Pulmones (50%)
- Médula Ósea (20-30%)
- Ganglios (20%)
- Hueso (10%)

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

El abordaje inicial para el diagnóstico de RMS debe incluir antes de realizar la biopsia del tumor primario los siguientes estudios:

No hay estudios de laboratorio específicos para el RMS, sin embargo cuando encontramos en la biometría hemática alteraciones como anemia o plaquetopenia, nos orienta a pensar en que pueda ocurrir infiltración a en la Medula Ósea.

Se debe realizar RX simple del tumor primario especialmente en sitios de extremidades, tronco y cabeza y cuello.

El ultrasonido de abdomen y retroperitoneo para estos sitios de presentación nos permite establecer las características y precisar el sitio del tumor primario.

TAC del primario simple y con contraste con corte helicoidal que nos permite establecer con precisión el sitio de origen, la extensión del tumor e invasión de zonas circunvecinas con la finalidad de planear el abordaje quirúrgico inicial.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Una vez que el diagnóstico sea confirmado por histología se debe realizar una evaluación extensa para determinar la extensión de la enfermedad y poder definir adecuadamente el riesgo y el tratamiento.

Además de los estudios ya mencionados en el abordaje inicial se debe realizar:

- Radiografía simple de tórax
- TAC de pulmón de alta resolución con ventana para mediastino
- Rastreo óseo con tecnecio 99.
- Biopsia bilateral de médula ósea
- Aspirado de Médula Ósea
- TAC de Abdomen y pelvis para primarios de extremidades y genitourinario
- 

En primarios de cabeza y cuello y paraespinales se debe realizar estudios de Líquido cefalorraquídeo

El FDG PET (Flourine -18 fluorodeoxiglucosa) debe ser considerado para evaluar los ganglios linfáticos y permite identificar áreas de enfermedad metastásica posible, que no se haya detectado con estudios de imagen habituales

Estos procedimientos aún están en evaluación y además no son rutinariamente requeridos en los protocolos actuales de tratamiento

## DIAGNÓSTICO

### Evaluación Quirúrgica Inicial

Para poder determinar la conducta quirúrgica inicial se deberá tomar en cuenta el sitio, el tamaño del tumor y las estructuras adyacentes involucradas. La gran mayoría de los tumores de partes blandas son irresecables al momento del diagnóstico.

El procedimiento quirúrgico inicial consiste habitualmente en una biopsia incisional o una resección limitada del tumor, similar a la empleada para tumores benignos

Esta situación frecuentemente resulta en la presencia de tumor residual macroscópico o márgenes microscópicos positivos para tumor.

El tejido obtenido debe ser lo suficientemente representativo para que el patólogo pueda establecer la histología y la sub variedad histológica, ya que es importante para poder establecer la estadificación final del paciente.

En caso de poder realizar una resección inicial completa esta debe de incluir al menos 0.5 cm de margen para evitar la presencia de tumor residual microscópico.

Dados los buenos resultados en supervivencia de los pacientes con RMS se deben evitar en los posible resección de estructuras vitales, que conlleven a la perdida da la función o a resultados cosméticos inaceptables.

La resección quirúrgica de enfermedad metastásica al diagnóstico raramente está indicada.

La evaluación clínica y radiológica de ganglios es esencial para la evaluación del RMS, un ganglio palpable por clínica o radiológicamente evidente, debe ser siempre histológicamente confirmado.

La evaluación rutinaria de los ganglios linfáticos, es fundamental en los pacientes con tumores de las extremidades y en la región paratesticular cuando son mayores de 10 años. Esto no implica que la cirugía deba ser radical en el muestreo de estos ganglios ya que es un procedimiento diagnóstico no terapéutico.

El poder identificar la presencia de ganglios linfático tiene implicaciones para el tratamiento con radioterapia, supervivencia y pronóstico. Además de ser esencial para definir el grupo de riesgo.

## ESTADIFICACIÓN

La estadificación propuesta por el grupo de Estudio del RMS (IRS) está basada en la extensión y la resección inicial del tumor, el estado de los márgenes quirúrgicos, la afección de ganglios linfáticos y la diseminación a distancia.

Actualmente esta clasificación se debe correlacionar con el sistema TNM para poder definir el grupo de riesgo, debido a la importancia para la asignación de tratamiento y pronóstico.

El RMS se estadifica empleando el sistema de estadificación TNM el cual establece el riesgo de acuerdo al sitio de localización (favorable y desfavorable) siendo los favorables la órbita, cabeza y cuello no parameningeo, tracto biliar, genitourinario excluyendo próstata y vejiga cuando incluye al triángulo y desfavorables tronco, extremidades, próstata y sitios parameningeos. (Ver cuadro 1)

Esta clasificación también considera el tamaño del tumor A o B dependiendo del diámetro del mismo (mayor o menor de 5 cm)

N la presencia o no de ganglios y M si existen o no metástasis al momento del diagnóstico.

T si la afección a esta o no confinada a un solo sitio anatómico.

La clasificación del grupo de riesgo establece el pronóstico del paciente el cual va de excelente a malo lo cual va a estar determinado por la identificación de la etapa inicial (I-IV), el sitio (favorable o desfavorable), el tamaño (mayor o menor de 5 cm), la histología (embrionaria o alveolar) y la presencia de metástasis o ganglios (Regionales o a distancia). (Ver cuadro 2)



## FACTORES PRONOSTICOS

Los factores de riesgo más importantes en los pacientes con RMS son la etapa, el grupo clínico, el sitio, el tamaño, la histología, la presencia o no de metástasis o ganglios y la edad.

Con esta clasificación de Riesgos se han dividido a los pacientes en cuatro grupos (Ver Cuadro 3)

- Pronóstico excelente (supervivencia mayor del 85%)
- Pronóstico muy bueno (Supervivencia del 70-85%)
- Pronóstico Bueno (Supervivencia del 50-70%)
- Pronóstico Malo (Supervivencia menor del 30%)

La presencia de ganglios positivos al diagnóstico en combinación con otros factores de alto riesgo ha mostrado disminuir la supervivencia libre de evento en pacientes con tumores de histología alveolar, sin embargo este impacto negativo en la supervivencia no se ha observado en pacientes con histología embrionaria.

De acuerdo al riesgo que tienen los pacientes se clasifican en tres grupos

- Riesgo Bajo: Grupo Clínico I, II o III en etapa 1 con histología embrionaria y grupo clínico I o II en estadio 2 o 3 con histología embrionaria
- Riesgo Intermedio: Grupo clínico III, en estadio 2 o 3 con histología embrionaria y grupo clínico I, II, III con estadio 1, 2, 3 de histología alveolar

Riesgo Alto: Grupo clínico IV, estadio 4 de histología embrionaria y grupo clínico IV, estadio 4, de histología alveolar

## TRATAMIENTO

Los principios básicos actuales del tratamiento de los pacientes con RMS se fundamentan en un tratamiento multidisciplinario que debe contar con cirugía, quimioterapia y radioterapia dependiendo del análisis de factores de riesgo de cada paciente.

Como en otros tumores de alto grado la quimioterapia sistémica es empleada para el tratamiento de metástasis a distancia o como una forma de prevenir la progresión de micro metástasis. Así mismo tiene el objetivo de disminuir el volumen del tumor inicial para hacerla resecable quirúrgicamente sin que se comprometan órganos vitales (Quimioterapia neoadyuvante).

La quimioterapia sistémica específica varía depende de la estratificación de riesgo.

Desde 1972 se unieron tres grupos cooperativos de estudio de RMS para formar el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), desde entonces este grupo ha realizado 5 estudios consecutivos sobre el tratamiento de los pacientes con RMS. Concomitantemente en Europa se formó el grupo MMT (Mesenquimal Malignant Tumor) el cual ha contribuido con múltiples estudios donde se han explorado nuevas estrategias de tratamiento para RMS de pobre pronóstico.

## TRATAMIENTO PARA RIESGO BAJO E INTERMEDIO

Para el tratamiento para pacientes de bajo riesgo se recomienda el empleo de VAC (Vincristina, Actinomicina, y Ciclofosfamida).

En este grupo de riesgo con sitios favorables como la órbita, se puede omitir el uso de Ciclofosfamida, debido a los efectos secundarios a largo plazo por este medicamento.

En pacientes de riesgo intermedio se emplea VAC (Vincristina, Actinomicina y Ciclofosfamida) combinado con VAI (Vincristina, Actinomicina e Ifosfamida) o VIE (Vincristina, Ifosfamida y Etoposido) combinado con cirugía y con o sin Radioterapia siendo efectivos para pacientes con RMS localizado o con enfermedad regional de histología embrionaria.

Otros autores han propuesto tratamiento con VAC (Vincristina, Doxorrubicina y Ciclofosfamida) alternando con IE (Ifosfamida y Etoposido) obteniendo resultados favorables, sin embargo esto aún está limitado a ciertos grupos en los que incluyen pacientes en Grupo Clínico I y II con histología desfavorable (Alveolar).

El empleo de doxorrubicina ha sido controvertido en este grupo de pacientes sobre todo por la posibilidad de cardiotoxicidad en pacientes lactantes, sin embargo se puede considerar su empleo dependiendo de la respuesta inicial y la histología de tumor (Alveolar).

En pacientes con riesgo intermedio y sitios desfavorables se puede intensificar la dosis de Ciclofosfamida. Para este grupo de pacientes también se han realizado ensayos clínicos empleado inhibidores de topoisomerasa I como el Topotecan con la finalidad de mejorar la supervivencia y disminuir los efectos tóxicos del esquema clásico de VAC.

La mayoría de los ensayos que emplean la combinación de VAC combinado con Topotecan/Ciclofosfamida no demostraron ser superiores al esquema convencional de VAC, por lo que actualmente no se recomienda la adición de estos medicamentos en este grupo de pacientes.

Actualmente se está explorando el empleo de otros fármacos como el Irinotecan.

## TRATAMIENTO PARA PACIENTES DE ALTO RIESGO

Los pacientes con RMS con factores de alto riesgo tienen una posibilidad pobre de supervivencia por lo que se han empleado múltiples esquemas de tratamiento en los cuales se combinan diferentes fármacos.

Actualmente en este grupo de pacientes se está evaluando la respuesta a un tratamiento de ventana que permitiera a estos pacientes mayor posibilidad de supervivencia.

Dentro de las diferentes ventanas se ha empleado el Carboplatino como única droga obteniendo remisiones completas o parciales hasta en 31% de los pacientes, con un toxicidad aceptable, pero la eficacia ha sido moderada en este grupo de pacientes.

Otros esquemas de ventana que se han evaluado en pacientes de alto riesgo son Ifosfamida con Doxorrubicina que ha alcanzado una respuesta global incluyendo parcial y completa de 52%, ifosfamida con Etoposido con respuesta del 41%, Vincristina con Melfalan respuesta del 52%, Topotecan con 49% de respuesta, Topotecan con Ciclofosfamida con 50% de respuesta e Irinotecan con una respuesta de 45%.

Para la terapia de mantenimiento en pacientes de alto riesgo se han propuesto diversos esquemas de tratamiento intenso que incluyen la combinación de Vincristina, Ifosfamida, Etoposido, Ciclofosfamida y Doxorubicina, alcanzando respuestas de hasta el  $45.8\% \pm 11.2\%$ , sin embargo este tipo de regímenes se han asociado con alta toxicidad hematológica.

También se ha observado que la combinación de Vincristina, Doxorubicina y Ciclofosfamida (VAC) alternado con Ifosfamida y Etoposido es efectiva, sin embargo para tratar de mejorar la supervivencia de estos pacientes se está explorando la administración concomitantemente de Irinotecan como radio sensibilizador en pacientes de reciente diagnóstico con factores de alto riesgo.

Se han empleado ciclos secuenciales de altas dosis de quimioterapia con rescate de células progenitoras hematopoyéticas sin que se observe un beneficio en la supervivencia de los pacientes con RMS de alto riesgo como son los metastásicos.

La enfermedad metastásica es el predictor individual más importante del pronóstico de RMS alcanzando una supervivencia libre de evento a tres años de solo 25%.

El sitio más frecuente de metástasis es el pulmón. Los pacientes que tienen solo este sitio de metástasis tienen mejor pronóstico que aquellos con otros sitios. En algunas series se ha observado que estos pacientes tienen mayor frecuencia de histología favorable y de localización parameningea pudiendo esto influir en la posibilidad de supervivencia

En el estudio IRS IV se observó que la presencia de dos o menos sitios de enfermedad metastásica y la presencia de histología embrionaria conllevaba un mejor pronóstico en los pacientes metastásicos. Una edad mayor de 11 años se ha identificado como factor pronóstico adverso en este grupo de pacientes.

Para el tratamiento de las metástasis pulmonares el rol de la biopsia y la radioterapia no es claro y aún están en evaluación nuevas drogas para el tratamiento de estos pacientes como son las fases de ventana con Irinotecan y con altas dosis de quimioterapia. Hasta el momento el tratamiento local de metástasis pulmonares no ha aumentado la posibilidad de supervivencia de estos pacientes.

## TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECURRENTE

Los factores que deben ser considerados ante cualquier paciente con evidencia de recurrente es: definir el tiempo de la recurrencia, que puede ser durante el tratamiento, dentro de los primeros 6-12 meses de haber terminado el tratamiento o más de 12 meses de haber terminado el tratamiento. Los pacientes que recaen durante el tratamiento tienen un peor pronóstico que si recaen una vez que se haya concluido el mismo. El 95% de las recaídas ocurren en los primeros tres años del diagnóstico. El otro factor importante es la extensión de la enfermedad al momento de la recurrencia si es localizada o diseminada. La extensión de la enfermedad al diagnóstico y el tratamiento previo recibido (intensidad de la quimioterapia y el empleo de RT). Esto con la finalidad de establecer el pronóstico de los pacientes y el tratamiento a seguir.

Se ha observado que las recurrencias diseminadas en pacientes con histología alveolar tienen un peor pronóstico.

La supervivencia post recaída en pacientes tratados en IRS a 3 años fue para el grupo clínico 1 del 48%, para el grupo clínico 2 fue del 12%, para el grupo clínico 3 del 11% y para el 4 del 8%

Se han empleado múltiples agentes solos y en combinación. De los más recientes que se han utilizado es el Irinotecan administrado diariamente por 5 días en dos cursos alcanzando respuestas de hasta 16% en este grupo de pacientes.

También se han empleado para pacientes refractarios o en recaída esquemas combinando Irinotecan con Vincristina obteniendo respuesta de entre 26-36% con supervivencias globales a 1 año que van desde el 55 al 60%.

Otros esquemas que se han utilizado es la combinación de Ciclofosfamida y Topotecan los cuales son activos contra Rabdomiosarcoma produciendo respuesta parciales, pero no se ha podido aumentar la supervivencia de este grupo de pacientes.

También se ha empleado ifosfamida, Carboplatino y Etoposido y la combinación de Carboplatino y Etoposido El trasplante de médula ósea está bajo investigación, sin embargo los estudios realizados a la fecha en pacientes que recaen y que reciben QT intensa seguida de rescate con células progenitoras hematopoyéticas, no han mostrado mejoría en la supervivencia

Dada la pobre supervivencia que tienen los pacientes con RMS recurrente o con recaída, se están evaluando otras alternativas de tratamiento con son las terapias inmunológicas y otras intervenciones biológicas que inhiben la vía de la tirocin cinasa y el receptor de IGF -1 algunos de estos medicamentos incluyen al Trastuzumab y Rituximab.

También se han recomendado algunos agentes que muestran ser prometedores para el manejo de estos tumores como son los inhibidores de la angiogénesis y otros como son los que inhiben el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), sin embargo aún están en fase de estudio.

## TRATAMIENTO QUIRURGICO

La cirugía es el abordaje inicial en todos los casos de RMS. La excisión primaria se recomienda en aquellos casos en que se puede realizar una resección completa sin que esta sea mutilante funcional y cosmética, los pacientes que tienen biopsia inicial o resección quirúrgica con residual macroscópico deben ser considerados para el control local de la enfermedad mediante cirugía del tumor residual posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

Los procedimientos multilantes anatómicos o funcionales como la exanteración pélvica, las derivaciones urinarias o enterales solo se deben realizar cuando no existe respuesta a la quimioterapia o radioterapia o cuando la enfermedad progresa.

El protocolo IRS III recomienda la realización de una cirugía de segunda vista en pacientes con RMS localizado con residual macroscópico en quienes el tumor residual no ha desaparecido radiológicamente después de 20 semanas de tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

La cirugía de segunda vista es importante para evaluar la respuesta al tratamiento y como parte del control local. La meta de esta cirugía debe ser la resección total del tumor.

Sin embargo el beneficio de la cirugía de segunda vista (second look) no se ha podido establecer en todos los casos, por lo que actualmente esta se recomienda en pacientes con tumor residual de extremidades, tronco, retroperitoneo, vejiga y pelvis; en pacientes con RMS de otros sitios como cabeza, orbita, parameningeos y próstata esta indicación es limitada ya que la posibilidad de encontrar tumor residual viable en la segunda cirugía es baja.

En el estudio IRS III se demostró que la cirugía de segunda vista tiene un impacto favorable en la supervivencia de pacientes con RMS de tronco y extremidades, no así en aquellos con RMS de cabeza y cuello.

## CONSIDERACIONES QUIRURGICAS ESPECIALES

En pacientes con RMS de perineo y ano se deben incluir en el grupo de alto riesgo por la alta incidencia de involucro de ganglios linfáticos regionales, por lo que deben someterse a revisión quirúrgica de estos ganglios para su adecuada estadificación.

Cualquier ganglio palpable o radiológicamente visible deber ser evaluado histológicamente, así mismo en pacientes con tumores de extremidades y en sitios parameningeos mayores de 10 años de edad. El muestreo de ganglios linfáticos siempre debe realizarse por técnica abierta.

En RMS de extremidades, pélvicos, genitourinarios y paratesticulares ante la presencia de enfermedad en ganglios regionales se recomienda realizar evaluación del siguiente relevo ganglionar ya que esto conlleva implicaciones en la decisión del tratamiento y el pronóstico.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar no ha mostrado aumenta la supervivencia.

## TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La Radioterapia (RT) es una de las modalidades de tratamiento más importantes en RMS especialmente en pacientes con factores de riesgo desfavorables y en grupos clínicos II y III.

Actualmente el papel de la RT ha ido modificándose debido a las secuelas a largo plazo derivadas de este tratamiento. La dosis recomendada también se ha modificado. La mayoría de los grupos colaborativos en Europa y América recomiendan una dosis que va de 40 a 55 Gy. La indicación de la dosis depende de varios factores como son la edad, el sitio de la enfermedad inicial, la respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia, la histología y la extensión del tumor residual detectado después de la cirugía.

## TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La RT es especialmente importante para RMS localizados en sitios parameningeos, tronco y pelvis.

La indicación de RT en pacientes lactantes se establece para un grupo limitado de estos en los que no se ha observado una adecuada respuesta al tratamiento con quimioterapia y cirugía

Los pacientes que presentan una histología desfavorable (Alveolar) deben recibir RT independientemente del sitio y el estadio.

Existen varias opciones de RT que van desde la RT externa como la conformación tridimensional, la RT de intensidad modulada, la radioterapia fraccionada estereotáctica y terapias con haz de protones.

Dentro de las opciones de RT interna esta la braquiterapia que está indicada en tumores pequeños y en sitios como vagina, vulva, vejiga, próstata y cabeza y cuello.

Es obligatorio planear la técnica de RT a seguir con la finalidad de reducir efectos secundarios en los tejidos circunvecinos al tumor para evitar secuelas a largo plazo

El tiempo de aplicación de la RT en los Rabdomiosarcomas depende mucho del sitio de presentación, y habitualmente se recomienda que debe ser entre la semana 8 a 12 una vez iniciado el tratamiento.

Para sitios parameningeos el IRS ha propuesto que el tratamiento debe iniciar en una forma temprana que puede ser en las primeras dos semanas del diagnóstico en forma concomitante con la quimioterapia

Los grupos Europeos recomiendan el empleo de RT en estos sitios de manera más tardía.

La RT holocraneal así como la quimioterapia intratecal en RMS parameningeos se recomendaban en los primeros ensayos de tratamiento con la finalidad de disminuir el riesgo de diseminación meníngea, pero en la actualidad esta forma de tratamiento ha sido abandonada y no se recomienda en forma rutinaria, quedando su empleo solo indicado en casos de enfermedad intracraneana y líquido cefaloraquídeo positivo al diagnóstico de la enfermedad.

Las indicaciones de RT se pueden definir de acuerdo al estadio clínico:

- Pacientes del grupo I del IRS con resección completa inicial la RT se puede omitir en aquellos que tienen histología favorable (embrionaria)
- Para pacientes del IRS grupo II con enfermedad microscópica residual después de la cirugía la indicación de RT es debatida. Los grupos Europeos especialmente el CWS demostró que el control local de la enfermedad a 5 años fue mejor en los pacientes que recibieron RT comparando contra aquellos que no la recibieron (83% vs. 65%). Sin embargo el concepto más aceptado es tratar de evitar la irradiación amplia del tumor y especialmente en pacientes con factores de buen pronóstico

Para pacientes del grupo III por IRS quienes no tienen una cirugía completa la RT juega un papel fundamental para el control local de la enfermedad. La única excepción para omitir la RT para este grupo puede ser el RMS embrionario que se origina en sitios favorables como la órbita y algunos sitios genitourinarios favorables en quienes con QT se logran respuestas completas

- La RT intersticial puede ser útil en situaciones específicas para tumores pequeños en regiones de cabeza y cuello y genitourinario
- En este grupo de pacientes en quienes con el tratamiento con quimioterapia desaparece por completo la enfermedad visible radiográficamente y que tienen bajo riesgo no se recomienda el control local de la enfermedad con radioterapia.

En RMS parameningeo

- Se recomienda en las primeras dos semanas de haber iniciado el tratamiento el empleo de Radioterapia ya que esto beneficia para un mejor control local de la enfermedad, dado que la posibilidad de resección inicial de estos pacientes es muy limitada.
- Aún hay controversia en la posibilidad de dar Radioterapia en etapas más tardías al intensificar la quimioterapia inicial, y los resultados que actualmente existen no son concluyentes.

En pacientes que presentan recaída o recurrencia de la enfermedad la radioterapia se puede considerar en los casos en los que no se haya recibido RT previa en el sitio de la recaída y rara vez se puede incrementar la dosis de RT; si la recaída es en otros sitios no radiados siempre se debe considerar este tratamiento especialmente en aquellos pacientes en quienes el abordaje quirúrgico es limitado.

## EFFECTOS TARDIOS

Existen efectos tardíos que resultan del tratamiento que reciben los pacientes con RMS entre los más frecuentes se encuentran:

- Cardiotoxicidad secundaria principalmente a antracíclicos como doxorubicina
- Segundas Neoplasias secundarias al empleo de alquilantes y epipodofilotoxinas como el Etoposido y a Radioterapia
- Alteraciones de la función renal derivados del empleo de medicamentos como son la Ifosfamida y Ciclofosfamida
- Alteraciones musculo esqueléticas derivadas del tratamiento con Radioterapia
- Alteraciones endocrinológicas secundarias tanto a la quimioterapia como a la Radioterapia

Por estos efectos secundarios se ha buscado disminuir las dosis de quimioterapia y limitar el empleo de agentes alquilantes y radioterapia de ahí la importancia de definir el grupo de riesgo para implementar el tratamiento óptimo de acuerdo al riesgo y que conlleve los menores efectos secundarios.