

Tratamiento Multimodal del Rbdomiosarcoma en el Niño

DR. FRANCISCO LOBO* DR. RAFAEL JIMÉNEZ*
DR. ALVARO CAMACHO** DR. ELÍAS JIMÉNEZ*
DR. GILBERTO VARGAS* DR. JUAN CARRILLO*

RESUMEN

Desde 1971, 16 niños con rbdomiosarcoma fueron tratados siguiendo un protocolo múltiple. Ocho pacientes estaban en E. I y IA presentaron una sobrevida media de 52 y 21 meses respectivamente con 70% de este grupo vivos a los 48 meses.

Los 8 pacientes en estadios IIB y III tuvieron una sobrevida de 20 y 9 meses respectivamente con 13% vivos a los 32 meses. De los 16 pacientes tratados, 10 (62.5%) están vivos.

El tratamiento utilizado fue múltiple y consiste en cirugía, radioterapia y quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y actynomicina-D.

Se plantea la inclusión de Adriamicina (doxorubicina) en los casos avanzados, como una posibilidad más.

INTRODUCCION

El rbdomiosarcoma (RMS) es un tumor maligno originado en tejidos blandos, más frecuente en edades pediátricas (1), prevaleciendo la variedad embrionaria (2, 3).

Su pronóstico, con ciertas excepciones, ha sido desfavorable, aunque en los últimos años han aparecido reportes señalando resultados satisfactorios con tratamiento quirúrgico, radioterápico y quimioterápico (4, 5, 6, 7, 8). En algunas publicaciones se han señalado algunos factores, especialmente el tipo histológico, la localización y la extensión inicial, que afectan el tiempo de sobre-

vida (5, 9, 10). En nuestro medio, el RMS ocupa entre los tumores sólidos, el cuarto lugar en frecuencia, excluyendo los tumores de Sistema Nervioso Central (SNC).

El propósito de esta publicación es comunicar los resultados obtenidos en 16 pacientes menores de 13 años, en quienes se estableció el diagnóstico de Rbdomiosarcoma en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", utilizando el tratamiento combinado en relación con la extensión del tumor.

Material y métodos

Desde 1971, fecha en que se inició la aplicación del protocolo, se estableció el diagnóstico histológico de RMS con sus subtipos celulares, de acuerdo de Horm y Enterline (3), en 16 niños. La extensión o Estadio (E) del tumor se estableció en el momento del diagnóstico utilizando la historia y exploración física, hemograma, médula ósea y pruebas de función hepática y renal; se practicaron radiografías de tórax, huesos largos, pielograma, enema y opaco y tránsito gastrointestinal a aquellos en los que por localización del tumor lo necesitaran. La evaluación final se estableció con la intervención quirúrgica. Los exámenes se repitieron cada 3 meses o cuando el paciente lo ameritara.

Edad, sexo y raza

La edad promedio fue de 4 años y 7 meses, con 15 pacientes entre 7 y 8 años, y sólo uno con 11 años. La relación entre sexo masculino y femenino fue 4.3:1 y todos los pacientes fueron de raza blanca.

* Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

** Hospital San Juan de Dios.

TABLA Nº 1

ESTADIO CLINICO DEL
RABDOMIOSARCOMA EN EL NIÑO

Estadio	Descripción
I	Tumor localizado, totalmente resecable.
II	Enfermedad regional: a) Totalmente resecable. b) No resecable o parcialmente resecable Ej. RMS. de vejiga con ganglios pélvicos infiltrados. Tumor primario de nasofaringe con infiltración de base de cráneo.
III	Enfermedad generalizada: a) Metástasis distales con médula ósea normal. (Metatstasis pulmonares o enfermedad arriba y abajo del diagrama). b) Metástasis distales con médula ósea infiltrada (las metástasis pulmonares pueden o no estar presentes).

Estadio

En todos los pacientes se estableció el estadio de acuerdo a la clasificación propuesta por Prat. (Tabla I) (11). En tres pacientes (19%) se clasificó el tumor en E I, en 5 (31%) en E. II A, en 6 (37%) en E. II B y en los otros 2 (13%) en E. III (Tabla 2).

Histología

La clasificación histológica utilizada fue la de Horm y Enterline (3), permitiendo clasificar al tumor como embrionario en 11 pacientes (96%) y alveolar en 5 (31%).

Tratamiento

El tratamiento se inició inmediatamente después de establecer el diagnóstico y la clasificación y siguiendo el protocolo establecido.

Estadio I

Resección completa más radioterapia al área del tumor y superficie limitante.

Estadio II A.

Resección completa, radioterapia al área del tumor y quimioterapia. La quimioterapia fue administrada por vía intravenosa semanalmente hasta completar 6 semanas y luego cada 15 días hasta completar 1 año de tratamiento. Las drogas administradas, en forma simultánea, fueron Actinomicina-D a 0.6 mg/m², Vincristina a 1.5 mg/m² y Ciclofosfamida a 200 mg/m².

En los estadios IIB y III la quimioterapia se dio en la misma forma que el estadio IIA pero con duración de 2 años. En los casos donde no se pudo realizar extirpación sólo se practicó biopsia. La radioterapia se aplicó a 15 pacientes en dosis de sólo a uno no se le aplicó debido a su mala condición general.

Se efectuó resección completa en 8 pacientes, resección parcial en 4 y en los otros 4 sólo se hizo biopsia debido a la extensión del tumor.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

La sintomatología se presentó en relación a la localización del tumor y a la presencia de metástasis. La palpación de masa tumoral fue el signo más frecuente.

El tumor se localizó en cabeza o cuello en 7 casos, 6 pacientes tenían localización génito urinaria y en otros 3 en miembro inferior derecho, pared torácica y abdomen respectivamente. Los síntomas y signos están resumidos en la tabla 3.

De los 16 pacientes tratados, 10 (63%) se encuentran vivos.

TABLA Nº 2

CUADRO CLINICO Y METODO DE TRATAMIENTO EN LOS NIÑOS CON R.M.S.

Estadio	Edad	Sexo	Histología	Localización	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Sobrevida
I	1 a 10 m	M	E	Vejiga	Total	si	no	60
I	4 a 5 m	M	E	Abdomen	Total	si	no	44
I	4 a	M	E	Cráneo	Total	si	no	44
II A	3 a 6 m	M	E	Próstata	Total	si	si	32
II A	6 a	M	E	Cuello	Total	si	si	26
II A	1 a	M	E	Intracraneal	Total	si	si	15
II A	1 a 6 m	M	E	Sacrocoxígeno	Total	si	si	12*
II A	7 a	M	E	Parieto tem- poral	Total	si	si	14
II B	7 a	M	A	M. Superior	Parcial	si	si	32
II B	2 a	M	A	Tórax	Parcial	si	si	15*
II B	12 a 6 m	F	A	Seno Maxilar D.	Parcial	si	si	32
II B	3 a	M	E	Pélvico	Parcial	no	si	1.5*
II B	7 a 6 m	M	A	Rinofaringe	Biopsia	si	si	20*
II B	5 a 7 m	F	A	Rinofaringe	Biopsia	si	si	16
III	3 a 3 m	F	E	Vulva-Vejiga	Biopsia	si	si	10*
III	4 a 8 m	M	A	Pélvico	Biopsia	si	si	8*

* Pacientes fallecidos

TABLA N° 3

SINTOMAS Y SIGNOS EN RELACION A LA LOCALIZACION DEL TUMOR^R

Síntomas y signos	N° pacientes	Localización
Obstrucción nasal	7	Cabeza
Tumor	2	y/o
Parálisis nerciocrañcales	1	cuello
Hemiparesia	1	
Vómitos	1	
Exoftalmo	1	
Adenopatías	1	
Tumor	6	Pélvica
Pesurio	4	y/o
Retención urinaria	4	génito urinaria
Hidronefrosis Bilateral	2	
Sangrado vaginal	1	
Tumor	3	Extremidad Sup.
Parálisis de Extremidad		
Inferiores	1	Pared torácica y
Escoliosis	1	Abdomen
Adenopatías	1	

Estadio I (3 pacientes)

El tipo histológico en los 3 fue embrionario, encontrándose todos vivos y en remisión total, con una supervivencia de 60 meses en uno y 44 meses en los otros dos.

Estadio IIA (5 pacientes)

En estos pacientes el tipo histológico fue embrionario; dos se encuentran sin tratamiento y en remisión completa, durante 26 y 28 meses desde el inicio del tratamiento; uno de ellos tenía el tumor en la próstata y recibió tratamiento preoperatorio con cobaltoterapia y quimioterapia con objeto de reducir el volumen de la masa y practicar una simple prostatectomía.

Dos de los pacientes se encuentran con 14 y 15 meses de remisión completa; el otro paciente falleció debido a metástasis pulmonares.

Estadio IIB (6 pacientes)

Tres pacientes de este grupo fallecieron: uno de ellos fue el único paciente que no recibió radioterapia, el tipo histológico fue embrionario y la localización pélvica; otro presentó el tumor de tipo alveolar, en faringe y falleció a los 20 meses en remisión clínica completa. El tercer paciente, con localización en pared torácica, falleció a los 16 meses por infiltración y diseminación tumoral; el tipo histológico era también alveolar.

De los otros 3 pacientes, dos tienen 32 meses de evolución y están actualmente sin tratamiento y en remisión completa; uno de ellos es de tipo alveolar y el otro embrionario; el otro tiene 16 meses de supervivencia en remisión completa siendo el tumor de localización rinofaríngea y de tipo alveolar.

Estadio III (2 pacientes)

Los 2 pacientes fallecieron 8 y 10 meses después del inicio del tratamiento, uno tipo embrionario, en remisión y debido a bronconeumonía y el otro, tipo alveolar sin haber hecho remisión.

Causa de muerte

De los 6 pacientes fallecidos, 2 murieron debido a varicela, uno por bronconeumonía y por metástasis los restantes, el tipo histológico fue alveolar en 3 y embrionario en los otros 3.

Sobrevida

La correlación entre la sobrevida y la histología mostró que el tiempo medio de sobrevida en los pacientes con histología alveolar fue de 19 meses en tanto que en los de tipo embrionario fue de 28 meses. En los estadios localizados (I y IIA) fue de 52 y 21 meses con 70% de sobrevida a los 48 meses, y en los estadios avanzados (IIB y III), fue de 20 y 9 meses respectivamente con sólo 13% vivos a los 32 meses. El tiempo promedio de sobrevida en el grupo fue de 25 meses, como puede verse en la figura N° 1, con 39% de los pacientes vivos a los 48 meses.

Discusión

La Rbdomiosarcoma es el tumor maligno de los tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica; tiene 2 picos de incidencia, como entre los 3 y 8 años y otro entre los 12 y 18 años (13). En el Hospital Nacional de Niños ocupa el cuarto lugar entre los tumores sólidos, excluyendo los del sistema Nervioso Central.

La incidencia en los Estados Unidos es de aproximadamente 4 casos por millón de niños menores de 15 años, y dentro de ese mismo grupo de edad es la séptima causa de muerte, con un promedio de 1.56 por millón por año. Entre los 15 y 19 años sube al quinto lugar como causa de muerte con un aumento en el promedio a 2.53 (12, 13, 14).

En la mayoría de los casos existen metástasis distales cuando se establece el diagnóstico, lo que hace que la cirugía y/o

radioterapia como tratamiento aislado no den resultados satisfactorios (7, 16). Por esa razón es que se utiliza la quimioterapia múltiple, junto con los métodos anteriores, para mejorar el tiempo de sobrevida, prolongar las remisiones y curar al paciente (15).

La relación hombre-mujer ha sido reportado como alta en los menores de 15 años (12) pero no tanto como lo encontrado por nosotros.

La cabeza y cuello son los sitios donde más frecuentemente se localiza el RMS, siguiendo la pelvis y región génito urinaria (17). La localización en miembros ocurre con mayor frecuencia en mayores de 15 años, predominando el tipo alveolar; sólo uno de nuestros pacientes con tumor tipo alveolar lo presentó en miembros. En nuestros pacientes el tumor se encontró en cabeza y cuello en 7 casos, de los cuales sólo uno falleció a los 20 meses de iniciado el tratamiento. Suttow ha reportado que la localización orbitaria tiene mejor pronóstico, tal vez debido a que el tumor es más localizado y se detecta en forma más temprana (9); lo mismo se ha encontrado en los tumores de localización urogenital, en los que la evolución es mejor que en los de oído medio y mastoides (18, 25, 26).

En los 8 pacientes en estadio I y IIA el tumor fue de tipo embrionario, y de estos 7 se encuentran vivos, en tanto que de los 8 pacientes en estadio IIB y III, 5 han fallecido. El promedio total de muertes en este grupo es de 37.5%. Edlund encuentra un promedio de mortalidad de 70% en los pacientes con tumores de tipo embrionario (19), mientras que Enzinger reporta 90% de mortalidad en los de tipo alveolar, en pacientes menores de 15 años (20). El tipo pleomórfico que predominan en edades mayores no fue encontrado en nuestra serie; Grosfeld reporta sólo 6 casos en un grupo de 42 (8). Consideramos que el diagnóstico histológico tiene valor pronóstico y que el tipo alveolar es más desfavorable en su evolución (21).

En 5 de los pacientes fallecidos no pudo realizarse extirpación del tumor, con localización en pelvis en 3, faringe en uno y pared torácica en otro. La extirpación completa sólo se efectuó en un paciente que falleció por metástasis tumorales y que había presentado el tumor en la región sacrocóccigea.

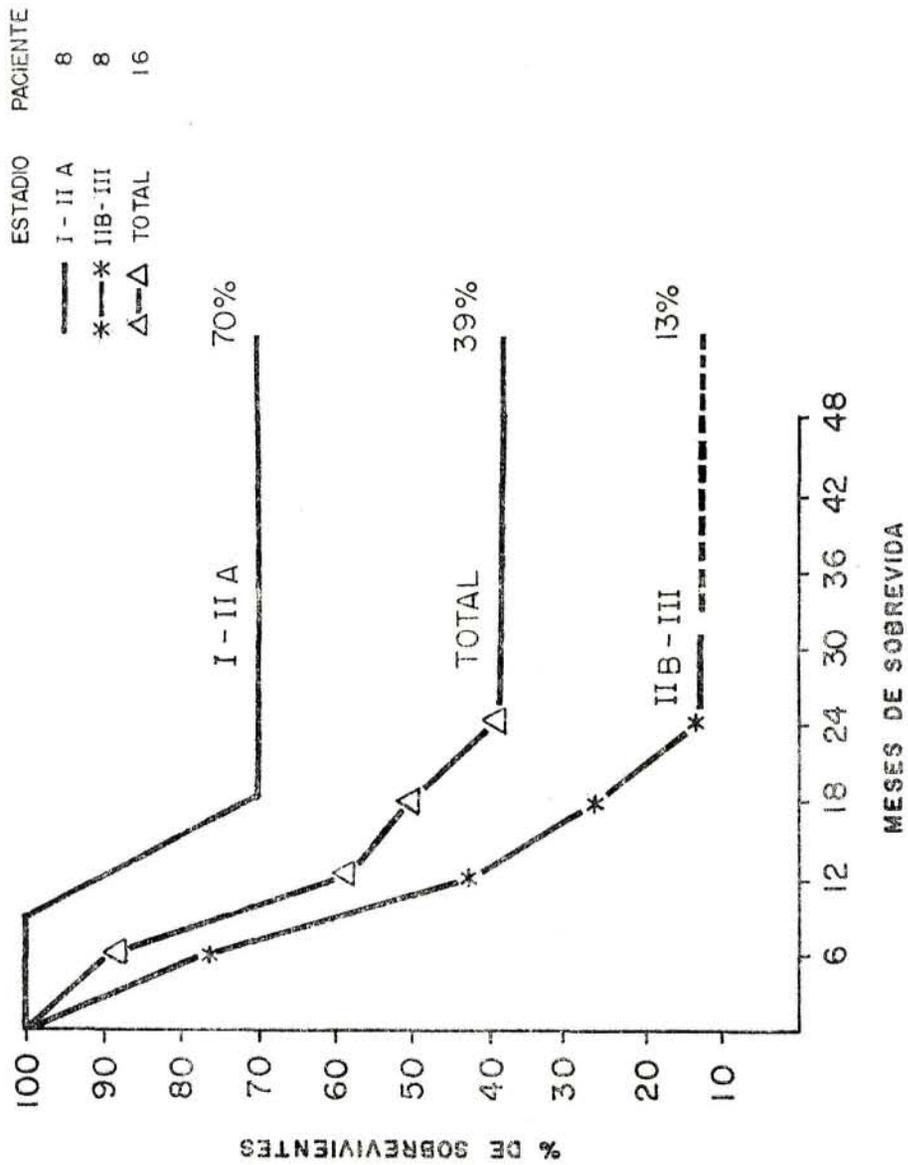


FIG. # 1 CURVA DE SOBREVIDA EN RELACION AL ESTADIO I Y IIA Y IIB-III EN 16 PACIENTES CON R.M.S.

H.N.N. 77

Dos pacientes con localización en órbita y oído medio se encuentran vivos y en remisión completa.

De acuerdo a algunos autores, el tipo histológico, la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, la edad y el tipo de tratamiento tienen valor pronóstico (9, 18). El establecimiento del estadio para realizar un tratamiento correcto tiene importancia para los resultados finales.

Los pacientes en estadio I, en los que el tumor se extirpa totalmente, tienen el mismo tiempo de supervivencia ya sea se utilice radioterapia o quimioterapia, y un mejor pronóstico que aquellos en los que no se puede realizar la extirpación (9).

Por otra parte Cassady y Sageman obtienen muy buenos resultados utilizando radioterapia en tumores localizados en maxilar y órbita (21).

Esta bien establecido que el uso de Ciclosfamida, Vincristina y Actinomicina, junto con radioterapia en tumores inoperables, prolongan la sobrevida (11, 51, 16).

Nuestros resultados muestran que, en estadio IIA, la quimioterapia con 3 drogas es efectiva, pero en los estadios IIB y III los resultados no son satisfactorios, lo que nos hace pensar con el uso de una cuarta droga, Adriamicina (doxorubicina), podemos mejorar la supervivencia en estos pacientes. Generalmente la falta de respuesta del tumor primario al tratamiento, la aparición de actividad tumoral en áreas irradiadas, metástasis pulmonar o cardíacas, y recaída sistemática son las causas de muerte en estos niños (9, 24).

El uso de quimioterapia y radioterapia preoperatoria puede permitir una extirpación completa de un tumor de otro modo irreseccable; este tipo de terapia lo utilizamos en 2 de nuestros pacientes con muy buenos resultados.

El pequeño número de pacientes de nuestra serie no permite establecer conclusiones generales pero sugiere que un diagnóstico temprano con un tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y quimioterapia con Vincristina, Ciclosfamida, Actinomicina y tal vez Adriamicina en los casos avanzados (22, 23), podrá dar a estos pacientes una mejor y más larga supervivencia, y tal vez la curación de un mayor número de ellos.

BIBLIOGRAFIA

1. F. GHAVINI; EXELBY, P. R.; ANGIO, G. J.; CHAN, W.; LIEBERMAN, P. H.; TAN, C.; MIKE, V. AND MURPHY, M. L.:
Multidisciplinary treatment embryonal rhabdomyosarcoma in children, *Cancer* 35: 677-686, 1975.
- 2.—ALBORES - SAAVEDRA, J.:
Rhaddomyosarcoma. *Prog. Clin. Cancer* 1: 683-691, 1965.
- 3.—HORN, C.R. and ENTERLINE, T.T.:
Rhaddomyosarcoma.- A clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 11: 181-199, 1958.
- 4.—FERNANDEZ, C. H.; SUTOW, W. W.; MERINO, O. R. and BEORGE, S. L.:
Childhood rhabdomyosarcoma. Analysis of coordinated therapy and results. *Am. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 123: 588-597, 1975.
- 5.—GROSFELD, J. L.; CLATWORTHY, H. W. and NEWTON, W. A.:
Combined therapy in childhood rhabdomyosarcoma. An analysis of 42 cases. *J. Pediatr. Surg.* 4: 637-645, 1969.
- 6.—JAFFE, N.; FILLER, R. M.; FARBER, S.; TRAGGIS, D. G., VAWTER, G. F.; TEFFT, M. and MURRAY, J. E.:
Rhabdomyosarcoma in children. Improved outlook with a multidisciplinary approach. *Am. J. Surg.* 125: 462-467, 1973.
- 7.—HEYN, R. M.; HOLLAND, R.; NEWTON, W. A.; TEFFT, M.; BRESLOW, N. and HARTMANN, J. R.:
The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children. *Cancer* 34: 2128-2142, 1974.
- 8.—JAFFE, B. F.; FOX, J. E. and BATSAKIS, J. G.:
Rhaddomyosarcoma of the middle ear and mastoid. *Cancer* 27: 29-37, 1971.
- 9.—SUTOW, W. W.; SULLIVAN, M. P.; RIED, H. L.; TAYLOR, H. G. and GRIFFITH, K. M.:
Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 25: 1384-1390, 1970.
- 10.—EHRlich, F. E.; HAAS, J. E. and KIESEWETTER, W. B.:
Rhabdomyosarcoma in infants and children. Factors affecting long term survival. *J. Pediatr. Surg.* 6: 571, 577, 1971.
- 11.—PRATT, C. B.:
Response of childhood rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy. *J. Pediatrics* 74: 791, 794, 1969.

- 12.—MILLER, R. W. and DALAGER, N. A.:
Fatal rhabdomyosarcoma among children in
the United States, 1960 - 69. *Cancer* 34:
18-1900, 1974.
- 13.—MILLER, R. W.:
Fifty-two forms of childhood cancer: United
States mortality experience, 1960 - 1966. *J.*
Pediatrics 75: 685 - 689, 1969.
- 14.—YOUNG, J. L. and MILLER, R. W.:
Incidence of malignant tumors in U.S. chil-
dren. *J. Pediatrics* 86: 254 - 258, 1975.
- 15.—PINKEL, D. and PICKREN, J.:
Rhabdomyosarcoma in children *J.A.M.A.*
175: 293 - 298, 1961.
- 16.—PRATT, C. B.; HUSTU, H. O.; FLEMING,
I. D. and PINKEL, D.:
Coordinated treatment of childhood rhab-
domyosarcoma with surgery, radioterapy and
combination therapy. *Cancer. Res.* 32: 606-
610, 1972.
- 17.—LIEBNER, E. J.:
Embryonal rhabdomyosarcoma of head and
neck in children. Correlation of stage ra-
diation dose, local control and survila
Cancer 37: 2777 - 2786, 1976.
- 18.—GHAVIMI, F.; EXELBY, P. R.; D'ANGIO,
G. J.; WHITMORE, W. F.; LIEBERMAN,
P. H.; LEWIS, J.L.; MIKE V. and
MURPHY, M. L.:
Combination therapy of urogenital embryonal
rhabdomyosarcoma in childre. *Cancer* 32:
1173 - 1185, 1973.
- 19.—EDLAND, R. W.:
Embryonal rhabdomyosarcoma. *Am. J. Ro-
entgenol.* 93: 671-685, 1965.
- 20.—ENZINGER, F. M. and SHIRAKI, M.:
Alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer* 24: 18 -
31, 1969.
- 21.—CASSADY, J. R.; SAGERMAN, R. H.;
TRETTER, P. and ELISWORTH, R.M.:
Radiation therapy for rhabdomyosarcoma.
Radiology 91: 116-120, 1968.
- 22.—TAN, C.; ETCUBANA, E., WOLLNER,
N. ET AL.:
Adriamycin - antitumor antibiotic in the -
treatment of neoplastic disease. *Cancer* 32:
9 - 17, 1973.
- 23.—ORTEGA, J. A.; RIVARD, G. E.;
ISAACS H. ET AL.:
The influence of chemotherapy on the prog-
nosis of rhabdomyosarcoma. *Med. Ped. On-
cology* 1: 227 - 234, 1975.
- 24.—PRATT, C.; DUGGER, D. L.; JOHNSON,
W. W. and AINGER, L. E.:
Metastatic involments of the heart in child-
hood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 31: 1942-
- 25.—LEMMON, W. T.; HOLLAND, J. W. and
1497, 1973.
KETCHMAN, A. S.:
Rhabdomyosarcoma of the prostate. *Surgery*
59: 736 - 740, 1969.
- 26.—MURPHY, M. L.:
Pediatric urologic cancer. *Cancer* 32: 1154-
1156, 1973.